



División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Departamento de Química

**Análisis de interacciones no covalentes entre regiones
funcionales de neuroreceptores aminérgicos y moléculas
con actividad neuropsiquiátrica**

Presenta

M. en C. Gerardo Padilla Bernal

Tesis para obtener el grado de :
Doctor en Ciencias (Química)

Bajo la dirección de la:
Dra. Rubicelia Vargas Fosada

Dra. Rubicelia Vargas Fosada
Asesora

M. en C. Gerardo Padilla Bernal
Tesisista



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00197

Matrícula: 2163803050

Análisis de interacciones no covalentes entre regiones funcionales de neuroreceptores aminérgicos y moléculas con actividad neuropsiquiátrica.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 9:30 horas del día 12 del mes de junio del año 2026 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. MYRNA HERNANDEZ MATUS
DR. MARCO ANTONIO GARCIA REVILLA
DR. JOEL IRETA MORENO
DR. RAFAEL ARTURO ZUBILLAGA LUNA
DRA. RUBICELIA VARGAS FOSADA

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretaria la última, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS (QUÍMICA)

DE: GERARDO PADILLA BERNAL

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.




GERARDO PADILLA BERNAL
ALUMNO

REVISÓ


MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI


DR. JUAN MORALES CORONA

PRESIDENTA


DRA. MYRNA HERNANDEZ MATUS

VOCAL


DR. MARCO ANTONIO GARCIA REVILLA

VOCAL


DR. JOEL IRETA MORENO

VOCAL


DR. RAFAEL ARTURO ZUBILLAGA LUNA

SECRETARIA


DRA. RUBICELIA VARGAS FOSADA

Agradecimientos

A lo largo de mi proceso de formación en el Doctorado en Química, he de reconocer que se presentaron momentos desafiantes y, en ocasiones, desconcertantes, no solo en el ámbito académico, sino también en otras áreas de la cotidianidad. La vida no solo se trata de los logros profesionales, sino también de articular otras facetas que nos definen, nutren y enriquecen interiormente, tanto en la soledad como en la compañía. Para esto último, tuve la fortuna de encontrar personas que no solo me brindaron su apoyo y su amistad, sino que también me tendieron la mano cuando más lo necesitaba. A todas ellas les expreso mi más profundo agradecimiento.

En primer lugar, a mi asesora de tesis, la Dra. Rubi, que más allá de su experiencia y conocimiento, el trato humano que la caracteriza y su paciencia estuvieron presentes todo este tiempo. Si bien me recibió desde la maestría, considero que fue durante el doctorado cuando tuve la oportunidad de conocerla un poco más.

A mis compañeros e integrantes del grupo de trabajo que me aceptaron, cada uno con sus particularidades, quienes más allá de la ciencia me otorgaron momentos de risa, juegos de mesa, conocimientos más casuales y reflexiones de vida. Muchos de ustedes se han convertido en mis amigos, en verdad. Ray, gracias por tu apoyo, aunque ya no estés entre nosotros.

Expreso también mi agradecimiento a los integrantes de mi comité tutorial y jurado de tesis, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo, por sus preguntas y por sus sugerencias, las cuales complementaron mi trabajo.

A la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, por brindarme el espacio académico y la infraestructura necesaria para llevar a cabo mis estudios de doctorado. He de admitir que, pese a las dificultades que enfrenta toda institución, es una universidad que se preocupa por su comunidad.

A la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI, antes CONAHCyT) por el apoyo económico otorgado mediante la beca de posgrado No. 774374.

Agradezco profundamente a mis padres, José Gerardo y Ana María, así como a mi hermana, Anali, por su apoyo incondicional, comprensión y confianza a lo largo de todos estos años. Jonathan ya no está, pero aún sigue en mi mente y me visita en mis sueños en vez en cuando. Gracias.

A todos mis amigos que, incluso desde la distancia y en medio de sus propios proyectos, siempre han estado presentes para apoyarme, en especial a Duygu Özbek, quien sin hablar el mismo idioma, de algún modo nuestra amistad sigue latente. Gracias por leerme.

Por último, quizá rompiendo un poco con la tradición de hacerte mención desde el inicio. Sabes que, desde la infancia, se me inculcó una fe que no siempre sentí ajena, sino muy parte de mí. Lamentablemente, después de la licenciatura, muchas cosas cambiaron, y en el doctorado sólo quedó una estela de confusión. Mientras unos te agradecen la fortaleza que les brindas, otros encuentran razones para negar tu existencia. Yo no sé que pensar, por lo que decidí guardar silencio. Eso complica mucho escribir estas palabras.



La incertidumbre llegó a mi vida del mismo modo que aparecieron varias canas en mi escasa barba. Sin embargo, ya no le tengo tanto miedo. No sé si se deba a las personas que me permitiste conocer o por ese extraño confort que ahora alberga mi corazón. ¿Sabes? ya no soy el de antes: poseo una mayor fortaleza, aunque también cargo con más heridas. ¿Era necesario invertir en clases de viola? La verdad, le tengo más aprecio a la guitarra. Hasta dicen que toco mejor la ocarina. Perdí mucho en un instrumento que solo terminó por quebrarme la confianza, la cabeza y el bolsillo. Me debe la cuerda de Do. Eso sí, te agradezco las largas caminatas por la ciudad con mis audífonos. De algún modo, recordar esos momentos me brindan una nostalgia que oculta la razón por la cual mis pies se movían sin control. Espero que el último esguince no afecte esa costumbre de dejarme llevar por mis pies.

Al final, solo soy una persona más que, quizá como esta tesis, quedará olvidada entre muchas otras dentro de una biblioteca virtual. Y quizá, ya sea por una simple casualidad, por una coincidencia favorecida por las probabilidades o por algo providencial, alguien más pueda encontrar en ella algo que le ayude en su propio camino. Eso no lo sé. Eso sí, si algún día eso llegara a pasar, gracias por leerme, querido lector. Más allá de ofrecerte un trabajo académico, que es lo que formalmente se espera de una tesis, espero que encuentres, de una u otra forma, una fuente de ideas en aquello que construí durante mi formación como estudiante de doctorado.

Gracias a todos por su apoyo.

Gerardo Padilla Bernal

Índice general

Índice general	I
Índice de tablas	III
Índice de figuras	VI
Resumen	1
Abstract	1
1. Introducción	3
2. Planteamiento del problema	7
3. Objetivos	11
3.1 Objetivo general	11
3.2 Objetivos particulares	11
4. Marco teórico	13
4.1 Actividad farmacológica de los antipsicóticos	13
4.2 Receptores Acoplados a Proteínas G	15
4.3 Interacciones no covalentes	20
4.4 Metodologías de la Química Teórica	22
4.4.1 Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas	22
4.4.2 Dinámica Molecular	25
4.4.3 Acoplamiento molecular Proteína - Ligando	28
5. Validación de modelos de cavidad	31
5.1 Introducción	31
5.2 Metodología	31
5.3 Resultados y discusión	32
5.4 Conclusiones	33
6. Relevancia del puente salino en las interacciones intermoleculares con el neu- roreceptor D ₂	35
6.1 Introducción	35
6.2 Metodología	36



6.3	Resultados y discusión	38
6.4	Conclusiones	43
7.	Patrones de interacción del receptor D₂ y ligandos asociados a trastornos neuropsiquiátricos	45
7.1	Introducción	45
7.2	Metodología	46
7.3	Resultados y discusión	48
7.4	Interacciones intermoleculares en función del receptor	56
7.5	Conclusiones	58
8.	Interacciones intermoleculares a través de la densidad de energía cinética de Weizsäcker	61
8.1	Introducción	61
8.2	Metodología	62
8.3	Resultados y discusión	63
8.4	Conclusiones	72
9.	Conclusiones generales	73
10.	Perspectivas	75
11.	Actividades realizadas durante el doctorado	77
	Bibliografía	79
	Apéndice A. Análisis de Dinámica Molecular del receptor D₂	89
	Apéndice B. Descriptores QTAIM para modelos de cavidades del receptor D₂	95
	Apéndice C. Validación del campo escalar $R_{1/2}$	113
	Artículos publicados	115

Índice de tablas

4.1	Términos clave en farmacología.	13
4.2	Algunos neurotransmisores que funcionan como intermediarios en vías de señalización mediadas por GPCR aminérgicos.	20
5.1	Validación de las cavidades de acuerdo con el número de contactos intermoleculares	32
6.1	Ecuaciones de la recta correspondiente de todas las aminas en estudio.	39
6.2	Valores de D_e de las estructuras optimizadas y $E(\text{SB})$ calculado con la ecuación de la Figura 6.5, Energía total de interacción (E) y porcentaje de la energía en el puente salino $\frac{E(\text{SB})}{E} \times 100$ con respecto a la Energía total de interacción.	42
7.1	Composición del modelo de membrana neuronal empleado en este estudio.	47
8.1	Estructura de capas para el átomo de calcio usando tres campos escalares $ \nabla\rho /\rho^\alpha$ para $\alpha = 1/2, 1$ y $4/3$	65
8.2	ΔE_{A-B} y ΔT_w con $c_W = 1/8$ (en a.u.) para 10 sistemas unidos por interacciones no covalentes.	66
1	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 1 D_2 - haloperidol	95
2	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 1 D_2 - haloperidol	96
3	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 1 D_2 - haloperidol	96
4	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 2 D_2 - haloperidol	96
5	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 2 D_2 - haloperidol	96
6	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 2 D_2 - haloperidol	97
7	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 3 D_2 - haloperidol	97
8	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 3 D_2 - haloperidol	97
9	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 3 D_2 - haloperidol	98
10	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> D_2 - haloperidol (pose del cristal)	99
11	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> D_2 - haloperidol (pose del cristal)	99



12	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> D ₂ - haloperidol (pose del cristal)	99
13	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 1 D ₂ - risperidona	101
14	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 1 D ₂ - risperidona	101
15	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 1 D ₂ - risperidona	101
16	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 2 D ₂ - risperidona	102
17	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 2 D ₂ - risperidona	102
18	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 2 D ₂ - risperidona	102
19	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 3 D ₂ - risperidona	103
20	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 3 D ₂ - risperidona	103
21	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 3 D ₂ - risperidona	103
22	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 1 D ₂ - aripiprazol	104
23	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 1 D ₂ - aripiprazol	105
24	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 1 D ₂ - aripiprazol	105
25	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 2 D ₂ - aripiprazol	106
26	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 2 D ₂ - aripiprazol	106
27	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 2 D ₂ - aripiprazol	107
28	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 3 D ₂ - aripiprazol	107
29	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 3 D ₂ - aripiprazol	108
30	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> 3 D ₂ - aripiprazol	108
31	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> D ₂ - dopamina	109
32	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> D ₂ - dopamina	109
33	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> D ₂ - rotigotina	110
34	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> D ₂ - rotigotina	110



35	Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del <i>cluster</i> D ₂ - rotigotina	110
36	Diferencias de la energía total (ΔE) y de la energía cinética de Weizsäcker (ΔT_W) para los sistemas del conjunto S66 definido por Hobza y col. Todas las cantidades se reportan en unidades atómicas.	113

Índice de figuras

4.1	Señalización celular mediada por GPCR.	16
4.2	Estructura terciaria de los GPCR con los motivos más importantes	17
4.3	Microinterruptores de los GPCR aminérgicos.	19
4.4	Interpretación química de los puntos críticos de enlace de acuerdo con los descriptores de la densidad y de energía local.	25
6.1	Representación esquemática de las aminas utilizadas en esta investigación.	36
6.2	Esquema de la interacción de TM3 con dos antipsicóticos (risperidona y haloperidol), dopamina y serotonina.	38
6.3	Fórmula de las moléculas de las aminas utilizadas en este trabajo.	40
6.4	Análisis QTAIM en modelos de aductos. Los aductos utilizados mostraron un solo punto crítico correspondiente al puente salino.	41
6.5	Correlaciones lineales de la energía de interacción del puente salino ($E(SB)$) en función de la distancia del enlace $H \cdots O$ del enlace de hidrógeno (D_e).	41
6.6	Poderes electrodonante (ω^-) y electroaceptante (ω^+) de las moléculas estudiadas (tabla a la izquierda) y su representación en el Donor-Acceptor Map (DAM) (imagen a la derecha).	42
7.1	Ligandos utilizados en este estudios para los modelos D_2	46
7.2	Modelo de receptor dopaminérgico D_2 en modelo de membrana neuronal	48
7.3	Energía de puntaje de los ligandos a partir del agrupamiento de las poses utilizando como criterio 2.0 Å. Cada pose representativa obtenida del agrupamiento está representado por un círculo, mientras que la pose representativa de menor energía para cada sistema está representada por un cuadrado.	49
7.4	Superposición de las estructuras del D_2 divididas en formas unidas a agonistas y antagonistas. Se observan cambios principales en la hélice TM6. Sistemas unidos a agonistas: APO - D_2 (beige), D_2 en complejo con dopamina (cian), y rotigotina (violeta). Sistemas unidos a antagonistas: APO - D_2 (beige), D_2 en complejo con haloperidol HALO1 (rosado), haloperidol - pose cristalina HALO _{CRYST} (violeta), risperidona RISP1 (verde) y aripiprazol ARI1 (azul).	50
7.5	Análisis de la matriz de distancia C_α - C_α . Los círculos de colores en la conformación APO indican los cambios principales entre los sistemas antagonistas y agonistas. El índice de residuos mostrado en la tabla se añade para ubicar los dominios D_2	51
7.6	Análisis de DM de la dopamina en complejo con D_2 . En la imagen se presentan a) gráfico de RMSD, b) gráfico de radio de giro, y c) gráfico de RMSF. Se incluye una representación esquemática de los dominios transmembrana (TM) como referencia.	52



7.7	Análisis QTAIM de la dopamina en complejo con D2DR. A la izquierda, se presenta el grafo molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la ρ_{bcp} intermolecular por residuo, resaltando la naturaleza de las interacciones: enlace de hidrógeno asistido por carga (azul), enlace de hidrógeno convencional, enlace de hidrógeno no convencional (verde) y enlace de dihidrógeno (rojo).	53
7.8	Análisis de la distribución fraccional de $\sum \rho_{bcp}$ de las cavidades del neuroreceptor D ₂ tomado en cuenta las interacciones mediadas con agua: interacciones proteína - ligando (azul), proteína - agua (anaranjado) y ligando agua (azul).	54
7.9	Análisis de la distribución fraccional de $\sum \rho_{bcp}$ de los dominios principales del neuroreceptor D ₂ dentro de un corte de 5.0 Å desde el ligando: TM2 (azul), ECL1 (naranja), TM3 (verde), ECL2 (rojo), TM5 (violeta), TM6 (marrón) y TM7 (rosado).	55
7.10	$\sum \rho_{bcp}$ de algunos residuos relacionados con el mecanismo de activación del D ₂ que interactúan con antipsicóticos dentro de un corte de 5.0 Å desde el ligando: Asp 3.32 (rojo), Trp 6.48 (rosado), conector PIF (amarillo), dominio de serina (verde), Phe 6.50 - Phe 6.51 del dominio aromático (morado) y Tyr 7.43 (azul). Para haloperidol, sólo se presenta la conformación cristalográfica. La molécula de dopamina se usa como control.	55
7.11	$\sum \rho_{bcp}$ de algunos residuos relacionados con el mecanismo de activación del D ₂ que interactúan con las distintas poses del haloperidol dentro de un corte de 5.0 Å desde el ligando: Asp 3.32 (rojo), Trp 6.48 (rosado), conector PIF (amarillo), dominio de serina (verde), Phe 6.50 - Phe 6.51 del dominio aromático (morado) y Tyr 7.43 (azul).	56
7.12	Distribución de la ρ_{bcp} en la risperidona en los sistemas cristalinos (parte superior) y los obtenidos mediante dinámica molecular de un modelo de D ₂ (parte inferior). Se definieron los fragmentos componentes de la risperidona de la siguiente manera: Fragmento 1 (azul), Fragmento 2 (rosa) y Fragmento 3 (verde). Sólo se consideraron los puntos críticos que interactúan con la proteína. Para los sistemas obtenidos por DM, RISPX indica la estructura de D ₂ -risperidona, y X es el número identificador	57
8.1	$R_{\alpha}(\mathbf{r})$ y la función de distribución radial para el átomo de calcio usando densidades de Hartree-Fock.	64
8.2	$R_{1/2}(\mathbf{r})$ para H ₂ O y NH ₃ evaluado sobre planos definidos por los átomos H-O-H y H-N-H.	66
8.3	ΔT_w vs. ΔE_{A-B} para los sistemas de la Tabla 8.2, con ecuación $\Delta T_w = 10.244956\Delta E_{A-B} - 0.047670$ y coeficiente de correlación 0.9600.	67
8.4	ΔT_w vs. ΔE_{A-B} para los sistemas del conjunto S66, con ecuación $\Delta T_w = 9.591698\Delta E_{A-B} - 0.039760$ y coeficiente de correlación 0.9389.	68
8.5	$\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ para tres sistemas, evaluado en -0.20 a.u.	69
8.6	$\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ e índice NCI del sistema CH ₄ @C ₆₀	70
8.7	$\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$, lado izquierdo, evaluado en -0.2 a.u. y coloreado por la densidad electrónica entre 0.0 y 0.05 a.u.	71
1	Modelo del receptor D ₂ -dopamina en modelo de membrana. A la izquierda se muestra la membrana construida para efectos de la dinámica, mientras que a la derecha se muestra la proteína con la dopamina en representación van der Waals (carbonos de color rosa)	89



2	Superposición de estructuras del receptor D_2 en formas unidas a antagonistas. Se observan cambios importantes en la TM6: APO - D_2 (beige), D_2 en complejo con haloperidol (tonos rosas), risperidona (tonos verdes) y aripiprazol (tonos azules). Cada fármaco está representado por tres clústeres, con gradientes de color que indican las diferencias entre ellos, desde el clúster uno (más oscuro) hasta el clúster tres (más claro).	90
3	Análisis de dinámica molecular del haloperidol en complejo con D_2 . De izquierda a derecha, de arriba a abajo: gráfica de RMSD, radio de giro y gráfica de RMSF. . . .	91
4	Análisis de dinámica molecular del haloperidol (pose del cristal) en complejo con D_2 . De izquierda a derecha, de arriba a abajo: gráfica de RMSD, radio de giro y gráfica de RMSF.	91
5	Análisis de dinámica molecular de la risperidona en complejo con D_2 . De izquierda a derecha, de arriba a abajo: gráfica de RMSD, radio de giro y gráfica de RMSF. . .	92
6	Análisis de dinámica molecular del aripiprazol haloperidol en complejo con D_2 . De izquierda a derecha, de arriba a abajo: gráfica de RMSD, radio de giro y gráfica de RMSF.	92
7	Análisis de dinámica molecular de la rotigotina en complejo con D_2 . De izquierda a derecha, de arriba a abajo: gráfica de RMSD, radio de giro y gráfica de RMSF. . . .	93
8	Análisis QTAIM del haloperidol en complejo con D_2 . A la izquierda, se presenta el gráfico molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y las trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la densidad electrónica intermolecular ρ_{bcp} por residuo, destacando la naturaleza de las interacciones: puente de hidrógeno asistido por carga (azul), puente de hidrógeno convencional, puente de hidrógeno no convencional (verde), puente dihidrógeno (rojo) e interacciones entre heteroátomos relacionadas con interacciones ácido-base de Lewis (violeta)	98
9	Análisis QTAIM del haloperidol (pose del cristal) en complejo con D_2 . A la izquierda, se presenta el gráfico molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y las trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la densidad electrónica intermolecular ρ_{bcp} por residuo, destacando la naturaleza de las interacciones: puente de hidrógeno asistido por carga (azul), puente de hidrógeno convencional, puente de hidrógeno no convencional (verde), puente dihidrógeno (rojo) e interacciones entre heteroátomos relacionadas con interacciones ácido-base de Lewis (violeta)	100
10	Análisis QTAIM de la risperidona en complejo con D_2 . A la izquierda, se presenta el gráfico molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y las trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la densidad electrónica intermolecular ρ_{bcp} por residuo, destacando la naturaleza de las interacciones: puente de hidrógeno asistido por carga (azul), puente de hidrógeno convencional, puente de hidrógeno no convencional (verde), puente dihidrógeno (rojo) e interacciones entre heteroátomos relacionadas con interacciones ácido-base de Lewis (violeta)	104



11	Análisis QTAIM del aripiprazol en complejo con D_2 . A la izquierda, se presenta el gráfico molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y las trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la densidad electrónica intermolecular ρ_{bcp} por residuo, destacando la naturaleza de las interacciones: puente de hidrógeno asistido por carga (azul), puente de hidrógeno convencional, puente de hidrógeno no convencional (verde), puente dihidrógeno (rojo) e interacciones entre heteroátomos relacionadas con interacciones ácido-base de Lewis (violeta)	108
12	Análisis QTAIM de la rotigotina en complejo con D_2 . A la izquierda, se presenta el gráfico molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y las trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la densidad electrónica intermolecular ρ_{bcp} por residuo, destacando la naturaleza de las interacciones: puente de hidrógeno asistido por carga (azul), puente de hidrógeno convencional, puente de hidrógeno no convencional (verde), puente dihidrógeno (rojo) e interacciones entre heteroátomos relacionadas con interacciones ácido-base de Lewis (violeta)	111
13	Modelos de unión en 2D en las conformaciones APO, activa (unida a agonista) e inactiva (unida a antagonista) del receptor D_2 . Los círculos azules representan la intensidad de la interacción del ligando según los resultados de QTAIM. Las líneas punteadas representan interacciones predichas con Biovia Discovery Studio (las interacciones vdW no se muestran aquí).	112



Lista de Abreviaturas

5-HT_{2A}	Receptor de 5-Hidroxitriptamina 2A (<i>5-Hydroxytryptamine 2A receptor</i>).
<i>a.u.</i>	Unidades atómicas (<i>atomic units</i>).
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico.
<i>B.D.</i>	Grado de enlace (<i>Bond Degree</i>).
BSSE	Error de superposición de los conjuntos de base (<i>Basis Set Superposition Error</i>).
CAHB	Puente de hidrógeno asistido por carga (<i>Charge-Assisted Hydrogen Bond</i>).
COSMO	Modelo de apantallamiento tipo conductor (<i>Conductor-like Screening Model</i>).
D₂	Receptor de dopamina 2 (<i>Dopamine 2 receptor</i>).
DFT	Teoría de los Funcionales de la Densidad (<i>Density Functional Theory</i>).
ELC	Bucles extracelulares (<i>Extracellular Loops</i>).
GPCR	Receptores Acoplados a Proteínas G (<i>G Protein-Coupled Receptors</i>).
ILC	Bucles intracelulares (<i>Intracellular Loops</i>).
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>).
MD	Dinámica Molecular (<i>Molecular Dynamics</i>).
MP2	Teoría de perturbaciones de Møller-Plesset de segundo orden (<i>Møller-Plesset Perturbation Theory-2nd order</i>).
MSD	Manual Merck de Diagnóstico y Terapia (<i>Merck Manual of Diagnosis and Therapy</i>).
NIST	Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (<i>National Institute of Standards and Technology</i>).
PBE0-D3	Funcional híbrido de intercambio y correlación de Perdew, Burke y Ernzerhof con corrección de dispersión de Grimme D3 (<i>Perdew, Burke and Ernzerhof hybrid functional with Grimme's D3 dispersion correction</i>).
PM7	Método Paramétrico número 7 (<i>Parametric Method number 7</i>).



QTAIM	Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (<i>Quantum Theory of Atoms in Molecules</i>).
RMSD	Desviación Media Cuadrática (<i>Root-Mean-Square Deviation</i>).
RMSF	Fluctuación Media Cuadrática (<i>Root-Mean-Square Fluctuation</i>).
SEP	Síntomas Extrapiramidales (<i>Extrapyramidal Symptoms</i>).
TM	Hélices transmembranales (<i>Transmembrane Helices</i>).

Lista de Símbolos

$d(A \cdots B)$	Distancia entre los átomos A y B.
D_e	Energía de disociación electrónica.
E_i	Energía del sistema i .
E_{SB}	Energía de interacción del puente salino.
$\mathbf{F}_i$	Fuerza aplicada a la partícula i .
$G(\mathbf{r})$	Densidad de energía cinética lagrangiana.
$H(\mathbf{r})$	Densidad de energía total.
$H(\mathbf{r})$	Matriz Hessiana de la densidad electrónica.
K_i	Constante de inhibición.
m_i	Masa de la partícula i .
$\mathbf{n}(\mathbf{r})$	Vector normal unitario a la superficie de flujo cero del gradiente de la densidad electrónica.
$\mathbf{p}K_a$	Constante de disociación ácida.
q_i	Carga de la partícula i .
$\mathbf{r}$	Vector de posición.
$\rho(\mathbf{r})$	Densidad electrónica.
ρ_{bcp}	Densidad electrónica en un punto crítico de enlace (<i>Bond Critical Point</i>).
ρ_{ccp}	Densidad electrónica en un punto crítico de caja (<i>Cage Critical Point</i>).
ρ_{ncp}	Densidad electrónica en un punto crítico nuclear (<i>Nuclear Critical Point</i>).
ρ_{rcp}	Densidad electrónica en un punto crítico de anillo (<i>Ring Critical Point</i>).
$s(\mathbf{r})$	Densidad de gradiente reducida.
T_W	Energía cinética de Weizsäcker.
$U(\mathbf{r})$	Campo de fuerzas.
$V(\mathbf{r})$	Densidad de energía potencial virial.



$V^{Coulomb}$	Potencial de Coulomb.
V^{LJ}	Potencial de Lennard-Jones.
ϵ	Constante dieléctrica o permitividad relativa del medio.
λ_i	Eigenvalores de la matriz Hessiana de la densidad electrónica ($i = 1, 2, 3$).
$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$	Laplaciano de la densidad electrónica.
ω^-	Capacidad electrodonadora.
ω^+	Capacidad electroceptora.
$\psi(\mathbf{x}; \mathbf{X})$	Función de onda multielectrónica en función de las coordenadas electrónicas y nucleares.

Resumen

Los neuroreceptores D_2 y $5-HT_{2A}$ pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), los cuales desempeñan un papel central en la modulación de la señalización neuronal en el sistema nervioso central. Estas biomoléculas han sido identificadas como blancos terapéuticos en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia. Históricamente, el desarrollo de fármacos antipsicóticos dirigidos a estos receptores ha contribuido en la mejora de la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, su uso prolongado presenta efectos secundarios considerables, como los denominados síntomas extrapiramidales, lo que evidencia la necesidad de comprender con mayor profundidad el mecanismo que regula su activación e inactivación.

Las interacciones intermoleculares en los complejos proteína-ligando son las intermediarias en la estabilización de conformaciones y, por tanto, están estrechamente relacionadas con la funcionalidad biológica de estos receptores. Se han identificado regiones estructurales asociadas con los procesos de activación e inactivación, conocidas como microinterruptores, así como zonas de reconocimiento molecular denominadas microdominios. En ese contexto, la Química Cuántica proporciona un marco teórico para la caracterización de dichas interacciones considerando su naturaleza electrónica.

La formación de dichas interacciones no dependen únicamente del fármaco, sino también del ambiente químico. En particular, el plegamiento de los receptores de membrana están fuertemente influenciados por la composición lipídica, la cual no necesariamente es capturada en las condiciones presentes en estudios de cristalografía estructural. Para ello, se requiere la incorporación de modelos de membrana neuronal.

En este trabajo se realizó un análisis de las principales interacciones entre el neuroreceptor D_2 y diversas moléculas con actividad neuropsiquiátrica (haloperidol, risperidona, aripiprazol, rotigotina y dopamina) utilizados en el tratamiento de trastornos neurológicos, empleando la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas, con énfasis en regiones estructurales asociadas a los mecanismos de activación e inactivación. Dado que las estructuras cristalográficas disponibles no necesariamente representan conformaciones bioactivas, se propuso un modelo explícito de membrana neuronal y se llevaron a cabo simulaciones de Dinámica Molecular para evaluar la estabilidad estructural y el entorno de interacción. Derivado de lo anteriormente descrito, se propone un protocolo para el estudio de las interacciones no covalentes entre los ligandos y los GPCRs.

Con el fin de comprender el papel del receptor en la distribución electrónica y energética de los ligandos, también se analizó de manera exploratoria el receptor $5-HT_{2A}$, otro blanco farmacológico fundamental en el desarrollo de antipsicóticos.

Los resultados revelan patrones de interacción distintivos entre agonistas y antagonistas. Asimismo, se identifican características diferenciales en el comportamiento modulador del aripiprazol en comparación con otros fármacos, lo que respalda su mecanismo de acción como modulador parcial y fortalece el cuestionamiento sobre la concepción clásica de los antipsicóticos como antagonistas puros del receptor D_2 . Finalmente, se caracteriza el papel de la dopamina como ligando endógeno,



evidenciando propiedades electrónicas e interaccionales particulares que la distinguen de los compuestos sintéticos.

Finalmente, se explora un campo escalar derivado de la densidad electrónica que proporciona una descripción adicional de las interacciones intermoleculares no direccionales, el cual podría ser una herramienta en el estudio de complejos neuroreceptor–ligando.

Abstract

The D₂ and 5-HT_{2A} neuroreceptors belong to the family of G protein-coupled receptors (GPCRs), which play a central role in modulating neuronal signaling within the central nervous system. These biomolecules have been identified as therapeutic targets in the treatment of neuropsychiatric disorders such as schizophrenia. Historically, the development of antipsychotic drugs targeting these receptors has contributed to improving patients’ quality of life; however, their prolonged use presents considerable side effects, such as extrapyramidal symptoms, highlighting the need to understand in greater depth the mechanism that regulates their activation and inactivation.

Intermolecular interactions in protein–ligand complexes mediate the stabilization of conformations and are therefore closely related to the biological functionality of these receptors. Structural regions associated with activation and inactivation processes, known as microswitches, as well as molecular recognition zones termed microdomains, have been identified. In this context, Quantum Chemistry provides a theoretical framework for the characterization of such interactions by considering their electronic nature.

The formation of these interactions does not depend solely on the drug, but also on the chemical environment. In particular, the folding of membrane receptors is strongly influenced by lipid composition, which is not necessarily captured under the conditions present in structural crystallography studies. For this reason, the incorporation of neuronal membrane models is required.

In this work, an analysis of the main interactions between the D₂ neuroreceptor and various molecules with neuropsychiatric activity (haloperidol, risperidone, aripiprazole, rotigotine, and dopamine) used in the treatment of neurological disorders was performed using the Quantum Theory of Atoms in Molecules, with an emphasis on structural regions associated with activation and inactivation mechanisms. Given that available crystallographic structures do not necessarily represent bioactive conformations, an explicit neuronal membrane model was proposed, and Molecular Dynamics simulations were carried out to evaluate structural stability and the interaction environment. Building upon the aforementioned, a protocol is proposed for the study of noncovalent interactions between ligands and GPCRs.

In order to understand the role of the receptor in the electronic and energetic distribution of the ligands, an exploratory analysis was also performed on the 5-HT_{2A} receptor, another fundamental pharmacological target in antipsychotic development.

The results reveal distinctive interaction patterns between agonists and antagonists. Furthermore, differential features in the modulating behavior of aripiprazole compared to other drugs are identified, supporting its mechanism of action as a partial modulator and strengthening the questioning of the classical conception of antipsychotics as pure D₂ receptor antagonists. Finally, the role of dopamine as an endogenous ligand is characterized, demonstrating particular electronic and interactional properties that distinguish it from synthetic compounds.

Finally, a scalar field derived from electron density is explored, providing an additional des-



cription of non-directional intermolecular interactions, which could serve as a tool in the study of neuroreceptor–ligand complexes.

1 Introducción

Los desórdenes mentales, también conocidos como desórdenes neuropsiquiátricos y del comportamiento, son padecimientos muy complejos, de origen multifactorial e incapacitantes por el deterioro que sufren aquellos que la padecen. Además, las personas cercanas a los pacientes se ven afectadas debido al desarrollo inadecuado de las relaciones afectivas. Actualmente, se sabe que alrededor del 1.2 % de la población a nivel mundial sufre de algún desorden mental; en México alrededor de 15 millones de personas padecían algún desorden en el año 2003 y 18.1 millones para el 2021, aumentando su incidencia principalmente por factores como la pandemia del COVID-19 [1–3]. La población más afectada son las mujeres, siendo una de las 10 primeras causas de pérdida de vida saludable [3].

De entre estos desórdenes destaca la esquizofrenia, trastorno crónico degenerativo y de alta heredabilidad que se caracteriza principalmente por la percepción anómala de la realidad [2, 4–6]. Estudios apuntan a que la esquizofrenia se trata más de un síndrome heterogéneo que de una enfermedad específica, pues se le atribuyen una combinación de factores que la desencadenan, como son los biológicos, de los cuales están los genéticos (alrededor de un 80 % de heredabilidad); los psicológicos y los sociales [4, 5]. Quienes la padecen presentan graves problemas a lo largo de su vida, además del estigma social y una reducción de la esperanza de vida en un 20 %, pues hay un mayor riesgo de suicidio o problemas cardiovasculares [5, 6]. En lo socioeconómico, el 80 %-90 % son desempleados, considerando que además deben mantenerse en tratamiento, sin contar con los estigmas sociales sobre el padecimiento [5].

La complejidad de la sintomatología propia de la esquizofrenia dificulta su diagnóstico. Los pacientes no necesariamente presentan todos los síntomas en todo momento, por lo que se habla más de un espectro psicótico, además de que su desencadenamiento se da por episodios anómalos [4]. La edad también es importante, pues se ha observado que la mayoría de los pacientes son adolescentes y adultos jóvenes, aunque hay casos en que se presenta después de los 40 años [7]. Pese al desafío del diagnóstico, es posible reconocer y clasificar los síntomas de la esquizofrenia en tres grupos, los cuales pueden variar en cada paciente [2, 4, 5]:

- **Síntomas positivos.** También llamados síntomas psicóticos, se caracterizan por ser identificables ya que una persona en condiciones normales no los presentaría. En este grupo se encuentran las alteraciones en la personalidad, la pérdida de la percepción de la realidad como las alucinaciones tanto auditivas como visuales, delirio de persecución y movimientos anormales o repetitivos.
- **Síntomas negativos.** Se caracterizan por ser síntomas que podrían presentarse en cualquier persona en algún momento de su vida, por lo que dificultan el diagnóstico del trastorno. Entre ellos se encuentra la depresión y la ansiedad; la dificultad de formar lazos afectivos y el aislamiento.

- **Síntomas cognitivos.** Estos síntomas se caracterizan por la dificultad de realizar actividades cognitivas como son la construcción de pensamiento lógico, concentración y atención, lo que compromete su capacidad de aprendizaje. Son los más difíciles de atender.

Parte de la terapia para el tratamiento de la esquizofrenia es el uso de fármacos llamados antipsicóticos. De acuerdo con el manual MSD (*Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, por sus siglas en inglés), los fármacos son moléculas que sólo influyen en las funciones biológicas existentes; no puede crearlas, cambiar su naturaleza ni tampoco reestablecer aquellas funciones dañadas, únicamente pueden controlar los síntomas [8]. Bajo esta definición, los antipsicóticos tienen la función de aminorar los síntomas, mas no posibilitan que el paciente se cure del padecimiento.

Los primeros antipsicóticos, llamados de primera generación, tienen como característica principal su alta selectividad a los receptores dopaminérgicos tipo 2, especialmente al receptor D₂. Pese al avance de los antipsicóticos de primera generación, se observó que a largo plazo, su consumo prolongado generaba trastornos neuromotores; movimientos involuntarios similares a los presentes en el mal de Parkinson, a estos efectos se les llaman Síntomas Extrapiramidales (SEP) [9–11]. Se sabe que existen al menos tres vías neuronales principales controladas por la dopamina: mesocortical, mesolímbica y nigroestriatal; mientras que las dos primeras están asociadas a la regulación del comportamiento como las emociones y el sentido de recompensa, la vía nigroestriatal controla el sistema neuromotor [12–14].

Relacionado con lo anterior, los antiparkinsonianos, fármacos destinados a tratar el mal de Parkinson, actúan como agonistas del receptor D₂, por lo que por mucho tiempo se estableció una regla que definía a los antagonistas del mismo receptor como potenciales antipsicóticos, mientras que los agonistas como posibles antiparkinsonianos. Esta regla prevaleció hasta la llegada del aripiprazol, ya que su acción como agonista parcial y antagonista cambió el entendimiento de la acción antipsicótica [10].

Como estrategia para aminorar los SEP, el enfoque de la segunda generación de antipsicóticos ha sido el sintetizar moléculas con una menor selectividad al receptor D₂. Lo anterior trajo varios resultados positivos, entre los cuales está la disminución de los SEP y una mayor eficacia, como es el caso de la risperidona [10, 15, 16]. Esta mayor eficacia se le adjudica a que, al tener antipsicóticos con menor selectividad, pueden actuar en otros neuroreceptores que podrían estar también relacionados con la esquizofrenia. Lamentablemente, la disminución de los SEP no ha sido garantía de tener antipsicóticos más seguros. Una menor selectividad aumenta la probabilidad de que los antipsicóticos interfieran en la regulación de otras vías de señalización, por lo que su uso prolongado aumenta la posibilidad de desarrollar trastornos metabólicos (aumento de peso), cardiovasculares y hormonales (hiperprolactemia) [6, 15, 17].

La disminución de la afinidad de estos fármacos también motivó a centrarse en el receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}. Este neuroreceptor se conoce principalmente por su relación con la percepción de alucinaciones, como la que se efectúa bajo el consumo de alucinógenos como el LSD o la psilocibina [10, 18].

El esfuerzo actual ha llevado a una mayor comprensión de los neuroreceptores D₂ y 5-HT_{2A} y su relación con los antipsicóticos. Ambos son receptores que pertenecen a una clase de proteínas denominadas Receptores Acoplados a Proteínas G (GPCR, por sus siglas en inglés), proteínas transmembranales compuestas por siete hélices α que participan en las principales vías de señalización y de estructura altamente conservada [19, 20].

De manera particular, los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, en conjunto con los adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos pertenecen a una subclase de receptores denominados

aminérgicos, debido a que las moléculas señal con las que interacciona son derivados de aminoácidos como la tirosina, el triptófano o la histidina [21–23]. En estos últimos años se han identificado ciertas regiones conservadas de estas proteínas (motivos) que apuntan a su participación en el cambio conformacional de la proteína activa, y por lo tanto, de su función en la regulación de la señalización celular. Esto les ha valido el nombre de microinterruptores, pues se piensa en ellos como regiones de encendido y apagado [24–26]. Si bien se tienen identificados algunos microinterruptores, principalmente en aquellos receptores provenientes de la familia A o de la rhodopsina, todavía no se tiene claro su acoplamiento para definir el mecanismo universal de activación de los GPCR.

Por otra parte, los microdominios también son regiones que han cobrado relevancia en el reconocimiento molecular, específicamente en los receptores de dopamina [27]. Un ejemplo es el aspartato conservado en la hélice transmembranal TM3 (Asp 3.32 según la numeración Ballesteros-Weinstein [28]). Hay estudios que sugieren la formación de un puente salino con el ligando, ya sea por un neurotransmisor o fármaco [27, 29–31].

En ese sentido, para el estudio de los neuroreceptores D₂ y 5-HT_{2A}, es importante el entendimiento de las interacciones no covalentes, ya que estas cobran importancia en la estructura y función en el organismo, especialmente en las regiones anteriormente mencionadas. En el estudio de proteínas, la dinámica molecular permite entender la estructura y dinámica de los sistemas de miles de átomos, pero limitada al entendimiento de su naturaleza electrónica. Esta última puede abordarse mediante herramientas de la química cuántica, las cuales proporcionan una caracterización más precisa de las interacciones no covalentes. Dicho enfoque puede dar pistas sobre la acción de los ligandos y el mecanismo de activación de los receptores.

En este contexto, la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM por sus siglas en inglés) permite relacionar los puntos críticos de la densidad electrónica con las interacciones no covalentes, como los puentes de hidrógeno; mientras que el índice de Interacciones No Covalentes (NCI por sus siglas en inglés) brinda una descripción semicuantitativa de las interacciones a partir de las isosuperficies del gradiente reducido de la densidad. Existen estudios que han explorado la presencia de estas interacciones en estructuras activas e inactivas de varios GPCR, esto con el fin de identificar aquellas que están relacionadas con el reconocimiento de los ligandos y el mecanismo de activación del receptor [29, 32].

Ya que las interacciones no covalentes que existen entre los complejos proteína - ligando median el funcionamiento de los receptores, en esta tesis se analiza a mayor profundidad la relación que hay entre la naturaleza de las interacciones no covalentes entre los neuroreceptores D₂ y 5-HT_{2A} con ligandos que tienen relación con la actividad antipsicótica por medio del análisis de la QTAIM, con especial énfasis en los microinterruptores y microdominios. Los patrones de interacción obtenidos podría contribuir al diseño de fármacos de manera racionalizada y más seguros, esto es, disminuyendo los efectos secundarios. Además, se requiere contemplar las condiciones bioquímicas de estos receptores, ya que se encuentran enbebidos en la membrana neuronal, la cual posee concentraciones particulares de colesterol y esfingomielina, por lo que se analiza el medio en el estudio de las interacciones intermoleculares neuroreceptor - ligando.



2 Planteamiento del problema

Los neuroreceptores que pertenecen a la familia de los GPCR son de gran importancia para el tratamiento de trastornos mentales, como es el caso de la esquizofrenia. De entre los neuroreceptores, el receptor dopaminérgico D₂ ha sido el más estudiado por ser molécula blanco de muchos antipsicóticos. A pesar de que este receptor, como los demás de su clase, han sido ampliamente estudiados, todavía se desconoce su mecanismo de activación global.

A partir del estudio de este receptor, es que se han desarrollado fármacos conocidos como antipsicóticos, los cuales son indicados para el tratamiento de la esquizofrenia. Los antipsicóticos al ser estructuralmente diversos entre sí, no comparten necesariamente una estructura molecular característica, por lo que su clasificación responde principalmente a un trasfondo histórico y clínico, por lo que actualmente se cuenta con tres generaciones.

La primera generación se caracteriza por una alta selectividad al receptor D₂ pero con efectos secundarios nocivos en periodos largos de administración; la segunda generación o también denominados atípicos, presentan una menor selectividad, ampliando su espectro de acción a otro tipo de receptores, característica que les ha permitido su indicación en otros trastornos neurológicos como el trastorno de ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos de la conducta alimentaria, trastorno obsesivo-compulsivo, entre otros [33]. Finalmente, la tercera generación rompe con el esquema tradicional de antipsicóticos como antagonistas, al introducir mecanismos de acción más complejos, como la modulación parcial de la actividad dopaminérgica [10].

La diversidad estructural de los ligandos con acción terapéutica en un mismo blanco, lleva a pensar en que estas moléculas interaccionan en zonas específicas que se relacionan con la activación e inactivación de los GPCR, los cuales son denominados microinterruptores [24–26], por lo que identificar patrones de interacción podría brindar pistas sobre la relación estructura-funcionalidad del receptor D₂ y otros asociados con los trastornos neurológicos como el 5-HT_{2A}. Para el sitio activo, se tienen identificados al microswitch de transmisión CWxP y el conector PIF [24, 34]. También se ha identificado al aspartato Asp 3.32, como residuo característico de los GPCR aminérgicos y con la capacidad de formar puentes salinos con los neurotransmisores como la dopamina, entre otros sitios llamados microdominios [27, 29]. El estudio de la interacción neuroreceptor-ligando presenta algunos desafíos. Si bien se cuenta con información cristalográfica en el Protein Data Bank del neuroreceptor D₂ como por ejemplo, en complejo con el haloperidol (PDB ID:6LUQ) o la risperidona (6CM4), se debe tener en cuenta que la conformación resultante no representa necesariamente una conformación bioactiva [35].

La metodología propuesta por Caffrey y Cherezov [36] ha sido una de las estrategias más utilizadas para la purificación y cristalización de proteínas transmembranales, debido al uso de monooléina para simular un entorno lipídico similar al de la bicapa celular. Esta aproximación ha sido empleada en la cristalización del receptor D₂ en complejo con haloperidol [37] y con risperidona [30].

Adicionalmente, en sistemas cristalizados en complejo con antagonistas, como en los menciona-

dos anteriormente, es común la introducción de mutaciones puntuales, particularmente en residuos asociados al conector PIF, con el objetivo de reducir la flexibilidad conformacional del receptor y facilitar la obtención de patrones de difracción de rayos X. Sin embargo, estos ajustes experimentales en la composición del entorno lipídico y en la introducción de mutaciones estabilizantes, pueden comprometer la obtención de conformaciones representativas del estado bioactivo del receptor, lo que limita la interpretación funcional de las estructuras cristalográficas obtenidas.

A diferencia de la mayoría de las células del cuerpo humano, los neuroreceptores están presentes en las neuronas, las cuales poseen una composición muy característica, como una mayor concentración de colesterol, que le brinda mayor rigidez a la célula; además de la presencia de esfingomielina y otros glicolípidos, a los que se les asocia funciones de ancla para el reconocimiento de otras biomoléculas [38–42].

En ese sentido, la Dinámica Molecular (DM) permite modelar sistemas con muchos átomos como las proteínas embebidas en una membrana. Uno de los estudios teóricos más relevantes bajo esta metodología ha sido el trabajo de Dror y col. [34], el cual consiste en la simulación de la desactivación del receptor adrenérgico β_2 unido con el agonista BI-167107 y un nanocuerpo en el sitio de unión de la proteína G. Entre los resultados destaca la identificación del conector PIF, cercano al motivo CWxP y que conecta a los dos sitios de unión. La observación de sus conformaciones así como el RMSD en residuos clave mostraron que no hay un acoplamiento armónico y sistematizado entre las regiones; el sitio de unión a la proteína G presenta cambios conformacionales en sintonía con el conector, mientras que el sitio de unión del ligando cambia de manera independiente. Si bien este estudio aporta resultados relevantes, no se contempla la inserción de la proteína a un modelo de membrana con composición cercana a la fisiológica.

Otro aspecto a destacar es el papel de las interacciones formadas en la cavidad del receptor y su naturaleza electrónica, la cual no puede capturarse adecuadamente mediante DM. La Química Cuántica, en contraste, permite describir fenómenos dependientes de la densidad electrónica, aunque restringida a sistemas de menor tamaño. En este sentido, Tosso y col. [29] estudiaron la cavidad del receptor de dopamina D_2 en complejo con la dopamina, empleando acoplamiento molecular para proponer conformaciones plausibles del ligando y del sitio de unión en el estado activo.

Posteriormente, mediante la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas [43, 44] (QTAIM por sus siglas en inglés), caracterizaron las interacciones presentes, ofreciendo una primera descripción de los contactos que sustentan su modelo y, junto con un estudio de la superficie de energía potencial de la dopamina, determinaron la conformación más probable y, por lo tanto, bioactiva de la dopamina.

A partir de la importancia de las interacciones no covalentes en la estructura, funcionalidad y capacidad de reconocimiento molecular de los neuroreceptores, y considerando los avances y desafíos expuestos en este ámbito, este trabajo presenta un estudio de las interacciones intermoleculares entre neuroreceptores, con énfasis en el neuroreceptor dopaminérgico D_2 y ligandos asociados a la actividad antipsicótica —tanto de manera cualitativa como cuantitativa— en sitios clave y bajo condiciones cercanas al ambiente celular, lo cual podría aportar información relevante para el diseño de fármacos.

Por la cantidad de átomos del neuroreceptor D_2 y la relevancia de la naturaleza de las interacciones proteína–ligando, resulta necesario adoptar un enfoque combinado que integre la DM y el análisis topológico de la densidad electrónica mediante la QTAIM. En este sentido, los complejos del neuroreceptor con ligandos representativos se abordan mediante DM, embebidos en un modelo de membrana cercano al entorno neuronal, con el fin de identificar las conformaciones más probables. Este procedimiento permite relajar el sistema desde una condición cristalina hasta estados que emulan de manera más realista el ambiente fisiológico.



Una vez seleccionados dichos sistemas, la construcción de modelos reducidos, denominados cavidades, posibilita el estudio detallado de las interacciones no covalentes, con un enfoque particular en microinterruptores y microdominios relevantes para la activación del receptor. En este contexto, el análisis topológico de la densidad electrónica mediante QTAIM permite caracterizar interacciones no covalentes direccionales, como los puentes de hidrógeno, así como describir patrones de interacción determinados por la distribución de la densidad electrónica, los cuales pueden resultar determinantes para la comprensión de la actividad farmacológica.



3 Objetivos

3.1. Objetivo general

Dilucidar el papel de las interacciones no covalentes que se establecen entre los fármacos anti-psicóticos con los microinterruptores y microdominios del sitio activo de neuroreceptores, con el fin de encontrar patrones que aporten indicios sobre su influencia en los procesos de activación e inactivación y su consecuente actividad terapéutica.

3.2. Objetivos particulares

- Proponer un protocolo para el estudio de interacciones no covalentes en los sistemas proteína - ligando de interés.
- Determinar las interacciones de los neuroreceptores aminérgicos D₂ con algunos ligandos (haloperidol, risperidona, aripiprazol y rotigotina) mediante el análisis de la densidad electrónica, que permitan diferenciar su acción terapéutica.
- Explorar algún campo escalar derivado de la densidad electrónica que permita el análisis de las interacciones proteína - ligando en estos sistemas.



4 Marco teórico

4.1. Actividad farmacológica de los antipsicóticos

En farmacología, la afinidad se define como la capacidad de un fármaco para unirse con el receptor, independientemente de sus consecuencias funcionales. La actividad intrínseca se define como el efecto de un fármaco en los cambios funcionales en la molécula blanco, en este caso específico los neuroreceptores D_2 y $5-HT_{2A}$. Si bien la afinidad puede cuantificarse en el laboratorio mediante la obtención de la constante de afinidad o inhibición (K_i), la actividad requiere de una medición relativa de la potencia, eficacia intrínseca y efectividad del fármaco [45–48]. En la Tabla 4.1 se presentan los términos farmacológicos mencionados con anterioridad.

Tabla 4.1: Términos clave en farmacología tomados de las referencias [45–48].

Término	Definición	Ejemplo
Afinidad	Propiedad de un fármaco que describe su capacidad para unirse a un receptor de manera cuantitativa.	El haloperidol presenta una afinidad de $K_i \approx 1$ nM [49] por el receptor D_2 .
Potencia	Cantidad o concentración de fármaco necesaria para producir un efecto determinado. A menor dosis requerida, mayor potencia.	Si para el dolor de cabeza, 5 mg del fármaco A tienen el mismo efecto que 10 mg del fármaco B, entonces el fármaco A es el doble de potente.
Eficacia intrínseca	Propiedad del fármaco que describe el efecto que este tiene sobre la actividad del receptor, lo cual puede conducir a un cambio en la actividad celular. No se puede medir directamente.	La bromocriptina activa el receptor D_2 (agonista), mientras que el haloperidol lo inactiva (antagonista).
Efectividad	Grado de efectos benéficos en la práctica real.	El haloperidol es un antipsicótico muy eficaz, pero poco efectivo si se consideran sus efectos adversos.

Históricamente, se ha definido a los agonistas como fármacos con afinidad hacia el receptor y actividad intrínseca al devolver una respuesta por parte del receptor. Los antagonistas por el contrario, si bien son afines al receptor de interés, estos no producen una respuesta e incluso reducen la probabilidad de unión de algún agonista [45]. El problema con estas definiciones es que actualmente se sabe que los receptores son en cierto modo flexibles, pues aunque con baja probabilidad, pueden

adoptar la conformación activa sin necesidad de ligando [50]. A esta facilidad de cambio entre una conformación inactiva a una activa se le conoce como eficiencia de isomerización [45].

Estos cambios han requerido de nuevas definiciones que permitan determinar la actividad de un fármaco más como la capacidad de estabilizar ciertas conformaciones, razón por la cual actualmente se ha acuñado el término de agonista inverso. Tanto el agonista como el agonista inverso poseen una eficiencia intrínseca excluyente, pues mientras que uno dirige al receptor a adoptar una conformación activa, el segundo la reprime. El antagonista por su lado, mantiene su definición en no poseer eficacia intrínseca [45].

Los esfuerzos actuales van dirigidos al diseño racional de fármacos antipsicóticos que tenga la mayor eficiencia. De esta manera, su uso repercutirá lo menos posible en la vida de los pacientes, que ya de por sí están comprometidos con la enfermedad. Existen muchos factores que desencadenan la esquizofrenia y su estudio representa un desafío interdisciplinario, ya que es necesario comprender la bioquímica del cerebro. Entre los trabajos que buscan criterios no relativos para determinar la acción farmacológica está la asociación de descriptores de reactividad electrónicos como la capacidad electrodonadora y electroaceptora [51, 52].

Hipótesis dopaminérgica y serotoninérgica

El descubrimiento de los primeros antipsicóticos y el estudio de algunas drogas psicomiméticas marcaron la pauta para proponer hipótesis que explicaran la bioquímica del cerebro detrás de la esquizofrenia. La primera hipótesis y la más aceptada hoy en día es la hipótesis dopaminérgica, la cual ha sido clave en el desarrollo de antipsicóticos. Hoy en día, se conoce que la dopamina es un neurotransmisor que participa en la regulación del sistema neuromotor, el placer, el sistema de recompensa y otros efectos en el comportamiento [9].

En primer lugar, los múltiples estudios que se hicieron con anfetaminas mostraron que los adictos presentaban un comportamiento psicótico cuando se les suministraban dosis altas de la droga. Aquellos que ya tenían un cuadro psicótico empeoraban después del consumo de la droga [12, 53]. Las anfetaminas se convirtieron entonces en moléculas modelo para la promoción de episodios psicóticos con el objetivo de relacionar la esquizofrenia con la bioquímica del cerebro. Ensayos en primates confirmaron que bajo los efectos de anfetaminas, exhibían comportamientos erráticos y repetitivos, distanciamiento social, hipervigilia e hiperactividad [53]. Actualmente, se sabe que las anfetaminas se encargan de liberar la dopamina de reserva e interaccionar con el transportador de dopamina para invertir su funcionamiento, liberando dopamina en vez de capturarla [10, 53].

Por otro lado, el descubrimiento de los antipsicóticos se dio con la síntesis de la clorpromazina, desarrollada en la Segunda Guerra Mundial como molécula prueba en el desarrollo de nuevos anti-histamínicos, la cual, luego de su administración en pacientes, se observó que los mantenía con una actitud calmada y somnolienta [9]. En 1959, se sintetiza el haloperidol, una butirofenona sintetizada a partir de un analgésico opioide, cuyo efecto antipsicótico era mayor al de la clorpromazina [12, 54].

Los resultados obtenidos motivaron la búsqueda de la causa de la esquizofrenia, lo que llevó entre los años 60s y 70s al descubrimiento del receptor D_2 , el cual ha sido considerado como el receptor de la esquizofrenia [9]. El descubrimiento se dio a partir del uso de haloperidol marcado con el isótopo tritio ($[^3H]$ haloperidol, en la notación de moléculas marcadas isotópicamente). Los subsecuentes experimentos con los receptores se hicieron con $[^3H]$ dopamina. Los resultados mostraron que no todos los receptores interaccionaban con el $[^3H]$ haloperidol, lo que llevó a la conclusión de que existen distintos tipos de receptores dopaminérgicos. Los que no interaccionan con el haloperidol se les denominó receptores dopaminérgicos tipo 1, que engloba a los receptores D_1 y D_5 , mientras que

aquellos que sí interactuaban se les denominó receptores dopaminérgicos tipo 2, que incluye a los receptores D_2 , D_3 y D_4 [9].

El estudio de las anfetaminas y los antipsicóticos arrojaron la formulación de dos hipótesis dopaminérgicas que, posteriormente se combinaron. La primera establecía que la acción antipsicótica se debía al bloqueo de los receptores de dopamina tipo 2. La segunda relacionaba el exceso de dopamina con la mayor parte de la causa de la esquizofrenia [55]. A partir de esta hipótesis, la estrategia a seguir para tratar la esquizofrenia era a partir del bloqueo de los receptores dopaminérgicos tipo 2, principalmente el receptor D_2 , base en el desarrollo de los antipsicóticos de primera generación y aún algunos de segunda generación [9, 54].

La hipótesis dopaminérgica ha sido esencial en el descubrimiento de la bioquímica cerebral detrás de la esquizofrenia, pero no es la única propuesta ya que existen otros estudios que apuntan a la importancia de otras vías de señalización [10, 11]. Entre las propuestas, se destaca las controladas por receptores serotoninérgicos del tipo 2, que tiene como característica principal su relación con la generación de alucinaciones, especialmente el neuroreceptor $5-HT_{2A}$ [56–58].

Otra característica observada es la afinidad de los antipsicóticos de segunda generación al receptor $5-HT_{2A}$, la cual puede ser incluso mayor que la exhibida para los receptores dopaminérgicos, por lo que se ha propuesto la relación de la afinidad $D_2/5-HT_{2A}$ como criterio para el diseño de antipsicóticos. Esta relación tiene en su propósito la disminución de los SEP, pues se ha observado que disminuye su presencia en aquellos fármacos que tienen una afinidad mayor al receptor $5-HT_{2A}$ [59].

Actualmente, la tercera generación de antipsicóticos se caracteriza por el agonismo parcial sobre los receptores dopaminérgicos D_2 y D_3 , junto con efectos antagonistas sobre receptores serotoninérgicos $5-HT_{2A}$ [60]. Este perfil farmacológico confiere un efecto modulador sobre la vía dopaminérgica al evitar el bloqueo completo de los neuroreceptores en los circuitos estriatales, lo que favorece la estabilización del estado de ánimo con una menor incidencia de efectos secundarios, además de efectos sobre los procesos neurotróficos, es decir, aquellos relacionados con la protección, mantenimiento y plasticidad de las neuronas [60, 61]. Entre estos fármacos se encuentran la lumateperona, la cariprazina y el aripiprazol.

4.2. Receptores Acoplados a Proteínas G

El aspecto en común que comparten los neuroreceptores D_2 y $5-HT_{2A}$, principales biomoléculas blanco de los antipsicóticos, es que ambos pertenecen a una clase de proteínas denominadas Receptores Acoplados a Proteínas G (GPCR, por sus siglas en inglés), proteínas transmembranales compuestas por siete hélices α que participan en las principales vías de señalización y de estructura altamente conservada [19, 20, 50]. Estas proteínas son alostéricas, ya que su funcionalidad depende de la interacción con las señales químicas extracelulares, llamadas ligando, y una proteína G, involucrada principalmente con la vía de señalización de la adenil ciclasa (AMPC) y la vía de la fosfolipasa C [19, 20] (Figura 4.1).

Existe una gran diversidad de GPCR, las cuales se encargan de captar las señales bioquímicas del exterior: la secreción de otras biomoléculas de importancia, la modulación de las señales sinápticas, la regulación de funciones homeostáticas, cognitivas, sensoriales y conductuales, al grado de que alrededor del 30 % de los fármacos están destinados a este tipo de neuroreceptores [19, 25, 62].

La estructura terciaria general de los GPCR se encuentra sin cambios considerables. Los dominios que constituyen estos receptores son siete hélices α transmembranales, denominados TM_x , donde x es el número de hélice transmembranal (por ejemplo, la TM_3 sería la hélice 3), tres bucles

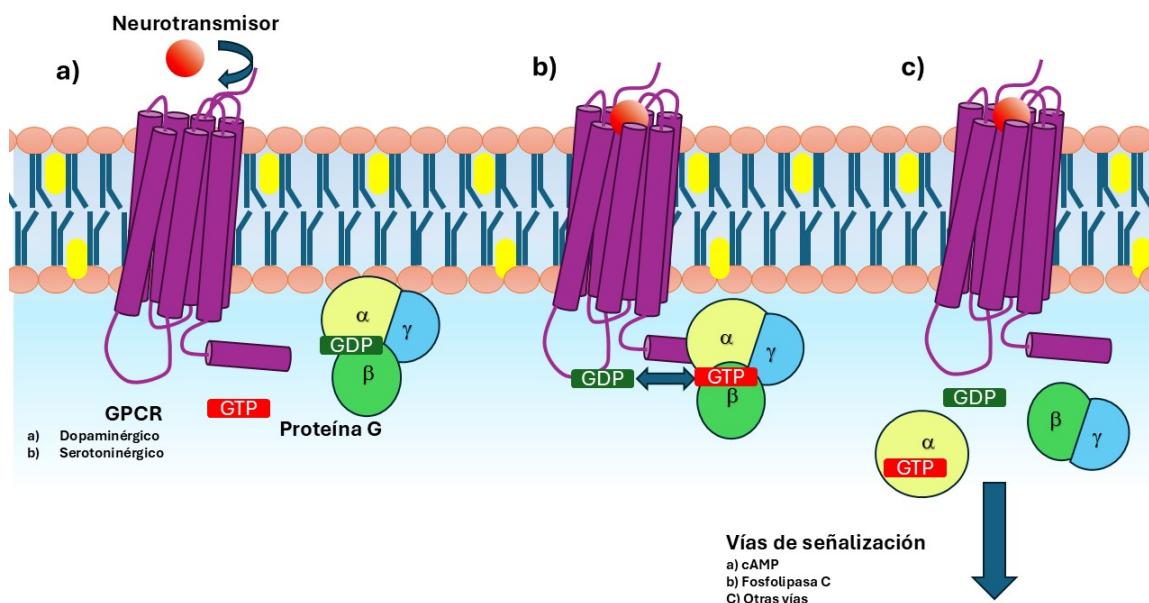


Figura 4.1: Señalización celular mediada por GPCR. a) En la señalización neuronal se conocen como neuroreceptores, los cuales reconocen la molécula señal o neurotransmisor y la proteína G. b) Los cambios conformacionales del GPCR permite el intercambio de GDP a GTP. c) Las subunidades de la proteína G se separan, disparando diferentes vías de señalización.

extracelulares (ECL, por sus siglas en inglés), tres bucles intracelulares (ICL, por sus siglas en inglés) y una hélice intracelular (H8). También se conocen los dos sitios de unión, los cuales se ubican entre la TM3, TM5, TM6 y TM7 del lado extracelular y los bucles ICL2 e ICL3 para el ligando señal y la proteína G, respectivamente [19, 50]. Además, estudios recientes muestran que la hélice TM3 funciona como eje de los cambios conformacionales importantes en la activación del receptor, pues en ella se presentan la mayor cantidad de interacciones interhelicoidales [32]. Alrededor de la TM3, se observa mayores cambios en las hélices TM5, TM6 y TM7 mientras que las hélices restantes se muestran sin variaciones considerables [32] (Figura 4.2).

Se calcula que existen alrededor de 800 GPCR, la mayoría intermediarios de respuestas olfatorias [62] y que se reparten en cinco familias: la familia A o de la rodopsina, la cual es la más extensa y de mayor estudio pues cuenta con alrededor del 84 % de los receptores [63]; la familia B, donde se encuentran los receptores de secretina; la familia C o del glutamato, fundamentales en varios procesos neuronales; la familia F o receptores Frizzled; y la familia de los receptores de adhesión [50, 64, 65].

Dentro de la familia A (o de rodopsina) se encuentran los receptores aminérgicos, los cuales tienen un ligando natural un derivado de algún aminoácido, tales como los receptores adrenérgicos (L-adrenalina), muscarínicos (acetilcolina), histaminérgicos (histamina), dopaminérgicos (dopamina) y serotoninérgicos (serotonina) [21–23]. Para efecto de los antipsicóticos y su relación con la esquizofrenia, se han identificado a los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos (5-hidroxitriptamina) como los encargados de regular muchas de las actividades sinápticas cerebrales y relacionados con la esquizofrenia, especialmente los receptores dopaminérgicos D₂ y serotoninérgicos 5-HT₁ y 5-HT₂ [15].

Ya que los GPCR proceden de una estructura terciaria común con residuos altamente conserva-

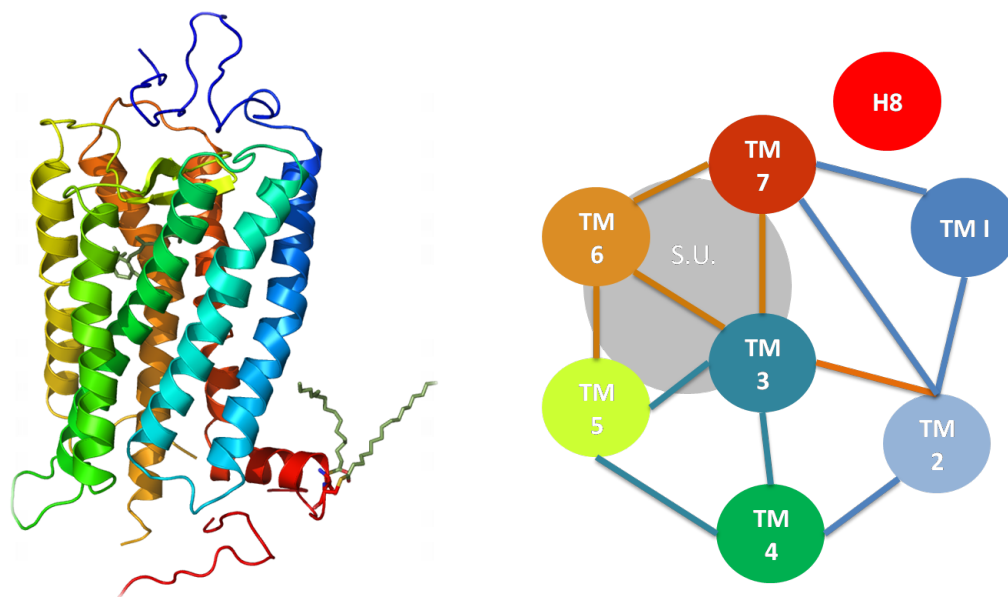


Figura 4.2: Estructura terciaria de los GPCR con los motivos más importantes. Las regiones TM son las hélices transmembranales, mientras que S.U. es el sitio de unión del ligando.

dos, en su estudio se ha convenido en el uso de una numeración especial propuesto por Ballesteros-Weinstein [28], la cual permite identificar y comparar los residuos que interaccionan con los ligandos, aquellos que han sufrido de una mutación e identificar motivos que pueden asociarse al mecanismo de activación de los GPCR de una manera más versátil.

La numeración consiste en lo siguiente:

- El número principal corresponde a uno de los dominios del receptor (hélices transmembranales 1-7, bucles extracelulares, bucles intracelulares y hélice intracelular 8)
 - Si el residuo se encuentra en una de las hélices α , se le asignará el número de dicha hélice (1-7).
 - Si el residuo se encuentra en un bucle, se colocan los números de las hélices que son conectados por dicho bucle. Por ejemplo, si el bucle conecta las hélices 4 y 5, se asignará el número 45.
- El número secundario se asignará con respecto a la posición del residuo más conservado separado por un punto.
 - Al residuo más conservado de cada zona se le asignará el número 50.
 - La numeración disminuirá en dirección N-terminal por una unidad y aumentará una unidad dirección C-terminal.

En este trabajo también se ha optado por emplear esta numeración para etiquetar los residuos de los GPCR, principalmente para mantener la convención utilizada en gran parte de la literatura especializada.

Microinterruptores y microdominios de los GPCR aminérgicos

Los GPCR en general poseen una estructura secundaria y terciaria altamente conservada, por lo que su mecanismo de activación parece ser común, aunque desconocido hasta el día de hoy. Los estudios con los que se cuenta han identificado ciertas regiones conservadas de estas proteínas (motivos) que podrían estar relacionadas a su participación en el cambio conformacional de la proteína activa. Esto les ha valido el nombre de microinterruptores, pues se piensa en ellos como regiones de encendido y apagado [24–26]. Los cuatro motivos que se tienen identificados como microinterruptores son los siguientes, haciendo mención que las mayúsculas indican que el residuo es altamente conservado en este microinterruptor:

- **(d/e)Rg**. En este motivo, el residuo de arginina R 3.50 (Los residuos se etiquetan según la numeración de Ballesteros-Weinstein) forma interacciones electrostáticas con el ácido glutámico Glu 6.30, por lo cual se le ha denominado interruptor iónico; se encarga de estabilizar las conformaciones inactivas [25]. La ruptura de este microinterruptor también da lugar a la introducción de moléculas de agua y la preparación del acoplamiento de la proteína G. Este microinterruptor se ubica entre las hélices TM3 y TM6 en la región citoplasmática.
- **CwxP**. Este sitio ha sido identificado como un interruptor de transmisión, pues a partir de estudios cristalográficos se ha observado la rotación de la hélice TM6 a partir de estos residuos en el proceso de activación de la rodopsina. Su característica principal es que se encuentra entre el sitio de unión de ligando y una zona intermedia [34].
- **PIF**. Este sitio es identificado como un conector entre el sitio de unión de ligando y el sitio de unión de la proteína G [34]. Existe una cercanía de los residuos de isoleucina Ile 3.40 y fenilalanina Phe 6.44, propios de este motivo con el microinterruptor CwxP, por lo que se le considera importante en el movimiento de la hélice TM6, y algunos investigadores han propuesto que se trata de un solo complejo PIF/CwxP [34].
- **nPxxY**. Este motivo se ubica en la hélice TM7 y se le asocia a su residuo tirosina Tyr 7.53, el cual actúa como una barrera hidrofóbica y que se rompe al momento de activarse. Esta ruptura permite la reorganización de las moléculas de agua y posterior formación de una red de puentes de hidrógeno hacia el sitio (d/e)Rg y las subunidades de proteína G [25]. Por esta razón se le ha dado el nombre de microinterruptor de tirosina. Se ha observado que la parte terminal de esta hélice sufre un pliegue en dirección al sitio de unión de la proteína G debido a la prolina Pro 7.50. Este plegamiento ha sido de interés porque este sitio es uno de los que ha definido los diferentes estados conformacionales intermedios de las GPCR [24, 25, 50].

La Figura 4.3 muestra la localización de los microinterruptores en los GPCR. Se destaca la relevancia de las hélices TM3 y TM6, pues en ellas se encuentran involucrados dos microinterruptores. La TM3 se ha identificado como parte del sitio de unión del ligando y como hélice eje, pues es donde se dan la mayor cantidad de interacciones interhelicoidales. La TM6, por su parte, es la hélice que presenta más cambios conformacionales, tanto rotacionales como traslacionales. Entre la TM3 y la TM6 podemos ubicar a los dos sitios de unión tanto de ligando como de proteína G, así como la ubicación de los microinterruptores iónico y de transmisión. Actualmente, se cuenta con investigaciones tanto experimentales como teóricas de estos sitios que han ayudado a aclarar su participación en el mecanismo de activación [66–68].

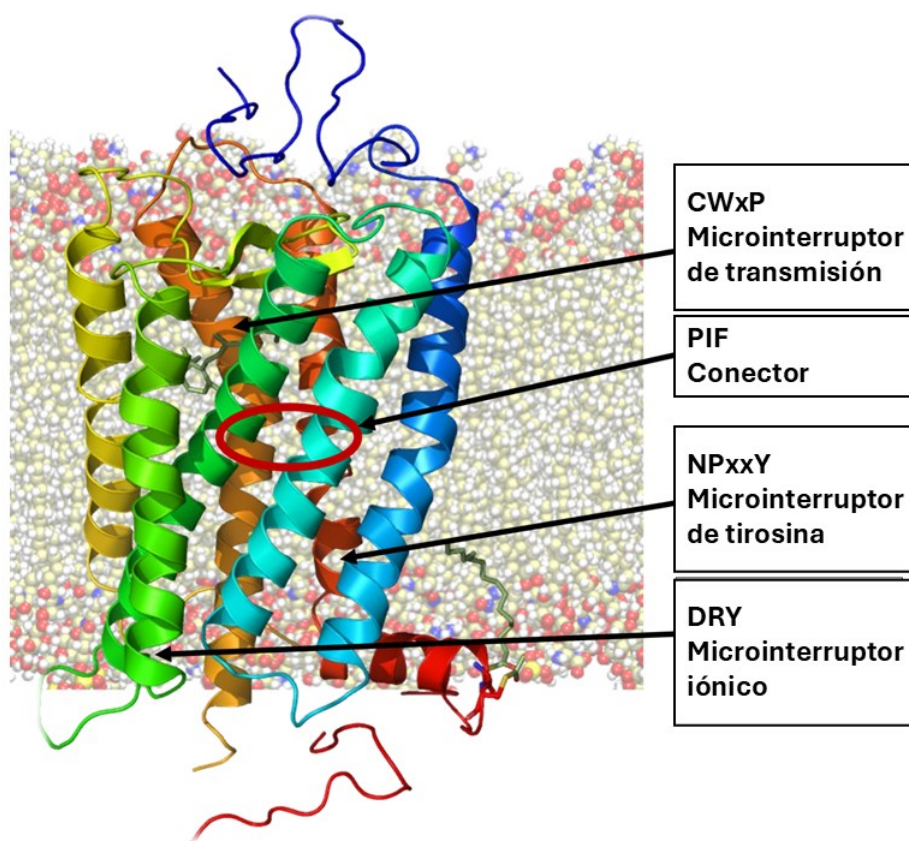
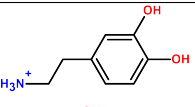
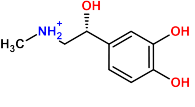
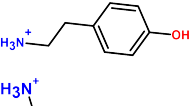
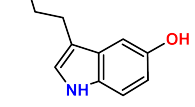
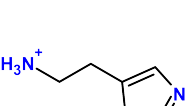
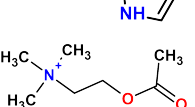


Figura 4.3: Microinterruptores de los GPCR aminérgicos. Los residuos en "x" significa que puede ser cualquier aminoácido. En el caso de los receptores serotoninérgicos tipo 2, en el microinterruptor de transmisión está presente una metionina en vez de una cisteína.

Otras regiones de interés se han encontrado dentro de los receptores aminérgicos y que pertenecen a la cavidad principal, los cuales son denominados microdominios. Su atención recae en que la acumulación de un tipo de residuos puede promover cierto tipo de interacciones con el ligando, como son los puentes de hidrógeno (microdominio de serinas), puente salino (microdominio Asp) o interacciones de tipo π (microdominio aromático). Este último podría estar relacionado con el movimiento de la TM6, debido a que el Trp 6.48 está relacionado con este microdominio y el microinterruptor CWxP [27].

De los tres microdominios mencionados anteriormente, el microdominio del aspartato tiene su nombre por el residuo Aspartato 3.32, localizado en la hélice transmembranal TM3 y que es particular de los GPCR aminérgicos por ser el único aminoácido ácido de la cavidad con la capacidad de formar un puente salino con alguna amina cargada propia del ligando [27, 29]. Esto es posible si el fármaco posee un grupo con un pK_a que, a condiciones fisiológicas, favorezca su protonación. En la Tabla 4.2 se presentan los neurotransmisores canónicos o endógenos de los GPCR aminérgicos. La excepción de entre los neurotransmisores presentados es la acetilcolina, la cual tiene como grupo funcional un catión de amonio cuaternario permanente, esto es, independiente del medio.

Tabla 4.2: Algunos neurotransmisores que funcionan como intermediarios en vías de señalización mediadas por GPCR aminérgicos.

Molécula	Nombre	Neuroreceptor blanco	Aminoácido precursor	pK_a
	Dopamina	Dopaminérgicos	Tirosina	9.27
	Adrenalina (Epinefrina)	Adrenonérgicos	Tirosina	8.91
	p-Tiramina	TAAR ₁	Tirosina	9.66
	Serotonina (5-hidroxitriptamina)	Serotoninérgicos	Triptófano	10.00
	Histamina	Histaminérgicos	Histidina	9.58
	Acetilcolina	Muscarínicos	Colina y acetil-CoA	-

4.3. Interacciones no covalentes

Para hablar de la modulación de las conformaciones activas o inactivas de los GPCR mediante un ligando, es necesario partir de las interacciones que se forman, las cuales son de menor magnitud que el enlace covalente, energéticamente hablando, aunque de gran importancia en la materia que nos rodea. A este tipo de interacciones se les conoce como interacciones no covalentes y poseen una gran relevancia en las biomoléculas.

De entre todas las interacciones no covalentes, los puentes de hidrógeno son interacciones de gran interés por su naturaleza electrónica, por lo que actualmente siguen siendo objeto de estudio. Además, en los sistemas vivos, son uno de los principales reguladores de la funcionalidad y estructura de las proteínas. Historicamente, los puentes de hidrógeno han sido conocidos como la interacción resultante de dos heteroátomos electronegativos A y B mediados por un átomo de hidrógeno (A–H···B), en donde los heteroátomos participantes son principalmente O, N y F [69].

Desde 1902, ya se reconocía esta interacción como *Nebrenvalenz* o valencia secundaria, identificada en las sales de amonio [70]. Es Pauling quien reconoce a Latimer y Rodebush como los autores que acuñaron el término *hydrogen bond* o enlace de hidrógeno en 1920, a partir del estudio del agua. Ellos le dotaron de carácter “débil” a la interacción, debido a que desafiaba de algún modo la regla del octeto de Lewis [69, 70]. También Pauling en su libro *The nature of the chemical bond* de 1939 [71], expone algunas ideas concernientes hacia el puente de hidrógeno, en donde concluye que la naturaleza del puente de hidrógeno es principalmente de tipo electrostática, aunque también llegó a atribuirle de manera mínima un comportamiento de tipo covalente (alrededor del 5 %) [69, 70]. La IUPAC ha definido los puentes de hidrógeno de la siguiente manera [69]:

Una forma de asociación entre un átomo electronegativo y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo relativamente electronegativo. Este es considerado como una interacción electrostática intensificada por el tamaño pequeño del hidrógeno, el cual permite una proximidad de las cargas o dipolos interactuantes. Ambos átomos electronegativos son usualmente (pero no necesariamente) del segundo periodo de la tabla periódica, i.e., el N, O, o F. Los enlaces de hidrógeno pueden ser intermoleculares o intramoleculares. Con pocas excepciones que usualmente involucran al flúor, las energías de asociación son menores a 20-25 kJ/mol (5-6 kcal/mol).

Actualmente, a los puentes descritos de esta manera se les conoce como puentes de hidrógeno clásicos o convencionales. La razón de la distinción ha sido porque actualmente se cuentan con evidencias de otros puentes de hidrógeno que rompen con el esquema descrito por la IUPAC. Evidencia recolectada sobre interacciones $\text{CH} \cdots \text{C}$ y $\text{CH} \cdots \pi$ han definido la existencia de otros puentes de hidrógeno con una naturaleza energética casi indistinguible de otras interacciones van der Waals, denominados como puentes de hidrógeno no convencionales [70, 72]. Por lo anterior, en el 2011 se hace una recomendación a la IUPAC para que se realice un cambio en la definición del puente de hidrógeno [73]:

El enlace de hidrógeno es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular X-H en el que X es más electronegativo que H, y un átomo o un grupo de átomos en la misma molécula o en una diferente, en los que hay evidencia de formación de enlaces.

Además de la evidencia que se pueda mostrar sobre la existencia de un puente de hidrógeno, otro punto de interés es el entendimiento de la naturaleza del puente de hidrógeno, de donde surgen dos perspectivas: la primera intenta descomponer la naturaleza del puente de hidrógeno en contribuciones de carácter electrostático, polarización, transferencia de carga, dispersión y repulsión, mientras que en la otra se considera la imposibilidad de dividir su naturaleza en contribuciones específicas [69, 74].

Existen otras variantes de puentes de hidrógeno que se han identificado en sistemas iónicos, por lo que la contribución electrostática toma importancia, y que se ve reflejada en una mayor energía de interacción en comparación con otros puentes de hidrógeno. A estos puentes de hidrógeno se les denomina puentes de hidrógeno asistidos por carga (CAHB, por sus siglas en inglés) y se dividen en tres tipos: CAHB+ si el donador está cargado, CAHB- si el aceptor está cargado y CAHB+/- o puentes asistidos por doble carga cuando ambos átomos se encuentran cargados [75]. Los CAHB+/- son ampliamente reconocidos en Bioquímica por su papel en la estabilización de las estructuras secundaria y terciaria de las proteínas [76]. Estas interacciones se presentan predominantemente en las proteínas como $\text{N}^+\text{H} \cdots \text{O}^-$, los cuales se establecen entre residuos ácidos, como el ácido glutámico y el ácido aspártico, y residuos básicos, como arginina, lisina e histidina [76].

En el área de la bioquímica, estas interacciones son conocidas como puentes salinos, aunque en el libro *The Nature of the Hydrogen Bond* de Gilli y Gilli [75], uno de los referentes en el estudio de puentes de hidrógeno, ha exportado este término para referirse a los CAHB+/- en general, y que ha sido adoptado en trabajos de otras áreas de la Química [77]. Entre las investigaciones teóricas hechas para comprender la naturaleza del puente salino ha sido el análisis geométrico del enlace, así como cálculos de la Química Cuántica a nivel de MP2 y la QTAIM, la cual se abordará más adelante [44, 76, 77].

En cuanto a las interacciones proteína ligando, a partir de estructuras cristalográficas disponibles en el Protein Data Bank, se ha encontrado que la interacción $N^+H \cdots O^-$ que existe entre un aminoácido del tipo ácido cargado y la amina cargada del ligando está presente en un 7 % en proteínas de membrana, como es el caso de los neuroreceptores [76]. La revisión de las estructuras cristalográficas disponibles de los receptores D_2 y $5-HT_{2A}$ concuerdan con lo revelado en ese estudio, tomando en cuenta que los ligandos poseen un valor de pK_a mayor a 8.0 en el grupo amina, por lo que en solución se encuentran cargados en mayor proporción. También es el caso de modelos teóricos como el receptor D_2 con dopamina [78]. La naturaleza del puente salino que se forma entre el aspartato Asp 3.32 y los antipsicóticos podría dar pistas acerca de su actividad farmacológica.

Por último, existen otras interacciones no covalentes, como las fuerzas de dispersión de London, que también son relevantes para la estructura y función de las proteínas, así como para el reconocimiento de ligandos.

4.4. Metodologías de la Química Teórica

Para el estudio de las interacciones no covalentes entre una proteína y un ligando de interés, la Química Teórica ofrece herramientas metodológicas que permiten predecir y analizar estas interacciones bajo condiciones que serían difíciles de reproducir en el laboratorio, así como explorar escenarios o variaciones que complementan el conocimiento disponible sobre el sistema. La elección de cada una de las metodologías depende del nivel de descripción a la que se pretende llegar. En el estudio de estructuras químicas donde existe una interacción entre biomoléculas y ligandos de interés biológico, se requiere de una descripción macromolecular, ideal para describir su estructura y funcionalidad. Por otra parte, la naturaleza electrónica de las interacciones no covalentes requieren una descripción cuántica del sistema.

A continuación, se hará una breve mención de las metodologías funcionales que ofrece la Química Teórica para el análisis estructural de las proteínas y de la descripción de interacciones no covalentes en complejos proteína-ligando.

4.4.1. Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas

La Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM), desarrollada por Richard Bader [43], proporciona un marco teórico para relacionar la densidad electrónica ($\rho(\mathbf{r})$) con la estructura y propiedades químicas de las moléculas. Esta teoría permite definir a los átomos en una molécula, su estructura, así como el enlace químico, las interacciones no covalentes a partir de la topología de la densidad electrónica, ofreciendo una descripción rigurosa y cuantitativa de las interacciones covalentes y no covalentes.

La densidad electrónica es una función que describe la probabilidad de encontrar un electrón en una región del espacio tridimensional. A diferencia de la función de onda, la densidad electrónica es un observable físico, por lo que puede determinarse tanto experimental como teóricamente. De manera experimental, puede obtenerse mediante técnicas de difracción de rayos X, las cuales permiten reconstruir mapas de densidad electrónica en moléculas y cristales; mientras que, desde el punto de vista teórico, puede calcularse a partir de métodos de estructura electrónica a distintos niveles de teoría, como la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés). La relación entre la densidad electrónica y la función de onda se muestra en la ecuación 4.1.

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int \cdots \int d\sigma_1 d\mathbf{x}_2 \cdots d\mathbf{x}_n \psi^*(\mathbf{x}; \mathbf{X}) \psi(\mathbf{x}; \mathbf{X}) \quad (4.1)$$

La densidad electrónica, $\rho(\mathbf{r})$, proporciona información sobre la distribución electrónica local, mostrando, por ejemplo, la concentración de densidad en los núcleos (atractores nucleares), donde se forman máximos locales o cúspides, así como en las regiones internucleares. Por su parte, el gradiente de la densidad, $\nabla\rho(\mathbf{r})$, define las trayectorias de flujo de la densidad, que indican cómo se distribuye y dirige la densidad en el espacio. Una propiedad particularmente importante es que, a partir de estas trayectorias, es posible definir un átomo dentro de una molécula, mediante la construcción de su superficie de flujo cero, la cual cumple la condición:

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0 \quad (4.2)$$

donde $\mathbf{n}(\mathbf{r})$ es el vector normal a la superficie interatómica en el punto $\mathbf{r}$. Esta superficie delimita de manera precisa la región de influencia de cada núcleo, definiendo así la frontera entre cada átomo.

Otra relación que se obtiene a partir de $\nabla\rho(\mathbf{r})$ es la localización de los puntos críticos de la densidad, los cuales se definen como los puntos del espacio donde $\nabla\rho(\mathbf{r}) = 0$. Estos corresponden a regiones de máxima y mínima densidad electrónica, así como a puntos de inflexión o puntos silla. Los puntos críticos permiten identificar las posiciones nucleares, predecir la existencia de enlaces químicos e interacciones no covalentes, así como delimitar zonas de baja densidad electrónica. Para su caracterización, se evalúa la curvatura en los puntos críticos mediante la matriz hessiana (ecuación 4.3).

$$H(\mathbf{r}_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad (4.3)$$

A partir de la diagonalización de la matriz hessiana, se definen dos descriptores para los puntos críticos, el rango ω y la firma σ : el rango se obtiene contando el número de autovalores distintos de cero, mientras que la firma es la suma algebraica de los signos de los autovalores. La manera en cómo se etiquetan los puntos críticos es (ω, σ) , lo que permite clasificar los puntos críticos en cuatro tipos principales:

- (3,-3) Todas las curvaturas en $\rho(r_{cp})$ son negativas, por lo que la densidad se comporta como máximo local. Esto es un indicador de la presencia de un electroatractor o núcleo (ncp).
- (3,-1) Dos curvaturas en $\rho(r_{cp})$ son negativas, por lo que la densidad se comporta como un máximo local en el plano donde están definidas. Este punto crítico está asociado a la presencia de un enlace, por lo que es denominado punto crítico de enlace (bcp).
- (3,+1) Dos curvaturas en $\rho(r_{cp})$ son positivas, por lo que la densidad se comporta como un mínimo local en el plano donde están definidas, se le denomina punto crítico de anillo (rcp), ya que se encuentran comúnmente en estructuras moleculares cíclicas.
- (3,+3) Todas las curvaturas en $\rho(r_{cp})$ son positivas, por lo que la densidad se comporta como mínimo local. Es nombrado como punto crítico de caja (ccp). Estos puntos son identificables en estructuras como el fullereno.

De los cuatro puntos críticos descritos, los (3,-1) denominados puntos críticos de enlace (bcp por sus siglas en inglés *bond critical point*), se relacionan directamente con el concepto de enlace químico, ya que su presencia indica que hay interacción entre dos átomos.

A partir de la dirección de máximo flujo de densidad electrónica, determinada por el gradiente $\nabla\rho(\mathbf{r})$, es posible trazar las trayectorias de enlace. Estas trayectorias conectan los atractores nucleares con los BCP, mostrando la dirección preferente de acumulación de densidad entre los átomos. El conjunto formado por los puntos críticos y su conexión mediante trayectorias de enlace se denomina grafo molecular, y proporciona una representación topológica de la conectividad atómica. De este modo, la QTAIM brinda un marco teórico para definir la estructura molecular a partir del grafo molecular.

La conectividad resultante no se asocia exclusivamente a enlaces covalentes de pares compartidos, sino que también puede reflejar interacciones no covalentes, también denominadas de capa cerrada como lo son el enlace iónico, metálico, de coordinación, interacciones no covalentes como los puentes H e interacciones van der Waals [44]. La distinción entre estos casos se evalúa a partir de descriptores topológicos de la densidad electrónica y de criterios energéticos en los puntos críticos de enlace (bcp), que permiten caracterizar la naturaleza de la interacción.

Una de las primeras descripciones se establece mediante el laplaciano de la densidad electrónica $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$, la cual se obtiene a partir de la suma de los eigenvalores del hessiano $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$. El sentido químico que se le da al laplaciano es la concentración electrónica local ($\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$) en el punto crítico de enlace, o la dispersión electrónica local ($\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$), por lo que es un primer descriptor que permite la discriminación entre el enlace covalente (concentración electrónica local) y las interacciones no covalentes (dispersión electrónica local), respectivamente.

También se pueden obtener descriptores de energía local a partir del laplaciano por el teorema del virial local y la ley de la conservación de la energía. Para una geometría de equilibrio, este teorema se expresa como:

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = 2G(\mathbf{r}) + V(\mathbf{r}) \quad (4.4)$$

donde $G(\mathbf{r})$ y $V(\mathbf{r})$ son las funciones que representan las densidades de energía cinética y potencial respectivamente. Además, es posible obtener la densidad de energía electrónica total del sistema $H(\mathbf{r})$ mediante:

$$H(\mathbf{r}) = G(\mathbf{r}) + V(\mathbf{r}) \quad (4.5)$$

Se ha observado que las interacciones de capa compartida presentan un valor de $V(\mathbf{r})$ mayor a $G(\mathbf{r})$, contrario a las de capa cerrada. Esto se visualiza mejor a partir del signo de $H(\mathbf{r})$, ya que cuando $V(\mathbf{r})$ es predominante, $H(\mathbf{r}) < 0$, relacionándolo con la presencia de un enlace covalente, caso contrario cuando $H(\mathbf{r}) > 0$, que se relaciona con una interacción no covalente. Otra forma de designar el carácter de una interacción es mediante la relación $|-V(r_{BCP})|/G(r_{BCP})$, que para valores mayores a 1, describe la presencia de una interacción no covalente. Por último, una de las primeras propuestas para cuantificar el grado de covalencia o de interacción débil es mediante el grado de enlace (Bond Degree o *BD*, por sus siglas en inglés), definido como $H(\mathbf{r})/\rho(r)$ [79].

El caso de los puentes de hidrógeno es especial, debido a que es posible identificar un espacio intermedio donde $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ y $H(\mathbf{r}) < 0$, por lo que se habla de puentes de hidrógeno con un carácter más covalente [80]. A partir de los descriptores de la densidad y energéticos se puede clasificar el tipo de interacción en los puntos críticos de enlace como compartidas y de capa cerrada [44], como se muestra en la Figura 4.4. Por tanto, el análisis diferencial de la QTAIM brinda información variada sobre la estructura y las interacciones existentes, principalmente en el estudio

de los puntos críticos de enlace, de interés para el análisis de interacciones no covalentes con un enfoque local.

Uno de los esfuerzos dentro de la QTAIM ha sido relacionar los puntos críticos de enlace con la fuerza de enlace. Espinosa y col. [81] proponen, como primer acercamiento, la relación entre la densidad de energía potencial en el punto crítico de enlace con la energía de interacción en los puentes de hidrógeno. Su estudio fue realizado a partir de cristales moleculares que presentan interacciones de tipo $\text{NH}\cdots\text{O}$, $\text{OH}\cdots\text{O}$ y $\text{CH}\cdots\text{O}$. De acuerdo con los resultados obtenidos, a partir de la comparación de la energía de disociación, D_e , y la energía potencial local en el punto crítico, V_{bcp} , a una aproximación de $D_e = 1/2V_{bcp}$. Esta expresión ha sido utilizada como una primera aproximación de la energía de interacción de puentes de hidrógeno convencionales, aunque tiene sus limitaciones [79].

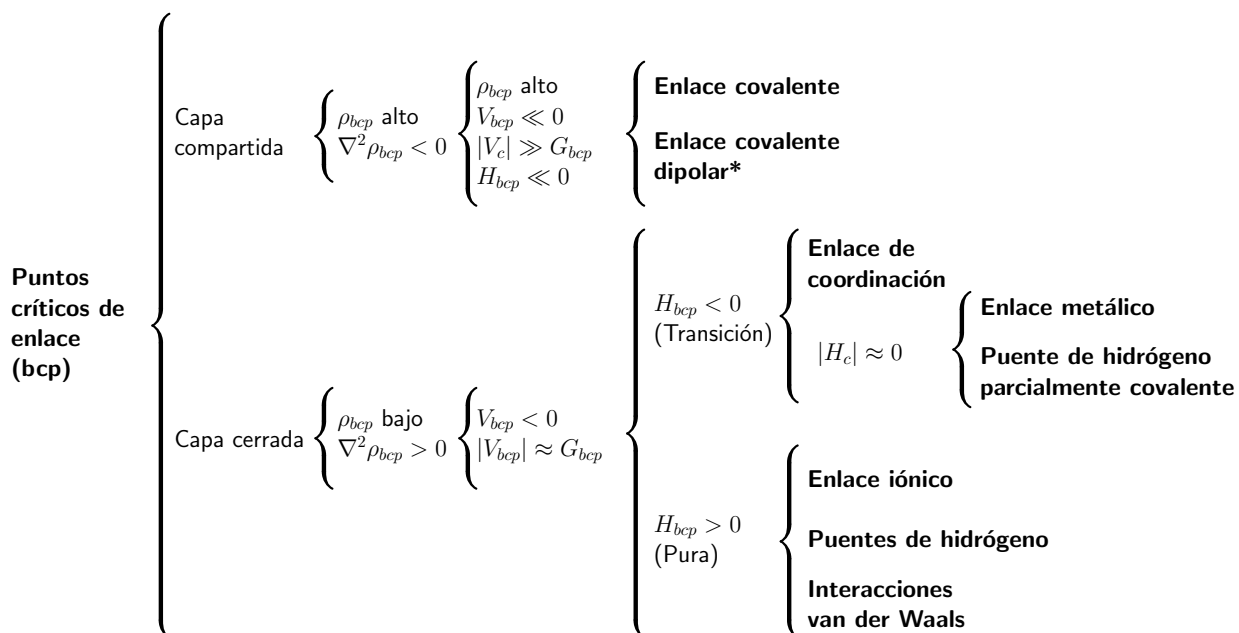


Figura 4.4: Interpretación química de los puntos críticos de enlace de acuerdo con los descriptores de la densidad y de energía local. La clasificación se tomó de las ref. [44, 79, 80]

Además de QTAIM, se han propuesto otras metodologías basadas en campos escalares de la densidad electrónica, que permiten identificar y caracterizar interacciones no covalentes, como el índice NCI (Non-Covalent Interactions por sus siglas en inglés), el cual se fundamenta en el gradiente reducido de la densidad $s(\mathbf{r})$ definido en DFT y que, a partir de sus isosuperficies permite representar de manera visual la naturaleza de las interacciones presentes en un sistema químico. El desarrollo de nuevos campos escalares complementaría la información obtenida en la descripción que brinda QTAIM.

4.4.2. Dinámica Molecular

En los cálculos de estructura electrónica, la cantidad de átomos es un factor crítico, ya que el costo computacional aumenta fuertemente con el tamaño del sistema. En este sentido, las biomoléculas como proteínas y cadenas de ADN poseen un número de átomos considerable, en el orden de 1,000-10,000 átomos. Para describir estas macromoléculas de manera eficiente, es conveniente utilizar

aproximaciones clásicas. La Dinámica Molecular (DM) consiste en la resolución de las ecuaciones de movimiento de Newton mediante el uso de campos de fuerzas, con el fin de obtener propiedades fisicoquímicas y el comportamiento mecanoestadístico del sistema a nivel macromolecular. Para un sistema clásico, el cual es el más adecuado para sistemas masivos como las biomoléculas, la ecuación de Newton se escribe de la siguiente manera:

$$\mathbf{F}_i = m_i \mathbf{a}_i = m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \quad (4.6)$$

donde $\mathbf{F}_i$ es la fuerza sobre la partícula i , m_i es la masa de la partícula i , $\mathbf{a}_i$ es la aceleración de la partícula i . En términos del campo de fuerzas visto en la sección de mecánica molecular, la ecuación se escribe como:

$$\mathbf{F}_i = -\nabla_i U(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2 \dots \mathbf{r}_N) \quad (4.7)$$

Para la resolución de las ecuaciones de movimiento, el esquema de Verlet es el más usado [82]. El algoritmo usado para obtener las posiciones y velocidades en cada paso de la dinámica son las siguientes:

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t) + \frac{\mathbf{F}_i(t)}{m_i} \Delta t^2 \quad (4.8)$$

$$\mathbf{v}_i(t) = \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{2\Delta t} \quad (4.9)$$

donde $\mathbf{r}_i(t)$, $\mathbf{v}_i(t)$ y $\mathbf{a}_i(t)$ son la posición, la velocidad y la aceleración de la partícula i en el tiempo t respectivamente; m_i es su masa, $\mathbf{F}_i(t)$ es la fuerza que actúa en esa partícula, y $\mathbf{r}_i(t - \Delta t)$ es la posición de la partícula actualizada debido al paso del tiempo, Δt . A partir de las velocidades es posible obtener la energía cinética y, consecutivamente, algunas propiedades de estado como la presión y la temperatura.

En la DM clásica, las fuerzas son modeladas de manera simplificada a través de los denominados campos de fuerza, donde los átomos se tratan como partículas rígidas conectadas por resortes para modelar los enlaces covalentes, mientras que las interacciones no enlazantes pueden describirse mediante potenciales de tipo Coulomb y Lennard-Jones. Esta formulación permite simular tanto las interacciones covalentes como las no covalentes, conservando la estructura y la dinámica de biomoléculas complejas con un costo computacional manejable. El esquema general de los campos de fuerzas es el siguiente:

$$U(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2 \dots \mathbf{r}_N) = \sum_{i,j} U_{ij}^{\text{elongamiento}} + \sum_{i,j,k} U_{ijk}^{\text{flexión}} + \sum_n U_n^{\text{torsión}} + \sum_{i,j} U_{ijkl}^{\text{no enlace}} \quad (4.10)$$

donde los tres primeros términos energéticos representan la energía de enlace debida al cambio en la longitud de enlace, su ángulo y ángulo dihedro (elongación, flexión y torsión); y el cuarto término a las interacciones no enlazantes. Los términos energéticos más básicos de elongamiento (Ec. 4.11) y flexión (Ec. 4.12) se pueden modelar a partir de la ecuación de un oscilador armónico simple:

$$U^{\text{elongamiento}} = \frac{1}{2} k_{ij} (l - l_e)^2 \quad (4.11)$$

$$U_{ijk}^{\text{flexión}} = \frac{1}{2} k_{ijk} (\theta_{ijk} - \theta_e)^2 \quad (4.12)$$

donde k_{ij} y k_{ijk} son las constantes que representan la resistencia del átomo de desviarse de la posición de equilibrio por elongamiento l_e o cambio del ángulo θ_e ; l_{ij} es la distancia entre los átomos i y j ; y θ_{ijk} es el ángulo que existe entre tres átomos.

La torsión se modela a partir de la serie de fourier truncada de la siguiente forma:

$$U^{\text{torsión}} = \frac{1}{2} \sum_n V_n [(1 + \cos(n\omega - \delta_n))] \quad (4.13)$$

donde n es el número de periodos de la función de torsión, ω es el ángulo diedro y δ_n es un término de fase o desfase.

Para las interacciones no covalentes o no enlazantes se utilizan el potencial coulombico (Ec. 4.14) y de Lennard-Jones (Ec. 4.15), los cuales dependen esencialmente del inverso de la distancia r elevado a un coeficiente dependiendo de la interacción que representan. Las ecuaciones correspondientes se escriben de la siguiente manera:

$$V^{\text{Coulomb}} = k_e \frac{q_1 q_2}{r} \quad (4.14)$$

$$V^{LJ} = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (4.15)$$

Además de las interacciones descritas, los campos de fuerzas se construyen dependiendo del sistema en estudio. Para proteínas y otras biomoléculas relevantes, los campos de fuerzas AMBER, CHARMM, GROMOS, y OPLS han sido utilizados por más de cuarenta años [83].

En biomoléculas, el nivel de resolución estructural es importante dependiendo el nivel de detalle y lo que se pretende investigar. Los campos de fuerza atómicos son los preferidos en el estudio de biomoléculas debido a que representan explícitamente toda su composición atómica. Esto permite una descripción más detallada de las interacciones atómicas individuales, en comparación con la representación por grupos de átomos, y resulta especialmente útil para estudiar el acoplamiento proteína-ligando en simulaciones a escala de nanosegundos (ns). Con la aceleración por GPUs, es posible alcanzar mayores tiempos de simulación [39, 84]. Sin embargo, alcanzar escalas de microsegundos (μs) sigue siendo computacionalmente costoso, lo que limita la descripción de cambios conformacionales más drásticos, como la activación o inactivación de receptores. Una estrategia viable consiste en realizar simulaciones atómicas de diferentes conformaciones representativas.

Por otro lado, los campos de fuerza de grano grueso se emplean en simulaciones de dinámica molecular de mayor duración ($\sim 1\mu s$), permitiendo explorar propiedades cualitativas y macroscópicas, como la elasticidad de membranas o la reorganización lipídica, en lugar de detallar interacciones químicas específicas [39, 84]. Una mejora notable en este tipo de aproximación para sistemas lipídicos la ofrecen los campos de fuerza Martini, que incluyen una amplia parametrización de fosfolípidos y facilitan la construcción de membranas más complejas y realistas [85, 86].

Actualmente, en la construcción de membranas biológicamente relevantes para los GPCR, se busca una aproximación a la composición celular real y la función que realizan, ya que hay evidencia que apunta a su cercana participación en la activación e inactivación con respecto a la composición celular. [38–40, 87]. En ese sentido, los modelos atómicos presentan ventajas por sobre los de grano grueso. El tamaño de membrana y la asimetría en la composición es importante, ya que hay efectos de tamaño finito que afectan a los resultados de la membrana. Escalas que rondan los 150 ~ 500nm de longitud son apropiados y recomendados para membranas [39, 84, 87]. La tarea de modelado de sistemas proteicos embebidos en una membrana se ha simplificado con herramientas visuales como

CHARMM - GUI, el cual ha estandarizado la construcción de membranas multicomponentes para varios códigos como AMBER, NAMD o GROMACS [84,88].

4.4.3. Acoplamiento molecular Proteína - Ligando

Si bien existen bases de datos que permiten obtener estructuras cristalinas de proteínas con algunos ligandos comunes, en el diseño de fármacos frecuentemente es necesario trabajar con ligandos modelos. En ese contexto, el acoplamiento molecular o *docking* se ha consolidado como una de las técnicas principales, ya que permite predecir los modos de interacción más probables entre una molécula ligando y su molécula blanco a partir de sus estructuras independientes. Por esta razón, actualmente el acoplamiento molecular constituye una metodología estándar en el estudio y diseño de fármacos [89–91].

La técnica consiste en un algoritmo que evalúa una energía de interacción por cada conformación o pose del ligando en la macromolécula. Esta energía se obtiene de una función llamada de puntaje (*scoring* en inglés) y se pueden identificar tres tipos: aquellas basadas en campo de fuerzas, funciones empíricas y potenciales estadísticos [89,91]. Esta función tiene como principal objetivo discriminar entre las diferentes poses que puede adoptar el ligando y predecir la más probables.

El desarrollo de mejores funciones de puntaje ha sido un área de desarrollo esencial en el acoplamiento molecular, ya que a partir de ellas se realizan al menos tres operaciones clave: La predicción de la pose del ligando, dar una medición relativa de la afinidad de la molécula y la discriminación de diferentes moléculas y poses de aquellas con posible actividad farmacológica (cribado molecular) [89]. Se prefiere el uso de la palabra relativa y no absoluta, ya que las energías obtenidas por esta función de puntaje no reproducen de manera fiel la afinidad de la molécula, aunque la perspectiva actual es el diseño de funciones que permitan relacionar propiedades fisicoquímicas con la actividad biológica de los ligandos.

Actualmente se reconocen tres tipos de acoplamiento molecular [89,90] :

- Rígido: En el que el receptor se considera una estructura rígida, mientras que se prueban las conformaciones del ligando mediante la exploración de los grados de libertad de rotación y traslación.
- Ligando flexible: Es el acoplamiento más común, en el cual se consideran todos los grados de libertad del ligando.
- Flexible: Se exploran todos los grados de libertad del ligando, mientras que para el receptor puede ser de manera total o parcial, como, por ejemplo, algún residuo protéico de interés. Esta operación demanda mayores recursos computacionales.

Entre las paqueterías más usadas está Autodock Vina (o simplemente Vina), GOLD, MOE-Dock y Rosetta. Autodock Vina y su predecesor Autodock4 (AD4) [92] tienen como base una función de puntaje parametrizada empíricamente, con algunas diferencias. La primera diferencia está en su algoritmo de búsqueda de poses: AD4 usa un algoritmo genético de búsqueda local, de naturaleza estocástica; mientras que Vina utiliza un algoritmo de búsqueda iterativa basado en el gradiente (algoritmo Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno) [93]. En cuanto a la reproducción de poses: se encontró que para 190 complejos proteína-ligando, Vina ha mostrado reproducir el 78 % de las poses dentro de un RMSD de 2.0 Å; contrario a AD4 con un valor inferior al 50 % [93]. A pesar de la eficiencia de Vina, la construcción de su función de puntaje no se fundamenta en propiedades

fisicoquímicas, sino en algo similar a lo realizado en *machine learning*, por lo que se desarrolló una función de puntaje que pudiera recuperar un mayor sentido fisicoquímico, denominada Vinardo.

La utilidad del acoplamiento molecular también conlleva ciertos cuidados en su aplicación, particularmente en lo referente a la fiabilidad de la pose predicha [94]. Para ello, existen estrategias de validación que permitan superar esos desafíos, cada una con sus variantes y particularidades. En términos generales, los esquemas de validación se centran en dos aspectos principales: la evaluación de la pose de unión y la evaluación del puntaje.

En la validación de la pose, las aproximaciones más comunes incluyen el reacoplamiento, que consiste en reinsertar un ligando en su sitio de unión tras haberlo eliminado de la estructura cristalográfica original, utilizando un criterio de $\text{RMSD} \leq 2.0 \text{ \AA}$ para comparar la pose obtenida con la conformación experimental [95]; y el acoplamiento cruzado, en el cual un mismo ligando es acoplado en diferentes conformaciones de una misma proteína con el fin de evaluar la robustez del procedimiento frente a cambios estructurales del receptor [95]. Derivado de estas estrategias, el *clustering* de poses también se emplea de forma habitual, agrupando conformaciones similares en familias definidas por un umbral de RMSD, y seleccionando dentro de cada familia la pose con la menor energía de puntaje u otros índices que permitan seleccionar a la conformación representativa [96].

Por otro lado, en la validación del puntaje, el método por consenso ha sido uno de los más conocidos, el cual consiste en combinar o promediar los resultados obtenidos a partir de diferentes funciones de puntaje, con el objetivo de reducir el sesgo asociado a un único modelo [97]. Otra aproximación consiste en la normalización de la energía, en la cual se emplean distintos algoritmos para la generación de poses para posteriormente aplicar un criterio homogéneo de evaluación energética, evitando así sesgos derivados de la estructura interna de cada función. Dentro de estas estrategias se incluyen el uso de promedios, factores de escalamiento o la evaluación final mediante una única función de puntaje común [95, 98, 99].



5 Validación de modelos de cavidad

5.1. Introducción

En el análisis de las interacciones no covalentes dentro del sitio activo o cavidad de proteínas, la complejidad y el tamaño de los sistemas biomoleculares completos representan un desafío computacional considerable para los métodos que ofrece la química computacional, lo que hace necesario el uso de modelos reducidos que representen la región activa del receptor.

Con el fin de preservar la fidelidad estructural y electrónica necesaria para un análisis topológico de la densidad electrónica en las interacciones no covalentes, se requiere de la validación de estos modelos, evitando así la simplificaciones excesivas que comprometan la precisión del número de contactos, así como el exceso en la inclusión de átomos que incrementen innecesariamente el costo computacional. En este capítulo se aborda la construcción y validación de modelos de cavidad para el neuroreceptor D₂ en complejo con ligandos representativos, con el objetivo de establecer un protocolo óptimo que permita un balance entre precisión y eficiencia en el análisis cuántico de sus interacciones.

5.2. Metodología

Se realizaron modelos del sistema reducido (cavidad) del neuroreceptor D₂ tomados a partir de la estructura cristalográfica del complejo D₂ - risperidona (PDB ID:6CM4) y un modelo teórico del complejo D₂ - dopamina [78]. Para ello, se prepararon las estructuras mediante la eliminación de moléculas de solvente, adición de átomos de hidrógeno, corrección de los residuos y predicción de los estados de protonación mediante el programa Propka [100,101]. Para los fines requeridos de esta sección, no se modeló el bucle ICL3 del complejo con risperidona, el cual se encuentra sustituido por un fragmento de lisozima del fago T4. La corrección de los residuos se realizó debido a una mutación puntual en el residuo Ile 3.40 → Ala 3.40, el cual es parte del conector PIF.

Se tomaron los residuos que estuvieran en un radio de 4.5 Å, 5.0 Å y 6.0 Å con respecto al ligando correspondiente. De los fragmentos obtenidos, si la distancia entre los péptidos resultantes era de máximo dos residuos, se mantenía la cadena principal, y se optó por eliminar exclusivamente las cadenas laterales. Se saturaron los extremos de los fragmentos con grupos acetilo (ACE) y N-metilo (N-ME) para emular la continuidad de la cadena peptídica. Adicional a esto, se hicieron cavidades del complejo D₂ - dopamina, en donde se mantuvieron los grupos laterales de los residuos que conectaban los fragmentos resultantes. Se les denominó como cavidades completas. Todo el proceso descrito se realizó con la paquetería MOE v. 14.0. Parte de esta metodología ya ha sido utilizada en estudios anteriores [102,103].

Ya que los cristales de rayos X no resuelve las posiciones de los átomos de hidrógeno, se realizó

una optimización parcial mediante el método semiempírico PM7 y modelo de solvente continuo COSMO con una $\epsilon = 78.4$. La optimización se realizó mediante el código MOPAC2016 [104, 105]. Posteriormente, se llevaron a cabo cálculos de energía de punto simple con el funcional PBE0-D3/6-311G** [106–111] con el código TERACHEM [112, 113]. El cálculo y análisis de los puntos críticos se realizó con el código GPUAM [114–116]. Finalmente, la suma de la densidad electrónica de los puntos críticos correspondientes a interacciones intermoleculares (ρ_{bcp}^{total}) se empleará como referencia para analizar la distribución de la densidad en los residuos de la cavidad.

5.3. Resultados y discusión

La construcción de cavidades permite seleccionar el modelo que mejor represente al complejo proteína–ligando, asegurando la factibilidad de los cálculos de descriptores de densidad electrónica con un costo computacional adecuado. Se eligieron como sistemas de referencia la dopamina y la risperidona. La dopamina cuenta con 22 átomos, mientras que la risperidona, con 57. En este último caso no se consideraron modelos que conservaran todas las cadenas laterales, ya que el número de átomos se incrementaba hasta aproximadamente 1000, lo cual excede las capacidades de memoria del equipo de cómputo TERACHEM para cálculos de estructura electrónica. Cabe destacar que la dopamina, al ser una molécula relativamente pequeña, contrasta con el tamaño de los fármacos empleados en el tratamiento de la esquizofrenia.

La Tabla 5.1 presenta los resultados obtenidos para las cavidades propuestas en la metodología. No se generaron cavidades de 5.5 Å, dado que no mostraban diferencias significativas respecto a las de 5.0 Å en términos de residuos incluidos. A partir de los 6.0 Å aumentaba la cantidad de residuos a siete en dopamina y cinco en risperidona. Los resultados indican que, en el caso de la dopamina, no se observan variaciones en el número de puntos críticos, y la suma de la densidad electrónica asociada a dichos puntos resulta idéntica en todas las cavidades.

Tabla 5.1: Validación de las cavidades de acuerdo con el número de contactos intermoleculares

Radio de corte	# átomos	ρ_{bcp}	# contactos bcp	Tiempo cómputo (s)
Dopamina				
4.5	235	0.335	24	2149
5.0	273	0.326	24	3394
6.0	378	0.327	24	9579
Dopamina (Completo)				
4.5	297	0.328	24	4572
5.0	354	0.325	24	7535
6.0	440	0.326	24	14894
Risperidona				
4.5	625	0.348	56	7173
5.0	686	0.347	56	10708
6.0	773	0.356	58	10128

En el caso de las cavidades con risperidona, se observa un aumento en el número de interacciones en dos, cuando el radio de corte es de 6.0 Å. El análisis molecular muestra que el residuo Val 3.33,

localizado junto al Asp 3.32, presenta variaciones en el número de contactos, posiblemente debido a la influencia del grupo ácido durante la optimización de los hidrógenos. Sin embargo, los dos puntos críticos detectados en la cavidad de 6.0 Å aportan únicamente una densidad electrónica aproximada de 0.005 a.u., por lo que pueden considerarse irrelevantes y, en consecuencia, descartarse.

Aunque un incremento en el número de átomos de la cavidad debería proporcionar una mejor descripción de las interacciones potenciales, esta estrategia se ve limitada por el costo computacional. El sistema con radio de 6.0 Å alcanza casi 800 átomos, lo que contrasta con el caso de la dopamina, donde el incremento del radio de corte no genera un aumento tan drástico en el tamaño del sistema (del orden de 50 átomos). El tiempo de cálculo confirma esta diferencia: para la dopamina, una cavidad que conserva todas las cadenas laterales duplica el tiempo de cómputo sin modificar sustancialmente el número de puntos críticos, mientras que en la risperidona el incremento atómico se traduce en un aumento considerable del tiempo requerido. Con base en estos resultados, se decidió trabajar con modelos de cavidad de 5.0 Å para todos los sistemas.

Como comentario adicional, también se consideró la construcción de una cavidad representativa que contuviera el mismo número de residuos en todos los sistemas y que, al menos, estableciera interacción con alguno de los ligandos. El objetivo de esta estrategia era facilitar la comparación directa de los resultados entre diferentes complejos, por lo que se exploró la construcción de cavidades con otros sistemas. Sin embargo, en varios casos, los cálculos de estructura electrónica no alcanzaron la convergencia, probablemente debido a factores asociados con el elevado número de átomos incluidos en el modelo.

5.4. Conclusiones

En la validación de la cavidad, se compararon criterios como el número de átomos, relacionados con la capacidad de cómputo de la paquetería utilizada. La cantidad de puntos críticos permanece prácticamente sin cambios considerables aún si se retiran aquellas cadenas laterales que no entran dentro del radio de corte, manteniendo una densidad electrónica total constante. Lo anterior permitió tomar la decisión de construir cavidades con un radio de corte de 5.0 Å como las más óptimas. La construcción de cavidades representativas, por el contrario, mostró ser un gran desafío debido a la diferencia de tamaños y geometrías de los ligandos, por lo que se descartó esta opción.



6 Relevancia del puente salino en las interacciones intermoleculares con el neuroreceptor D₂

6.1. Introducción

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico común que afecta el pensamiento, las emociones y el comportamiento de quienes la padecen. A menudo se describe como una pérdida de la capacidad para distinguir la realidad. Así, el mecanismo de acción de los antipsicóticos constituye uno de los primeros temas de estudio necesarios para diseñar fármacos nuevos y más eficaces. Los antipsicóticos pueden ser agonistas o antagonistas de la dopamina [117,118]. Comprender el mecanismo de acción de estos medicamentos es un paso fundamental para el desarrollo de nuevos fármacos más eficaces y seguros.

Uno de estos modelos sugiere procesos de transferencia electrónica mediante la analogía de focos y enchufes para el sistema fármaco-receptor [119–124]. En esta analogía, los receptores se consideran como enchufes y los antipsicóticos como focos. Las características de los focos (fármacos) no dependen del enchufe (receptor). Esta semejanza permite hacer una clasificación útil de los antipsicóticos basada en cálculos de Química CXuántica. Si bien es un enfoque interesante, para una comprensión más profunda resulta necesario considerar cómo interactúan los fármacos con los receptores [123]. Varios estudios han abordado la interacción proteína–antipsicótico; sin embargo, un aspecto clave que no ha sido suficientemente explorado es el puente salino que se forma entre el fármaco y el receptor bajo este enfoque.

Los puentes salinos constituyen unas de las interacciones no covalentes más fuertes. Estas involucran enlaces de hidrógeno doblemente cargados, que corresponden a interacciones entre aminoácidos con cargas opuestas, en las cuales al menos la distancia entre dos átomos pesados se encuentra dentro del rango característico de un enlace de hidrógeno [125]. Son importantes para la estructura secundaria y terciaria de las proteínas y están asociados con la fuerza estructural que incrementa la estabilidad. Para comprender la naturaleza de los puentes salinos, se han investigado las distancias y ángulos de enlace, así como las estructuras moleculares de los puentes salinos en complejos ligando-receptor. Cálculos de Química Cuántica a nivel MP2 indican que existe una fuerte contribución covalente en la interacción de puente salino, lo cual puede ser importante para el diseño de fármacos [126]. En particular, para antipsicóticos y neurotransmisores, las estructuras cristalográficas de rayos X del receptor con haloperidol, risperidona o serotonina muestran esta interacción. Resultados teóricos de dopamina con D₂ también presentan el puente salino [127]. En todos los sistemas, el puente salino se forma entre el ligando y el aspartato 114 o 3.32, según la numeración de Ballesteros

- Weinstein (Asp 3.32).

A pesar de todos estos resultados, no existe nada publicado acerca de la relación entre los puentes salinos de los antipsicóticos que interactúan con el receptor y la actividad de estos fármacos en la prevención de la psicosis. La idea principal de esta sección es analizar la energía de interacción de puentes salinos aislados entre antipsicóticos y un modelo del receptor. Para modelar el puente salino, utilizamos diferentes aminas y acetato para representar Asp 3.32.

En esta investigación, el objetivo es estimar específicamente la energía asociada a este puente salino. Dado que no es posible aislarlo de otras interacciones presentes en los sistemas completos, se recurre a modelos simplificados con diferentes aminas para calcular de manera precisa la energía del puente salino.

Para estos sistemas, se realizó una correlación lineal entre la distancia de enlace y la energía de interacción del puente salino. Esta correlación se emplea posteriormente para obtener la energía de interacción del puente salino de los antipsicóticos y neurotransmisores que interactúan con los receptores. Se encontró que esta energía de interacción está estrechamente relacionada con la capacidad de aceptar electrones, la cual se ha reportado como crucial para la actividad de estos fármacos [119–124].

6.2. Metodología

En muchas interacciones receptor–ligando de tipo neurológico, el puente salino se forma con el aspartato 3.32 (Asp 3.32) del receptor y un grupo amino del ligando. Para modelar esta interacción, se utilizó una molécula de acetato que representa al Asp 3.32 y varios aminos cargados. El puente salino de interés es $N^+H \cdots O^-$. Analizamos 15 aminas primarias, 19 aminas secundarias y 8 piperidinas en interacción con acetato (véase la Figura 6.1).

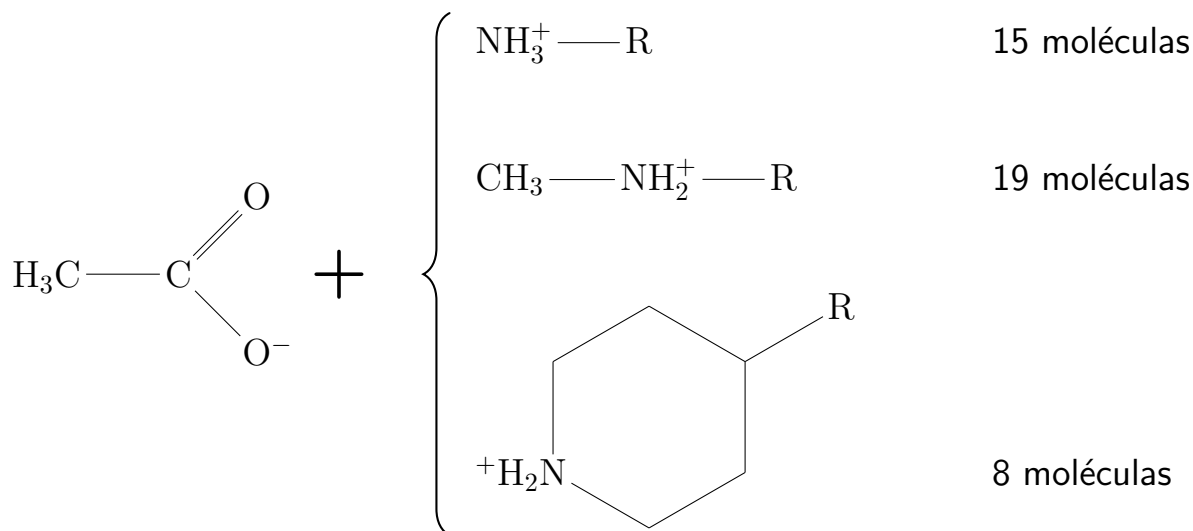


Figura 6.1: Representación esquemática de las aminas utilizadas en esta investigación. Imagen publicada en la ref. [103]

Los sistemas (aductos y moléculas aisladas) fueron optimizados utilizando el método semiempírico PM7 y el modelo de solvente implícito COSMO con $\epsilon = 78.4$ (constante dieléctrica del agua) para simular un entorno polar [104, 105] con el código MOPAC. Después de la optimización, se realizó

un cálculo de energía de punto simple para los aductos y moléculas aisladas, con el nivel de teoría PBE0-D3/6-311G** [106–111] con el código TERACHEM. Las funciones de onda, necesarias para el análisis QTAIM también se obtuvieron al mismo nivel de teoría.

A continuación, se hizo el análisis de la densidad electrónica de los puntos críticos conforme a la QTAIM para identificar los puntos críticos de enlace, con el objetivo de caracterizar aquellos asociados al puente salino. Esta metodología permite garantizar la existencia de una única interacción de enlace de hidrógeno acetato–amina, lo que asegura que las energías de interacción calculadas correspondan exclusivamente a los puentes salinos (ver Figura 6.4).

La energía de interacción de los puentes salinos, $E(\text{SB})$, se calculó de la siguiente manera:

$$E(\text{SB}) = E_{\text{aducto}} - (E_{\text{acetato}} + E_{\text{amina}}) \quad (6.1)$$

Se empleó el código MOPAC [128] para los cálculos semiempíricos y el código TERACHEM [129–131] para los cálculos *ab initio*. A partir de estos resultados, se estableció una correlación lineal entre las distancias de enlace $\text{N}^+\text{H}\cdots\text{O}^-$ y la energía del puente salino, $E(\text{SB})$.

Para estudiar la interacción de los antipsicóticos con sus receptores, se emplearon las siguientes estructuras cristalográficas disponibles en el RCSB Protein Data Bank (los códigos PDB se indican entre paréntesis): D2-risperidona (6CM4), D2-haloperidol (6LUQ), 5-HT_{2A}-risperidona (6A93) y 5-HT_{2A}-serotonina (7WC4). Dado a que no se disponía de una estructura cristalográfica para D2-dopamina en el tiempo en que se realizó este trabajo, se recurrió a un modelo teórico previamente reportado en la literatura [127]. A partir de la selección de las estructuras cristalográficas, se construyeron sistemas moleculares reducidos del sitio activo o cavidad de la manera que se ha descrito en el Capítulo 5.

Se realizó una optimización parcial de estos modelos proteína-ligando, en la que únicamente se optimizaron los átomos de hidrógeno, siguiendo la metodología previamente descrita para los modelos acetato–amina (PM7, con el modelo de solvatación COSMO y $\varepsilon = 78.4$). A partir de estas optimizaciones parciales, se determinaron las distancias de enlace del puente salino $\text{N}^+\text{H}\cdots\text{O}^-$ (D_e) y las energías totales de interacción (E).

Las energías totales de interacción se calcularon considerando todas las interacciones existentes entre los fármacos o neurotransmisores y el modelo correspondiente del receptor:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{complejo}} - (E_{\text{proteína}} + E_{\text{ligando}}) \quad (6.2)$$

$E(\text{complejo})$ es la energía de la molécula interactuando con el modelo del receptor; $E(\text{proteína})$ es la energía del modelo de D₂ o 5-HT_{2A}; $E(\text{ligando})$ es la energía de risperidona, haloperidol, dopamina o serotonina.

Se utilizó el método semiempírico PM7 para la optimización de geometría de todos los modelos. Las energías de la Ecuación 6.1 y Ecuación 6.2 se calcularon al mismo nivel de teoría (PBE0-D3/6-311G**). Con respecto al Error por Superposición de Conjuntos Base (BSSE, por sus siglas en inglés), un estudio ya ha reportado su influencia a partir de la comparación con diferentes metodologías (Hartree-Fock, Kohn-Sham y MP2), en la cual concluyen que los cálculos con orbitales de Kohn-Sham son menos sensibles al BSSE [132]. Además, este error disminuye a medida que aumenta el tamaño del conjunto de base. Por estas razones, el BSSE no se incluyó en esta investigación.

Las capacidades electrodonante y electroceptora (ω^- y ω^+) reportadas previamente por Gázquez y col. [133, 134] se calcularon de la siguiente manera:

$$\omega^- = \frac{(3I + A)^2}{16(I - A)} \quad (6.3)$$

$$\omega^+ = \frac{(I + 3A)^2}{16(I - A)} \quad (6.4)$$

I y A se refieren a la energía de ionización vertical y la afinidad electrónica vertical, respectivamente. Valores más bajos de ω^- implican una mayor capacidad para donar carga. Valores más altos de ω^+ implican una mayor capacidad para aceptar carga. Se utilizó el mismo nivel de teoría para todos los cálculos.

6.3. Resultados y discusión

Las estructuras cristalográficas de receptores que interactúan con haloperidol, risperidona o serotonina evidencian la presencia de interacciones de puente salino. Los resultados teóricos del complejo dopamina- D_2 también muestran la formación de este puente [127]. En todos los sistemas estudiados, el puente salino se establece entre el receptor a través del Asp 3.32 (dominio TM3) y la molécula ligando, como se ilustra en la Figura 6.2. Esta interacción involucra un átomo de oxígeno cargado negativamente del residuo y el grupo amino protonado (NH^+) de los distintos fármacos, dopamina o serotonina. El enlace de hidrógeno doblemente asistido $N^+H \cdots O^-$ (puente salino) contribuye significativamente a la estabilidad de los complejos formados entre los ligandos y los receptores.

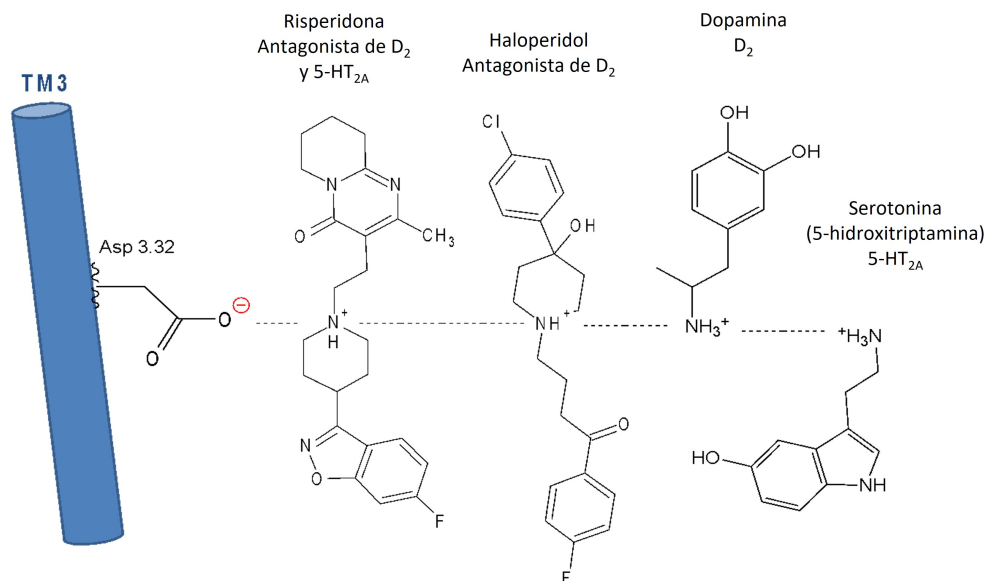


Figura 6.2: Esquema de la interacción de TM3 con dos antipsicóticos (risperidona y haloperidol), dopamina y serotonina. Los valores del pK_a correspondiente son 8.0, 8.1, 9.9 y 9.8, respectivamente. Imagen tomada de la ref. [103]

Para caracterizar los posibles puentes salinos formados entre diferentes aminas y Asp 3.32, utilizamos una molécula de acetato para modelar Asp 3.32 y las aminas de la Figura 6.3. Estas

aminas interactuando con acetato fueron optimizadas. El análisis QTAIM nos permite caracterizar los puntos críticos de enlace para asegurar que la única interacción presente sea el puente salino.

Encontramos un punto crítico de enlace entre el acetato y las aminas, como se muestra en la Figura 6.4 para tres ejemplos. Por lo tanto, con estos resultados es posible obtener $E(\text{SB})$.

La Figura 6.5 muestra la distancia de enlace de equilibrio $\text{H}\cdots\text{O}$ de los puentes salinos $\text{N}^+\text{H}\cdots\text{O}^-$ (D_e) frente a la energía de interacción del puente salino [$E(\text{SB})$] para las aminas de la Tabla 1. En todos los sistemas se observa una correlación lineal. Las ecuaciones lineales correspondientes se reportan en la Tabla 6.1.

Tabla 6.1: Ecuaciones de la recta correspondiente de todas las aminas en estudio.

Tipo de amina	Ecuación de correlación
Aminas primarias	$E(\text{SB}) = 144.25 D_e - 355.81 \quad (R^2 = 0.94)$
Aminas secundarias	$E(\text{SB}) = 59.53 D_e - 219.96 \quad (R^2 = 0.91)$
Piperidinas	$E(\text{SB}) = 81.03 D_e - 249.07 \quad (R^2 = 0.91)$

Estas ecuaciones se pueden usar para obtener $E(\text{SB})$ de cualquier amina, según su naturaleza, y estas energías de interacción corresponden únicamente al puente salino. Esto es muy útil, ya que no siempre es posible aislar el puente salino de otras interacciones debido a que puede existir más de un punto crítico de enlace; en el caso de los antipsicóticos con el receptor, se obtuvieron varios puntos críticos. En estos sistemas, las expresiones lineales obtenidas para varias aminas (Tabla 6.1) pueden usarse para calcular $E(\text{SB})$.

Para el estudio de los antipsicóticos o neurotransmisores y el neuroreceptor, si bien el radio de corte es el mismo para todos los sistemas, el número total de átomos difiere en cada caso debido a las diferentes orientaciones de los ligandos. El análisis QTAIM muestra que, alrededor del puente salino característico, se presentan otro tipo de interacciones como puentes de hidrógeno no convencionales $\text{CH}\cdots\text{O}$. Por lo tanto, el puente salino no es la única interacción en estos sistemas y no es posible estimar $E(\text{SB})$ a partir de estas estructuras usando la ecuación 6.1, como se explicó anteriormente. Con estas estructuras es posible obtener la energía total de interacción mediante la ecuación 6.2 y D_e de las interacciones del puente salino entre los ligandos y Asp 3.32 de la cavidad. Los resultados se reportan en la Tabla 6.2.

Para obtener la energía de interacción de los puentes salinos [$E(\text{SB})$] utilizamos las ecuaciones de la Tabla 6.1 y D_e de los sistemas optimizados (ver Tabla 6.2) a partir de las estructuras optimizadas. Es importante mencionar que D_e es la distancia de enlace entre el átomo de hidrógeno de la amina protonada y el átomo de oxígeno de Asp 3.32. No es posible obtener esta distancia de enlace a partir de experimentos de rayos X, ya que los hidrógenos no son detectables.

Los valores de E reportados en la Tabla 6.2 indican que la interacción de los antipsicóticos con el receptor es más fuerte que la interacción de la dopamina o serotonina con el mismo receptor. El haloperidol presenta el enlace más fuerte, seguido de risperidona, mientras que la dopamina es la más débil. Las interacciones del puente salino también indican que los enlaces de risperidona y haloperidol con el receptor son más fuertes que el puente salino de dopamina y serotonina. Los neurotransmisores también muestran distancias de enlace más largas que los fármacos. Todos los puentes salinos son fuertes, ya que las energías de interacción superan los 90 kcal/mol.

El porcentaje de $E(\text{SB})$ con respecto a E , también se reporta en la Tabla 6.2. En todos los sistemas, es mayor al 50 %, siendo mayor para los neurotransmisores que para los fármacos. Esto respalda la idea de que el puente salino es una contribución clave de los ligandos al interactuar con

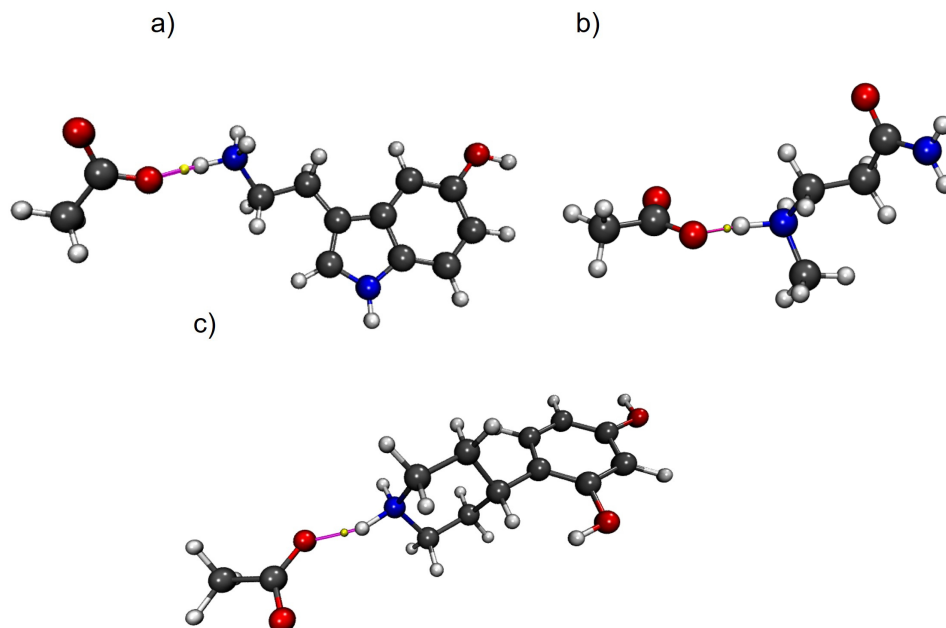


Figura 6.4: Análisis QAIM en modelos de aductos. Los aductos utilizados mostraron un solo punto crítico correspondiente al puente salino: acetato con a) 5-hidroxitriptamina (amina primaria), b) n-metilpropanamida (amina secundaria) y c) 4-piperidin-4-resorcinol. Imagen modificada de la ref. [103]

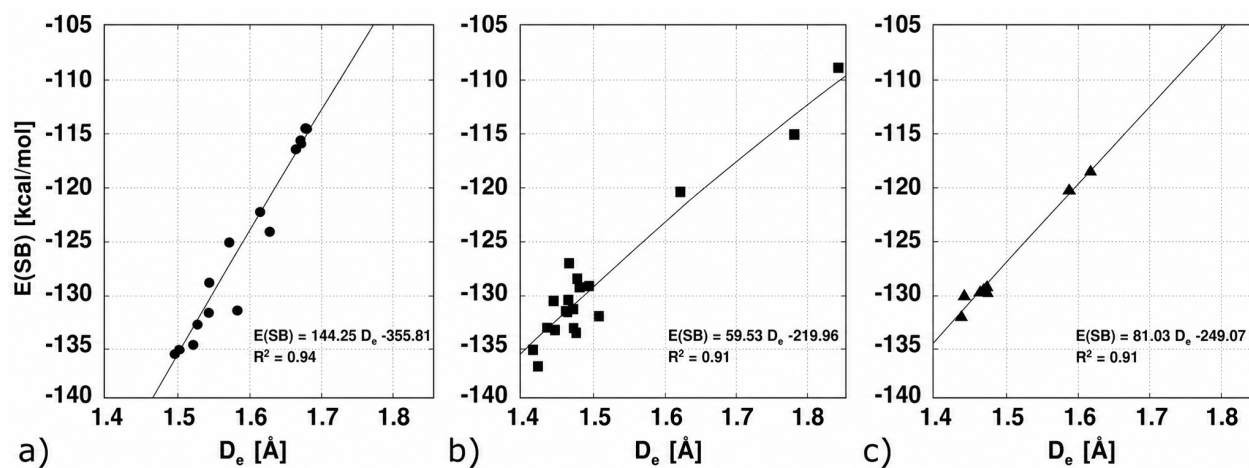


Figura 6.5: Correlaciones lineales de la energía de interacción del puente salino ($E(\text{SB})$) en función de la distancia del enlace $\text{H} \cdots \text{O}$ del enlace de hidrógeno (D_e), clasificadas como a) aminas primarias, b) aminas secundarias y c) aminas de piperidinas. Imagen publicada en la ref. [103]

Tabla 6.2: Valores de D_e de las estructuras optimizadas y $E(\text{SB})$ calculado con la ecuación de la Figura 6.5. También se reportan la Energía total de interacción (E) y el porcentaje de la energía en el puente salino $\frac{E(\text{SB})}{E} \times 100$ con respecto a la Energía total de interacción. La tabla fue tomada de la ref. [103].

Sistema	$\text{N}^+\text{H}\cdots\text{O}^-$		E (kcal/mol)	$\frac{E(\text{SB})}{E} \times 100$
	D_e (Å)	$E(\text{SB})$ (kcal/mol)		
D ₂ -haloperidol (piperidina)	1.44	-132.4	-251.4	53 %
D ₂ -risperidona (piperidina)	1.59	-120.2	-199.5	60 %
D ₂ -dopamina (primario)	1.80	-96.2	-149.3	64 %
5-HT _{2A} -risperidona (piperidina)	1.66	-114.6	-189.1	61 %
5-HT _{2A} -serotonina (primario)	1.73	-106.3	-158.8	67 %

los receptores. Es importante notar que los puentes salinos son más importantes para los neurotransmisores que para los fármacos (el porcentaje es mayor para los neurotransmisores) incluso cuando E y $E(\text{SB})$ son menores para los primeros que para los últimos. La dopamina y la serotonina son aminas primarias, mientras que haloperidol y risperidona son piperidinas, lo que podría explicar estos resultados; esta observación podría ser importante para el diseño de nuevos fármacos. Al menos, representa una diferencia significativa entre los neurotransmisores y los antagonistas estudiados en esta investigación.

El puente salino de los antipsicóticos o neurotransmisores con los receptores correspondientes involucra un átomo de oxígeno negativo del receptor y un átomo positivo del grupo amina protonada del ligando. A partir de esta descripción es posible pensar que la capacidad de aceptar electrones del ligando está relacionada con $E(\text{SB})$, ya que el ligando debe aceptar electrones para formar esta interacción. Para analizar esta hipótesis, evaluamos sus propiedades de transferencia electrónica mediante los poderes electrodonante y electroaceptante (ω^- y ω^+).

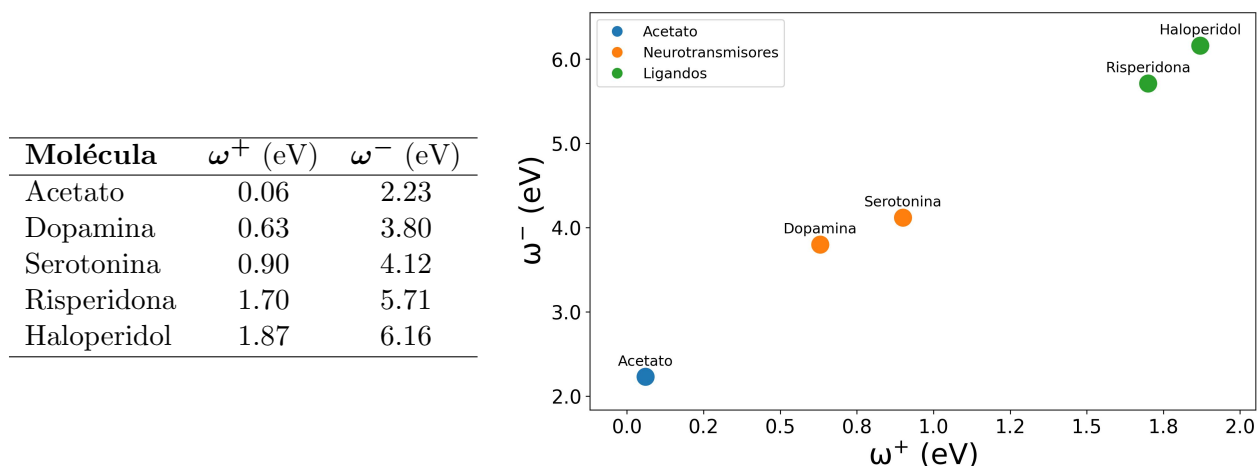


Figura 6.6: Poderes electrodonante (ω^-) y electroaceptante (ω^+) de las moléculas estudiadas (tabla a la izquierda) y su representación en el Donor-Acceptor Map (DAM) (imagen a la derecha).

De acuerdo con el Mapa Donador-Aceptor (DAM) [51], los electrones serán transferidos desde el acetato (el mejor donador de electrones) hacia las demás moléculas. Los mejores aceptores de electrones son haloperidol y risperidona, por lo que se espera que las interacciones del puente salino sean más fuertes. Esto concuerda con los valores de $E(\text{SB})$. En los neurotransmisores, la serotonina

es un mejor aceptor de electrones que la dopamina (ω^+ es mayor para serotonina que para dopamina) y, asimismo, $E(\text{SB})$ de serotonina es mayor que la de dopamina.

Esto corrobora la hipótesis de que las propiedades donador-aceptor de electrones de los ligandos y receptores son importantes. $E(\text{SB})$ está estrechamente relacionada con la capacidad de aceptar electrones, lo cual se ha reportado como crucial para la actividad de estos fármacos.

6.4. Conclusiones

En esta sección se presentaron ecuaciones lineales para estimar $E(\text{SB})$ de cualquier amina, según su naturaleza. Estas energías de interacción provienen exclusivamente del puente salino, lo cual resulta especialmente útil cuando existen más interacciones intermoleculares. En el caso de los sistemas antipsicótico-receptor, la presencia de múltiples puntos críticos asociados con las interacciones establecidas por los residuos circundantes al Asp 3.32, fue la causa que impidió aislar directamente la contribución correspondiente al puente salino. Por ello, se emplearon las expresiones lineales obtenidas para diferentes aminas para calcular $E(\text{SB})$.

Los resultados muestran que el porcentaje de $E(\text{SB})$ con respecto a la energía total E supera el 50 %, lo que respalda la idea de que el puente salino constituye una contribución clave en la interacción de los ligandos con los receptores. Aunque los valores absolutos de E y $E(\text{SB})$ son menores para los neurotransmisores que para los antagonistas estudiados, el porcentaje de energía representado por el puente salino es mayor en los neurotransmisores. Esto sugiere que el puente salino es más relevante para dopamina y serotonina que para haloperidol y risperidona, información que podría ser útil en el diseño de nuevos fármacos, dado que la actividad antipsicótica como antagonistas podría estar relacionada con la fuerza de esta interacción.

Los mejores aceptores de electrones son haloperidol y risperidona, lo que concuerda con los valores observados de SB. Por su parte, la serotonina es un mejor aceptor de electrones que la dopamina, y su $E(\text{SB})$ es mayor, lo que refuerza la hipótesis de que las propiedades donador-aceptor de electrones de ligandos y receptores son determinantes. En consecuencia, $E(\text{SB})$ se encuentra estrechamente relacionada con la capacidad de aceptar electrones, un factor previamente reportado como relevante para la actividad de estos fármacos.

Si bien el puente salino ha mostrado ser la interacción principal en estos sistemas, existen otras interacciones intermoleculares que podrían aportar información acerca de la estructura y función de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos.



7 Patrones de interacción del receptor D₂ y ligandos asociados a trastornos neuropsiquiátricos

7.1. Introducción

El receptor dopaminérgico D₂ se distribuye ampliamente en distintas poblaciones neuronales del sistema nervioso central, donde participa en procesos regulados por las vías dopaminérgicas mesolímbica, mesocortical y nigroestriada. Estas vías modulan funciones clave como la locomoción, la atención, el sueño, la memoria y el aprendizaje, entre otras [135]. Debido a su relevancia en trastornos neuropsiquiátricos, el mecanismo de activación de D₂ ha sido objeto de numerosos estudios. No obstante, los detalles moleculares de dicho proceso aún no se comprenden completamente.

En el marco general de los receptores acoplados a proteína G (GPCRs por sus siglas en inglés), se han identificado motivos estructurales conservados, denominados microinterruptores, que participan en la transición conformacional de los estados inactivo a activo. Entre ellos destacan el motivo de transmisión (CWxP), implicado en el desplazamiento de la TM6 hacia afuera del receptor; y el motivo PIF, que conecta los dos principales sitios alostéricos del receptor [136, 137].

Adicionalmente, en el receptor D₂ se han descrito microdominios funcionales asociados con el reconocimiento y la unión de ligandos: el dominio aniónico (Asp 3.32), el dominio de serina (Ser 5.42, Ser 5.43 y Ser 5.46) y el dominio aromático (Trp 6.48, Phe 6.51, Phe 6.52 y His 6.55) [138], aunque cabe destacar que existen microdominios similares en los demás GPCR aminérgicos. Si bien se conoce que la estabilización de las conformaciones activa e inactiva del receptor depende en gran medida de las interacciones no covalentes establecidas entre estos sitios y las moléculas ligando [139, 140], la caracterización detallada de dichas interacciones resulta esencial para encontrar patrones que aporten al diseño racional de fármacos, especialmente en los sitios conservados.

Desde la perspectiva de la Química Teórica, la Dinámica Molecular (MD) constituye una herramienta ampliamente utilizada para explorar el comportamiento conformacional de sistemas biomoleculares a gran escala. Sin embargo, su capacidad para describir con precisión la naturaleza electrónica de las interacciones no covalentes es limitada. En este sentido, la QTAIM [141, 142] representa una alternativa valiosa, al proporcionar un marco riguroso para clasificar interacciones químicas —covalentes, puentes de hidrógeno o interacciones electrostáticas— mediante el análisis topológico de la densidad electrónica y descriptores energéticos locales [44, 79].

El objetivo de este capítulo es analizar la relación entre la naturaleza de las interacciones proteína-ligando en complejos D₂-ligando y la actividad farmacológica de compuestos clínicamente relevantes, con el fin de generar conocimientos útiles para el diseño racional de antipsicóticos. Como

representantes de las distintas generaciones se seleccionaron haloperidol, risperidona y aripiprazol; adicionalmente, para evaluar interacciones en la conformación activa del receptor, se consideraron la dopamina (agonista endógeno) y la rotigotina (agonista antiparkinsoniano con eficacia a bajas dosis frente a síntomas extrapiramidales) [143].

Para ello, la estrategia metodológica combina simulaciones de Dinámica Molecular con cálculos de estructura electrónica, incorporando un modelo de membrana neuronal para representar de forma más realista el entorno del receptor.

7.2. Metodología

Para la construcción de los modelos del neuroreceptor D₂ y distintos ligandos para el acoplamiento, se seleccionaron cinco moléculas relacionadas con la actividad antipsicótica: haloperidol, risperidona, aripiprazol, dopamina y rotigotina (Figura 7.1). Además, como referencia, también se utilizó el receptor sin ligando, el cual es denominado como APO. Para definir el estado de protonación de los ligandos, se corroboró la carga del grupo amino básico por medio del código PROPKA y lo reportado en la base de datos Drugbank.

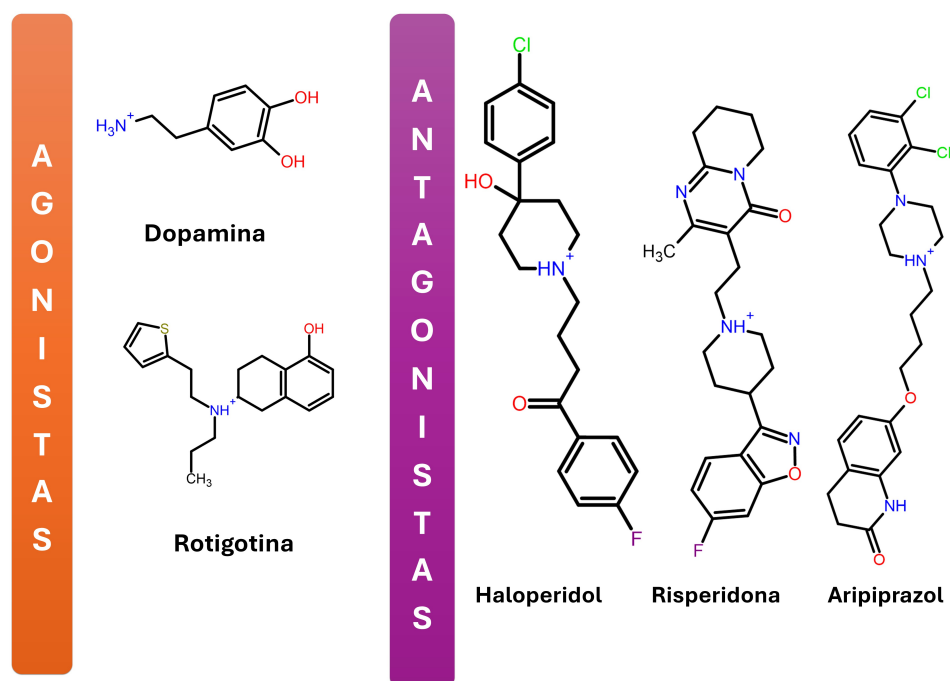


Figura 7.1: Ligandos utilizados en este estudios para los modelos D₂.

Para los antipsicóticos, que son antagonistas de este receptor, se usó como modelo la estructura cristalográfica del receptor D₂ - risperidona (PDB ID: 6CM4); y para los agonistas, D₂ - bromocriptina (PDB ID: 6MVS). El modelo para los agonistas presenta el bucle ICL3 corto. Para el modelo con antagonistas fue necesario completarlo utilizando como base el modelo anterior. Se utilizó Mo-

deller para adicionar el fragmento faltante [144]. Se eliminaron las moléculas de solvente y su ligando para realizar el acoplamiento de los ligandos propuestos.

Se realizaron 1500 ensayos de acoplamiento por ligando: tres con Autodock4 (AD4) [92], tres con Autodock Vina [93] (o sólo Vina) y tres con Vinardo [145], con el fin de tener una mayor representación de poses. Posteriormente, se realizó el reacoplamiento con Vina para normalizar la energía de puntaje en todos los sistemas. Para el consenso de la pose a utilizar, se realizó el método de *clustering* utilizando como referencia la desviación cuadrática media (RMSD, por sus siglas en inglés) cada 2.0 Å con respecto de la estructura con menor energía de puntaje. Se comprobó que la estructura más probable fuera la de menor energía.

La construcción del modelo de membrana neuronal y posterior acoplamiento con los complejos neuroreceptor - ligando se realizaron en la plataforma CHARMM - GUI [88, 146]. En la simulación de DM se usó el modelo de agua TIP3 [147, 148], se estimaron los los estados de protonación y se adicionó NaCl con una concentración 0.15 M para neutralizar cargas. La temperatura a la que se llevó el sistema en equilibrio fue de 311.15 K, temperatura a la que se encuentra el cerebro [149]. La composición de la membrana se presenta en la Tabla 7.1.

Tabla 7.1: Composición del modelo de membrana neuronal empleado en este estudio. Se tomó como base la ref. [42]

	Superficie externa		Superficie interna	
	# Lípido	% Lípido	# Lípido	% Lípido
Cho	66	13.5	121	24.8
POPC	26	5.3	50	10.2
SOPE	25	5.1	49	10.0
POPS	4	0.8	8	1.6
POPI	5	1.0	11	2.3
SSM	4	0.8	8	1.6
GalCer	86	17.6	-	-
Sulf	17	3.5	-	-
GM1a	4	0.8	-	-
GD1a	4	0.8	-	-

La simulación de DM se llevó inicialmente a un equilibrio del sistema en los ensambles NVT y NPT. Se utilizó el método de malla particular de Ewald para las interacciones de largo alcance. La simulación se llevó a 100 ns; tres simulaciones por sistema en total.

Se cambió la cantidad de pasos por cada etapa de minimización de energía con el fin de tener simulaciones independientes. Se corroboró la estabilidad conformacional a partir del RMSD. De las tres simulaciones, se obtuvo mediante técnica de *clustering* las estructuras representativa por sistema, dependiendo de las poblaciones obtenidas. Para ello, se utilizó el algoritmo reportado por Daura y col. [150] e implementado en GROMACS. Se corroboró que los enlaces obtenidos de la estructura representativa fueran coherentes con los que se han reportado de manera experimental. La Figura 7.2 y la Figura 1 del Apéndice A, muestran un ejemplo del resultado final del sistema representativo D_2 -dopamina obtenido por esta técnica.

Posteriormente, se realizaron algunos análisis de estos sistemas como la obtención de la desviación cuadrática media (RMSD por sus siglas en ingles), la fluctuación cuadrática media (RMSF por sus siglas en inglés), y el radio de giro (Rg).

Se construyeron modelos reducidos del sistema a partir de las estructuras obtenidas por *clustering*

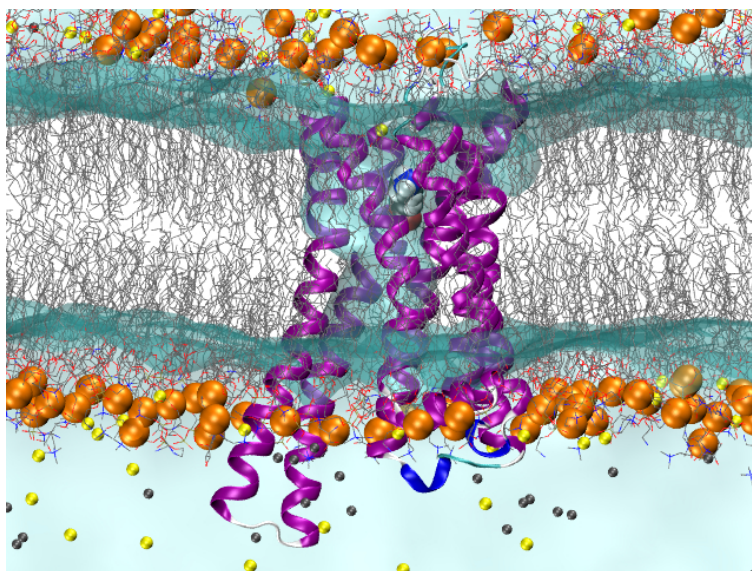


Figura 7.2: Modelo de receptor dopaminérgico D_2 embebido en una membrana neuronal. Las moléculas en color dorado representan los fosfatos característicos de los fosfolípidos, la estructura proteica en morado, los iones Na^+ en amarillo y los iones Cl^- en gris

para el análisis de interacciones no covalentes con la QTAIM. Los detalles de su construcción y la justificación del radio de corte de $5.0\text{\AA}$ se reporta en el Capítulo 6.

7.3. Resultados y discusión

Antes de la realización de las DM, se procedió al análisis de las poses obtenidas en el acoplamiento molecular y su posterior agrupación (*clustering*). La Figura 7.3 muestra la energía de puntaje de cada población de poses resultante. Se puede observar que en este primer paso, las moléculas agonistas muestran un mayor valor de energía de puntaje que los antagonistas. El aripiprazol fue el ligando con mayor número de poblaciones con un total de cinco, esto quizá debido a que estructuralmente posee un mayor número de rotámeros con respecto a los demás. Se debe tener en cuenta que esta energía sólo se usó como criterio para la selección de la mejor pose de un mismo ligando para los estudios subsecuentes, no como un análogo a la energía de interacción. De interpretarse la energía de puntaje como una medida directa de afinidad, el acoplamiento sugeriría que la risperidona sería la molécula más afín al D_2 entre los sistemas analizados. Sin embargo, los datos experimentales muestran que, a partir del valor del K_i , el haloperidol es más afín al receptor ($K_i = 1.20\text{ nM}$) en comparación con la risperidona ($K_i = 3.13\text{ nM}$) [151].

En las poses seleccionadas en complejo con el neuroreceptor D_2 se observa una orientación preferente del grupo amino básico hacia la hélice TM6. El sistema con haloperidol es un caso particular, el cual presentó una conformación de unión distinta a la observada en la estructura cristalográfica con el mismo neuroreceptor (6LUQ). La pose del haloperidol en el cristal muestra que el átomo de flúor está orientado hacia motivo PIF [37], por lo que, comparado con la pose obtenida en el acoplamiento, se puede decir que se encuentra invertida. Se verificó la pose en las otras dos poses resultantes y se vio el mismo comportamiento. Ya que la inversión de la pose puede dar como resultado interacciones diferentes y una posible repercusión en el comportamiento del neuroreceptor,

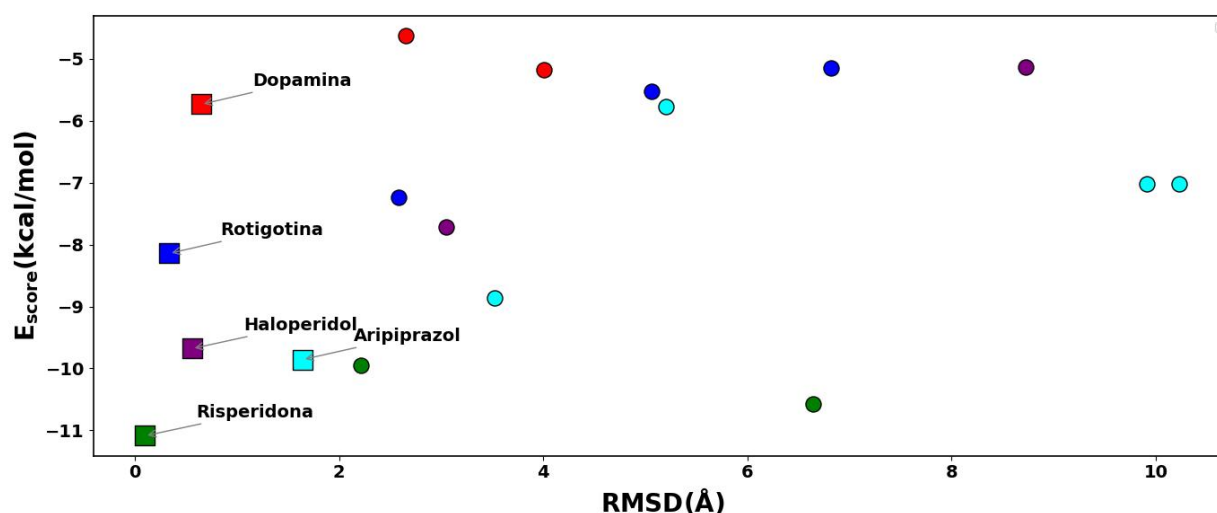


Figura 7.3: Energía de puntaje de los ligandos a partir del agrupamiento de las poses utilizando como criterio 2.0 Å. Cada pose representativa obtenida del agrupamiento está representado por un círculo, mientras que la pose representativa de menor energía para cada sistema está representada por un cuadrado.

se tomó la pose de la conformación cristalográfica del haloperidol como comparación. Un comportamiento similar se reportó en un estudio de acoplamiento con GPCR, en donde la discrepancia en la orientación se observó en el aripiprazol, otra molécula con sustituyentes halogenados [152].

Una vez que se realizaron las simulaciones de DM en los sistemas proteína-ligando, se volvió a comparar la pose final del ligando. Para ello, se llevó a cabo un segundo análisis de agrupamiento a lo largo de la dinámica (*clustering*) para identificar las principales conformaciones. Se corroboró que los enlaces obtenidos en el proceso de *clustering* se mantuvieran coherentes con las estructuras de DM y lo reportado en la base de datos del NIST utilizando como modelo de validación el complejo D_2 - risperidona, los cuales mostraron concordancia.

Los resultados del *clustering* muestran que todos los sistemas con antagonistas se agruparon en tres poblaciones con aproximadamente el 30 % de los sistemas por clúster. Por el contrario, la dopamina, la rotigotina y el haloperidol con pose del sistema cristalino presentaron un clúster predominante con alrededor del 80 % de la población. Es bien sabido que los GPCR no adoptan sólo una conformación activa o inactiva [50]. En contraste con el acoplamiento, las estructuras obtenidas mostraron una orientación del grupo amino de los ligandos hacia el residuo Asp3.32 en la mayoría de los complejos con antipsicóticos, lo que reitera la importancia y el rol del puente salino entre la amina básica de los ligandos y este residuo como ancla, ya visto en los sistemas cristalinos (Capítulo 5). En función de la distribución poblacional observada en los antipsicóticos, se consideró en el estudio el análisis de las tres estructuras representativas con antipsicóticos resultantes. Para diferenciarlas, se optó por etiquetarlos de la siguiente manera: estructuras unidas a haloperidol HALO1, HALO2, HALO3 y HALO_{CRYS}; estructuras unidas a risperidona RISP1, RISP2 y RISP3; estructuras unidas a aripiprazol ARI1, ARI2 y ARI3; estructuras unidas a dopamina DOPA y la estructura unida a rotigotina ROTI.

En la Figura 7.4 y Figura 2 que aparece en el Apéndice A, se hace la comparación de las estructuras obtenidas por *clustering* para tener un primer acercamiento de los cambios estructurales entre cada uno de los sistemas. Para aquellos unidos a agonistas, sólo la hélice TM6 presenta un

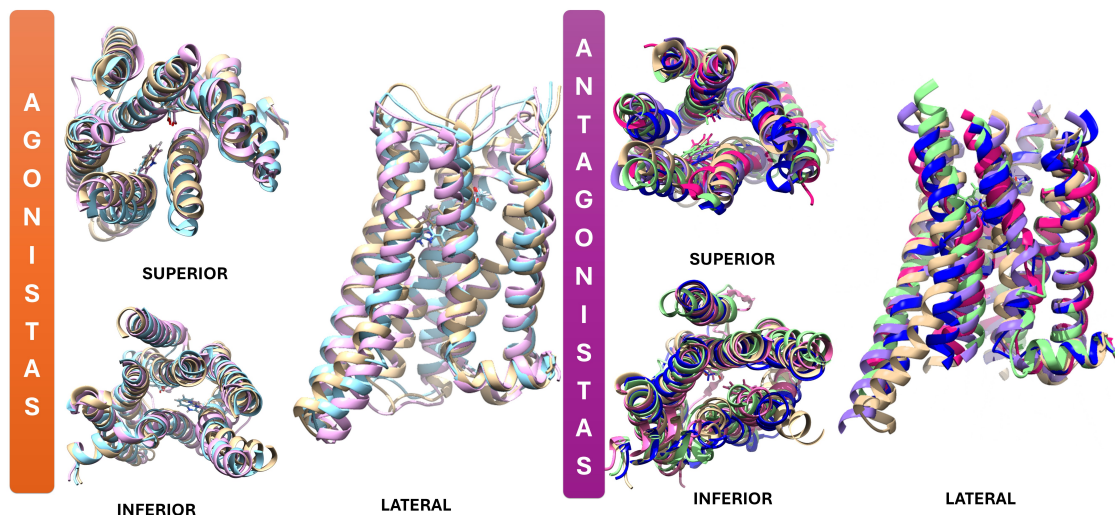


Figura 7.4: Superposición de las estructuras del D_2 divididas en formas unidas a agonistas y antagonistas. Se observan cambios principales en la hélice TM6. Sistemas unidos a agonistas: APO - D_2 (beige), D_2 en complejo con dopamina (cian), y rotigotina (violeta). Sistemas unidos a antagonistas: APO - D_2 (beige), D_2 en complejo con haloperidol HALO1 (rosado), haloperidol - pose cristalina HALO_{CRYST} (violeta), risperidona RISP1 (verde) y aripiprazol ARI1 (azul).

movimiento hacia afuera notable en comparación con la estructura APO, conformación característica de los GPCR activados [50]. Por el contrario, en los sistemas unidos a antagonistas, hay cambios conformacionales adicionales en los dominios TM5, TM6 y TM7, los cuales en conjunto con la TM3 son componentes del sitio activo de estos receptores. Además, entre estos mismo sistemas, las estructuras unidas a aripiprazol, ARI1, y ARI3 y la unida a risperidona, RISP2, muestran cambios pocos perceptibles en el cambio de posición de la TM6 con respecto a la estructura APO, por lo que se sugiere que el aripiprazol tiene una menor influencia en la activación del receptor dopaminérgico.

En la Figura 7.5 el análisis conformacional que se puede hacer a partir de los sistemas neuroreceptor - ligando permite verificar con mayor detalle los cambios existentes entre estructuras. Para ello se realizó el análisis de distancia entre carbonos C_α - C_α , la desviación cuadrática media (RMSD), la desviación cuadrática media de la fluctuación (RMSF). En las Figuras 7.7 y 3-7 del Apéndice A se hace un resumen de los resultados obtenidos. Los gráficos de distancia C_α - C_α revelan diferencias claras entre los sistemas unidos a agonistas y antagonistas. En los sistemas con antagonistas, los gráficos muestran una contracción en el sitio de unión debido al acercamiento entre la TM2 y TM6, así como de los dominios ECL2 con la TM2. En el lado intracelular, los dominios TM3 y TM6 (donde se encuentra el microswitch DRY) también se acercan entre sí [153]. En contraste, estos sistemas muestran un aumento en la distancia entre TM3 y TM7 en la región intracelular, lo que indica un comportamiento conformacional distinto en comparación con los sistemas unidos a agonistas.

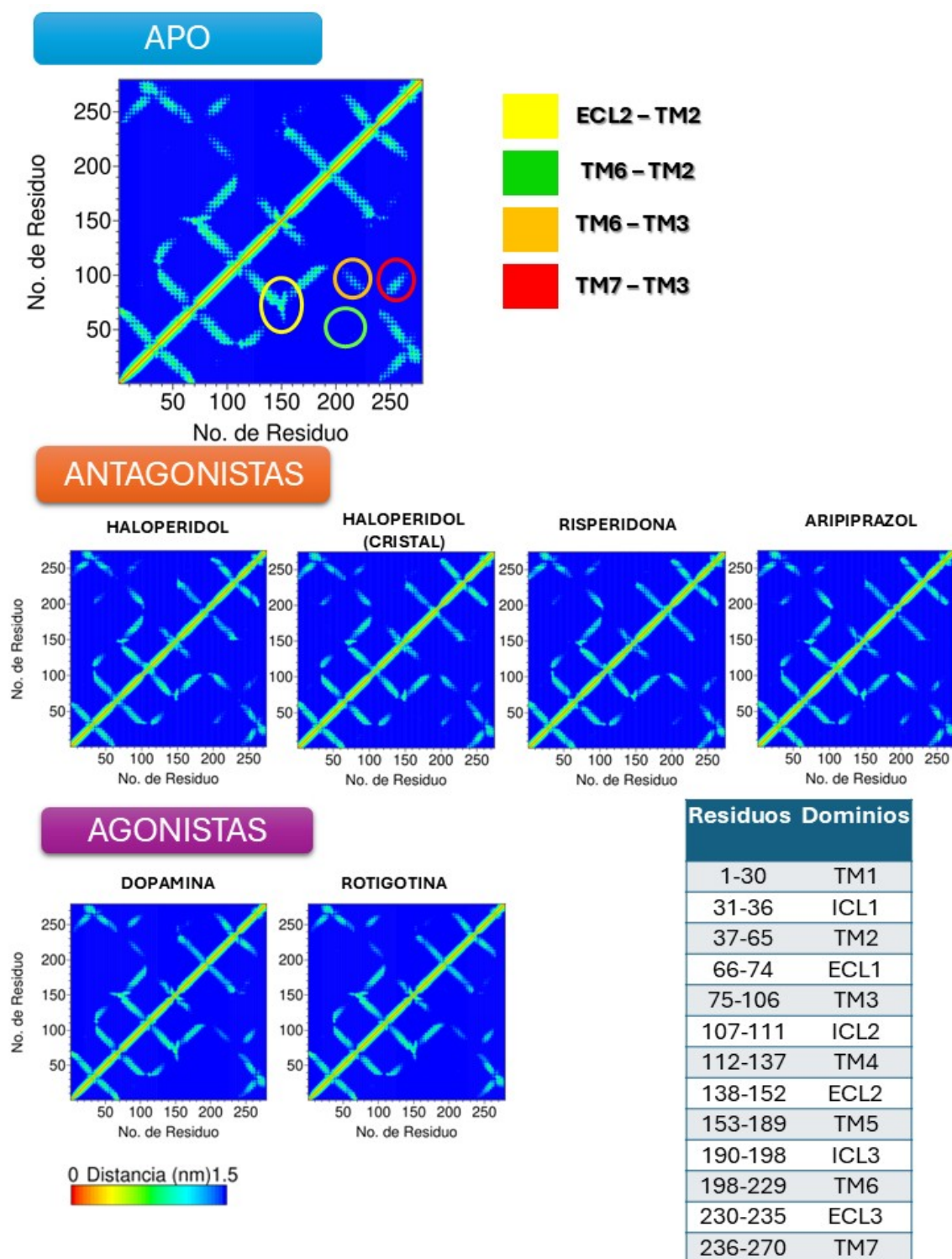


Figura 7.5: Análisis de la matriz de distancia C_{α} - C_{α} . Los círculos de colores en la conformación APO indican los cambios principales entre los sistemas antagonistas y agonistas. El índice de residuos mostrado en la tabla se añade para ubicar los dominios D_2 .

En la Figura 7.6 y en el Apéndice A se muestra el análisis del RMSD, radio de giro y RMSF de los sistemas estudiados. El análisis de RMSD en todos los sistemas confirma la estabilidad conformacional después de 50 ns. La mayoría de los sistemas unidos a antagonistas presentan fluctuaciones mínimas, en contraste con los sistemas unidos a agonistas, que mantienen valores de RMSD relativamente constantes, pero ligeramente más altos a lo largo de la simulación.

El radio de giro mide la distribución atómica en torno a su eje y puede relacionarse con la expansión o compresión de la proteína durante la simulación de DM. Todos los sistemas mostraron un valor de 2.15 nm, donde la dopamina presenta un comportamiento estable similar al de la estructura APO.

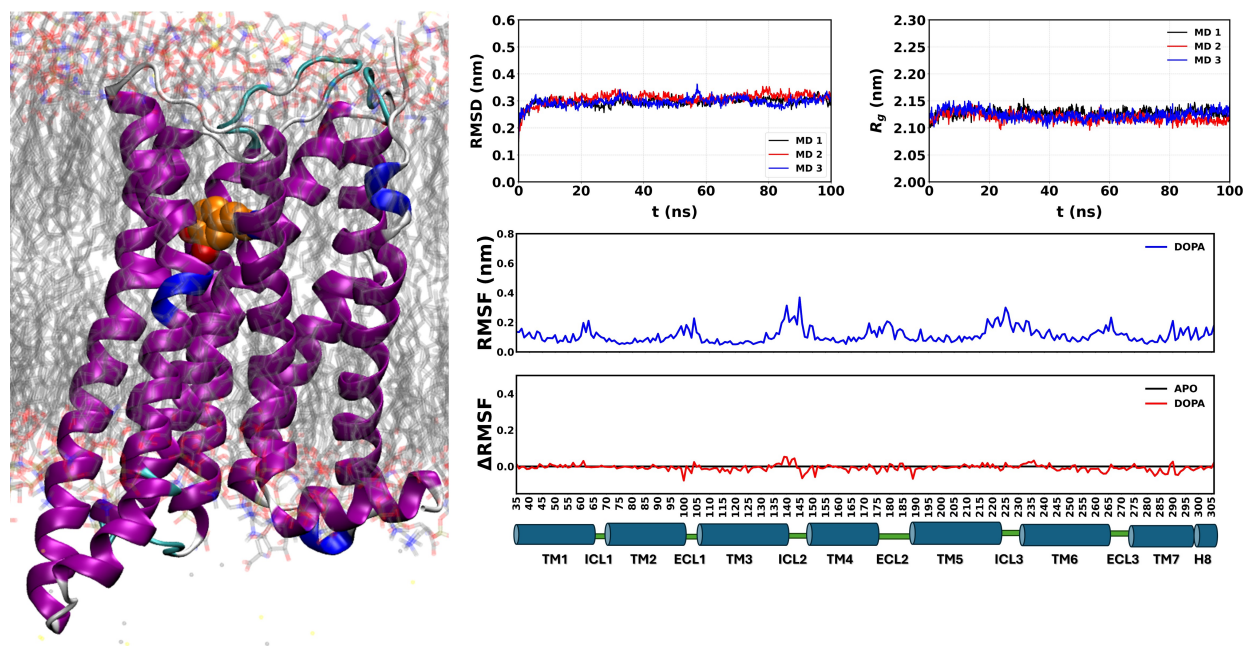


Figura 7.6: Análisis de DM de la dopamina en complejo con D₂. En la imagen se presentan a) gráfico de RMSD, b) gráfico de radio de giro, y c) gráfico de RMSF. Se incluye una representación esquemática de los dominios transmembrana (TM) como referencia.

Para la cuantificación de la movilidad de los residuos, se realizó el análisis RMSF por residuo. Los bucles son las regiones con mayor movilidad, como se puede identificar en los picos prominentes del RMSF. Para identificar los cambios más relevantes, se realizó además una comparación con el RMSF del sistema APO, denominado (Δ RMSF). Para los sistemas con dopamina y rotigotina se mantiene estable, mientras que las fluctuaciones en ICL2 e ICL3 parecen responder a la unión del ligando. En los sistemas con antagonistas, los sistemas unidos al aripiprazol presentan las menores fluctuaciones, principalmente en el correspondiente a la ICL3, lo que concuerda con la conformación intermedia de la TM6 observada en la superposición de estructuras de la Figura 7.4.

El gráfico molecular y el diagrama de barras de las interacciones con los residuos obtenidas por medio de la QTAIM se muestran en la Figuras 7.7 y en el Apéndice B. La mayoría de las interacciones predichas fueron enlaces de hidrógeno no convencionales ($\text{CH}\cdots\text{X}$) e interacciones de dihidrógeno ($\text{CH}\cdots\text{HC}$). Los valores más altos de estas interacciones corresponden a interacciones

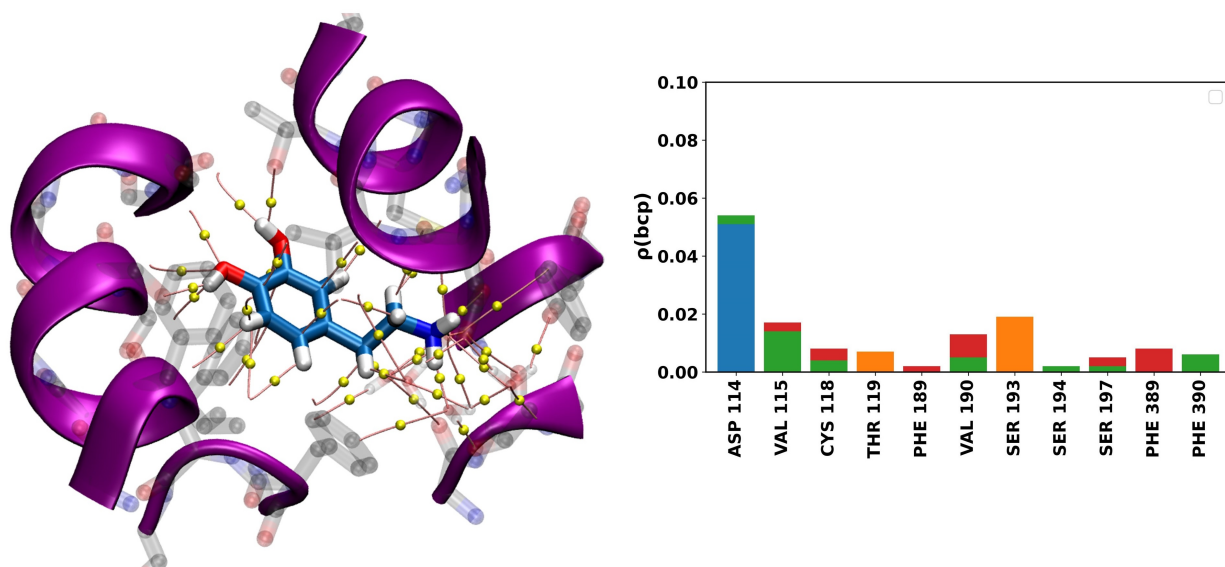


Figura 7.7: Análisis QTAIM de la dopamina en complejo con D2DR. A la izquierda, se presenta el grafo molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la ρ_{bcp} intermolecular por residuo, resaltando la naturaleza de las interacciones: enlace de hidrógeno asistido por carga (azul), enlace de hidrógeno convencional, enlace de hidrógeno no convencional (verde) y enlace de dihidrógeno (rojo).

$\text{CH} \cdots \pi$, presentes principalmente en residuos aromáticos. El puente salino formado entre Asp 3.32 y la amina básica de los ligandos muestra un cierto grado de covalencia, como lo indican el $\nabla^2 \rho_{bcp}$ negativo, la relación $|V_{bcp}|/G_{bcp} > 1$ y el H positivo, como se ha descrito anteriormente en las estructuras cristalinas. La distribución de la densidad electrónica (ρ_{bcp}) en regiones específicas como los microinterruptores y microdominios se utilizó para revelar cómo los ligandos interactúan con el receptor en las cavidades obtenidas por DM. La Figura 7.8 ilustra la densidad electrónica asociada a la interacción proteína-ligando, así como la interacción relacionada con moléculas de agua que median dicha interacción. El haloperidol, un antipsicótico selectivo, fue el sistema con menos interacciones mediadas por agua, mientras que la risperidona, el que más presentó, siendo esta una primera diferencia entre ambos al usar un corte de 5.0 Å.

La Figura 7.9 ilustra la densidad electrónica agrupada por dominios estructurales. Excepto en los sistemas que no formaron un puente salino, la TM3 fue la región con el mayor número de interacciones, seguida por TM6. Cabe destacar que sólo los sistemas unidos a dopamina y rotigotina no interactuaron con el dominio TM7. Las interacciones en los dominios TM2 y ECL1 se observaron exclusivamente en haloperidol (ambas conformaciones) y aripiprazol. En particular, la dopamina se destacó entre todos los ligandos por interactuar con tres dominios distintos: TM3, TM5 y TM6, a diferencia del resto. Se encontró que Tyr 7.43 fue el residuo común en la mayoría de los sistemas, el cual tiene relevancia en otros GPCR aminérgicos [154].

En la Figura 7.10, se calculó la suma de ρ_{bcp} para varios sitios relevantes. Los GPCR aminérgicos comparten ciertos microdominios, como el Asp 3.32, el dominio de serinas y el dominio aromático,

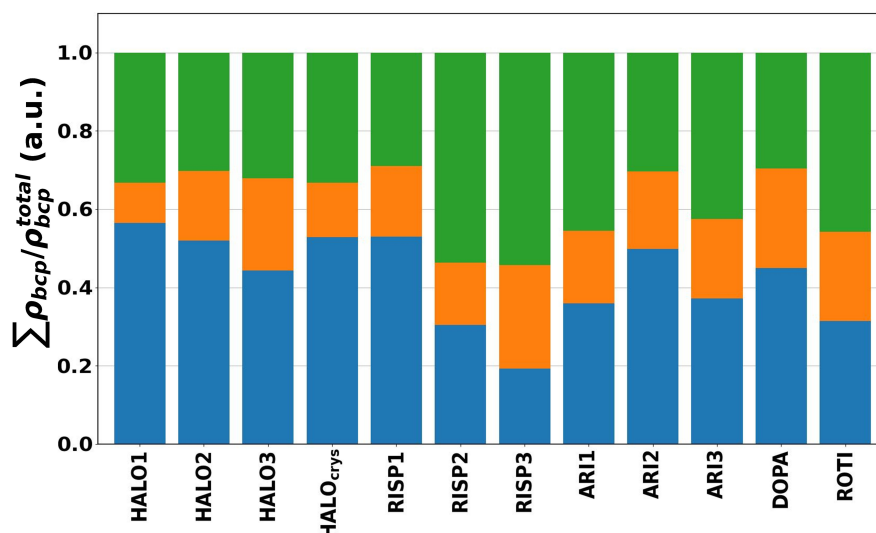


Figura 7.8: Análisis de la distribución fraccional de $\sum \rho_{bcp}$ de las cavidades del neuroreceptor D_2 tomado en cuenta las interacciones mediadas con agua: interacciones proteína - ligando (azul), proteína - agua (anaranjado) y ligando - agua (verde).

que incluye al Trp 6.48 del motivo CWxP (en este estudio, este residuo se analiza por separado para facilitar el análisis). Además, se consideran la Tyr 7.43 [154] y el conector PIF [34]. Si bien es evidente que en casi todos los sistemas la importancia de Asp 3.32 es clara, las interacciones con otros dominios varían. Este es el caso de la dopamina y la rotigotina, donde la interacción con el dominio de serinas es más fuerte en comparación con la mayoría de los antipsicóticos. Zell y col. sugieren que las interacciones con este microdominio no determinan el modo de acción [27]. El análisis QTAIM sugiere que el microdominio de serinas podría desempeñar un papel predominante en la estabilidad de la conformación tipo APO. El residuo Trp 6.48, del microswitch de transmisión CWxP está presente en los sistemas con antipsicóticos, lo cual podría indicar que son residuos clave para diferenciar antagonistas de agonistas. El conector PIF también podría desempeñar un papel en la determinación de la actividad del fármaco, aunque la risperidona no parece presentar este comportamiento. El aripiprazol es la molécula que más interactúa con el conector PIF, lo que podría ser responsable de diferenciar a aripiprazol del resto de los antipsicóticos. En conjunto con lo obtenido, estas diferencias podrían señalar por qué el aripiprazol posee una actividad tanto de agonista parcial como de antagonista del neuroreceptor D_2 . Pese a que el aripiprazol posee un tamaño y estructura química relativamente similar al de los otros antipsicóticos, éste cuenta con mayor cantidad de rotámeros, lo que se ve reflejado en una mayor cantidad de conformaciones encontradas por acoplamiento. Otro punto a destacar es la importancia de la orientación del ligando es notable en haloperidol. El residuo Tyr 7.43 [154] está presente en casi todo los sistemas, por lo que es un indicador débil para definir la acción farmacológica. Además, conforme al análisis general por residuos, la TM7 podría ser una zona que interactúa de forma particular con cada ligando. La Figura 7.11 compara las interacciones en las mismas regiones para dos conformaciones de haloperidol: la primera con una pose similar a la cristalina y la segunda obtenida mediante acoplamiento. Se observan diferencias, como la fuerza del puente salino, la interacción con el conector PIF y la distribución de la densidad electrónica en el microdominio de serinas, que es más pronunciada

cuando el átomo de cloro está orientado hacia el exterior, en dirección extracelular.

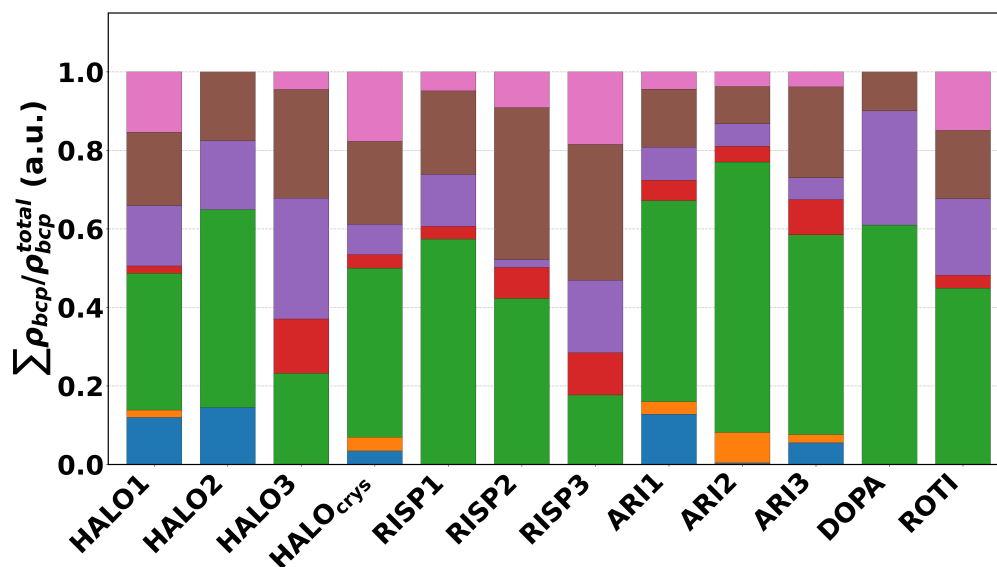


Figura 7.9: Análisis de la distribución fraccional de $\sum \rho_{bcp}$ de los dominios principales del neuroreceptor D_2 dentro de un corte de 5.0 Å desde el ligando: TM2 (azul), ECL1 (naranja), TM3 (verde), ECL2 (rojo), TM5 (violeta), TM6 (marrón) y TM7 (rosado).

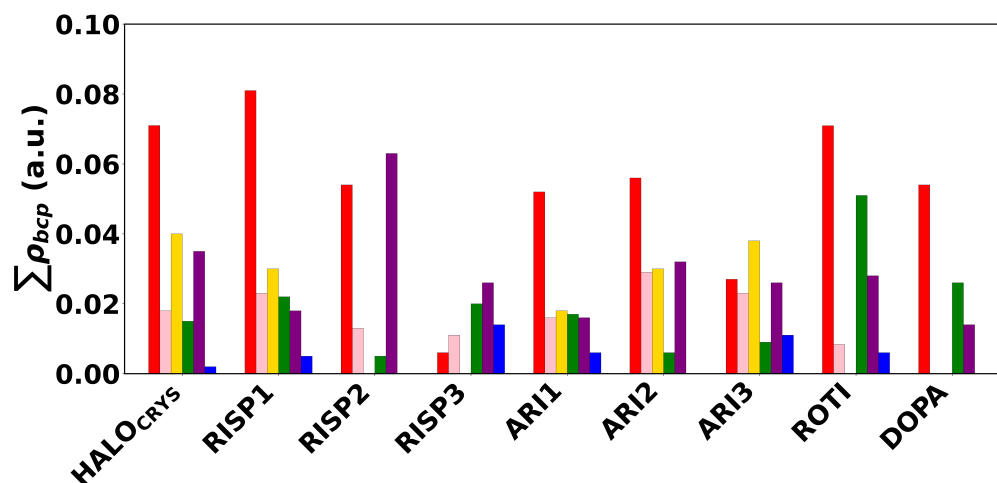


Figura 7.10: $\sum \rho_{bcp}$ de algunos residuos relacionados con el mecanismo de activación del D_2 que interactúan con antipsicóticos dentro de un corte de 5.0 Å desde el ligando: Asp 3.32 (rojo), Trp 6.48 (rosado), conector PIF (amarillo), dominio de serina (verde), Phe 6.50 - Phe 6.51 del dominio aromático (morado) y Tyr 7.43 (azul). Para haloperidol, sólo se presenta la conformación cristalográfica. La molécula de dopamina se usa como control.

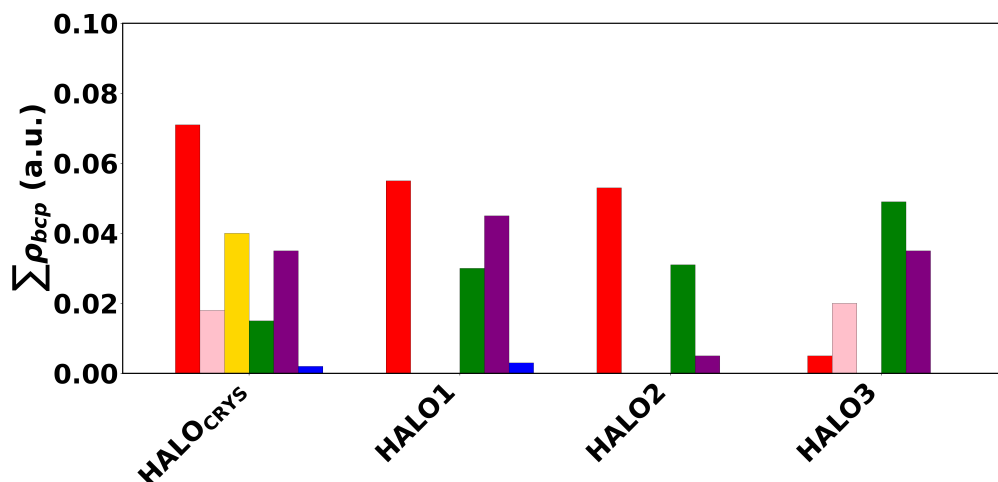


Figura 7.11: $\sum \rho_{bcp}$ de algunos residuos relacionados con el mecanismo de activación del D_2 que interactúan con las distintas poses del haloperidol dentro de un corte de 5.0 Å desde el ligando: Asp 3.32 (rojo), Trp 6.48 (rosado), conector PIF (amarillo), dominio de serina (verde), Phe 6.50 - Phe 6.51 del dominio aromático (morado) y Tyr 7.43 (azul).

7.4. Interacciones intermoleculares en función del receptor

Los fármacos de segunda generación, también conocidos como antipsicóticos atípicos, se caracterizan por su menor selectividad hacia el receptor D_2 . Esta especificidad reducida les permite interactuar con múltiples neuroreceptores, entre las que destaca el receptor 5-HT_2 , contribuyendo a efectos terapéuticos más amplios.

A manera de exploración se comparó la distribución de la densidad electrónica en las interacciones intermoleculares entre la risperidona en complejo con los neuroreceptores D_2 y 5-HT_2 , así como los complejos obtenidos por DM, y así observar la influencia tanto por la diferencia de neuroreceptor como por el cambio del ambiente químico, desde el estado cristalino hasta el ambiente de la membrana neuronal.

Para el análisis de la distribución de la densidad electrónica de un antipsicótico atípico en diferentes neuroreceptores, se seleccionó la risperidona como molécula representativa. Se utilizaron las estructuras cristalográficas de los siguientes sistemas (PDB ID entre paréntesis): el receptor D_2 en complejo con risperidona (6CM4) y el receptor de serotonina en complejo con risperidona (6A93). La optimización de átomos de hidrógeno, la obtención de la densidad electrónica y el análisis QTAIM se realizaron conforme a los pasos descritos en el estudio anterior de este capítulo. Además, se consideraron las estructuras obtenidas mediante DM. Para obtener la distribución de la densidad electrónica, se identificaron los tres fragmentos que componen la risperidona y se sumó la densidad electrónica en los puntos críticos correspondientes a cada fragmento.

En la Figura 7.12 se muestra la distribución de la densidad definiendo los tres fragmentos identificables en la risperidona. Se observa que en las interacciones de risperidona con el neuroreceptor D_2 y 5-HT_2 en las estructuras cristalinas, se mantiene una proporción muy similar entre fragmentos, siendo el Fragmento 2 ligeramente mayor por la formación del puente salino con el residuo Asp 3.32. Las pequeñas diferencias existentes entre neuroreceptores pueden ser consecuencia de la conservación de la mayoría de los residuos en la cavidad. Se requiere llevar a cabo el mismo análisis en otros neuroreceptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, en donde la risperidona también sea antagonista

para confirmar lo anterior, y de ser posible, extenderlo a otros neuroreceptores aminérgicos.

Por el contrario, en los complejos obtenidos por DM se observa una distribución distinta de la ρ_{bcp} con una preferencia en el Fragmento 2. En los complejos RISP2 y RISP3, el porcentaje de ρ_{bcp} en este fragmento es superior al 40 %. Por otro lado, el Fragmento 1 presenta menor distribución de ρ_{bcp} debido a un mayor contacto con las moléculas de agua que provienen de la zona extracelular. La influencia de las moléculas de agua en la risperidona es un factor a considerar para la distribución de la ρ_{bcp} . En el diseño de fármacos, por tanto, se requiere contemplar la influencia de las moléculas de agua, ya que éstas cambian la manera en cómo interacciona el ligando.

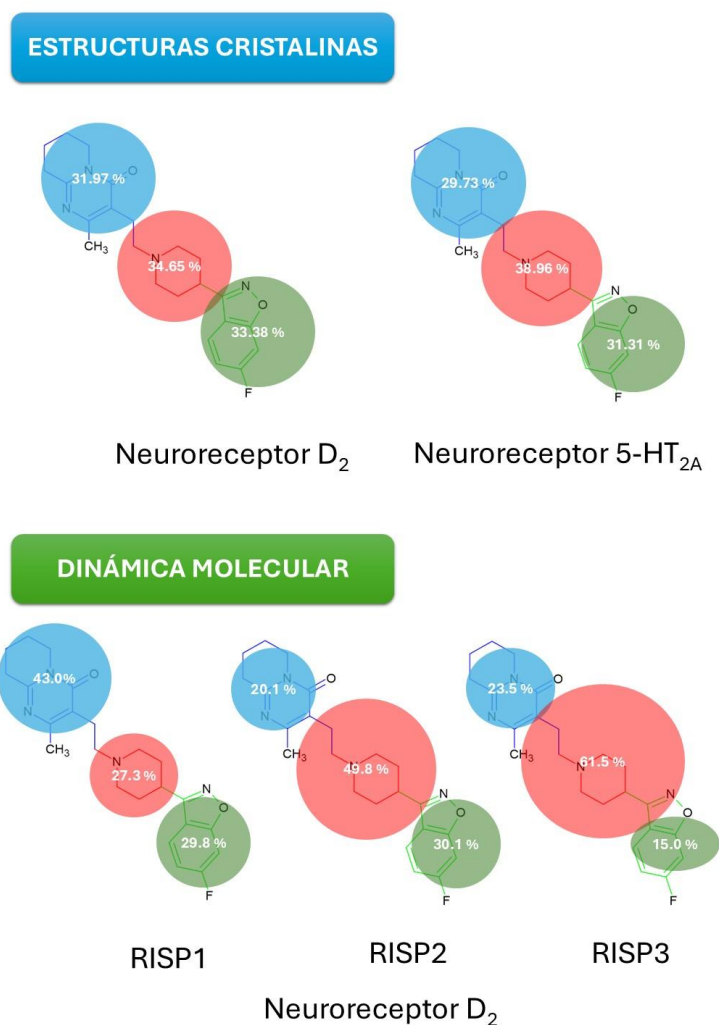


Figura 7.12: Distribución de la ρ_{bcp} en la risperidona en los sistemas cristalinos (parte superior) y los obtenidos mediante dinámica molecular de un modelo de D_2 (parte inferior). Se definieron los fragmentos componentes de la risperidona de la siguiente manera: Fragmento 1 (azul), Fragmento 2 (rosa) y Fragmento 3 (verde). Sólo se consideraron los puntos críticos que interaccionan con la proteína. Para los sistemas obtenidos por DM, RISPX indica la estructura de D_2 -risperidona, y X es el número identificador

7.5. Conclusiones

En la construcción de los complejos por acoplamiento molecular se encontró que sólo la dopamina orientó el grupo amina hacia el Asp 3.32. El menor puntaje lo obtuvieron los antagonistas, relacionado a la mayor cantidad de interacciones que se pueden formar en la superficie de la cavidad. Además, entre los antagonistas, el aripiprazol fue el que más conformaciones registró, asociado a la cantidad de rotámeros con respecto al haloperidol y la domapina. Después de la DM, la mayoría de los ligandos orientó el grupo amino hacia el Asp 3.32, lo que asevera la importancia del puente salino en el reconocimiento y anclaje de los ligandos. El detalle de la orientación del haloperidol deja también la pregunta acerca de la orientación preferente y su actividad en el neuroreceptor.

El análisis conformacional realizado a partir de las simulaciones de DM, combinado con la superposición estructural basada en agrupamientos (*clustering*), reveló diferencias marcadas entre sistemas unidos entre agonistas y antagonistas. Los complejos unidos a antagonistas difirieron de aquellos unidos a dopamina y rotigotina en varios aspectos estructurales: la ausencia del movimiento hacia afuera de TM6, distancias reducidas entre TM2–TM6 (extracelular) y TM3–TM6 (intracelular), y un aumento en la separación entre TM3 y TM7 en la región intracelular. Además, se observaron fluctuaciones significativas en los bucles intracelulares ICL2 e ICL3.

El análisis QTAIM muestra en general interacciones tipo puentes de hidrógeno no convencionales y $H \cdots H$, aunque el puente salino en el Asp 3.32 sigue siendo predominante. También se destacó al residuo Trp6.48, el cual forma parte del microswitch CWxP, y a Tyr7.43 del dominio TM7 como residuos clave asociados a la actividad antagonista. Por el contrario, el microdominio de serinas, donde típicamente se une el grupo catecol de la dopamina, estuvo más involucrado en los sistemas unidos a agonistas, lo que sugiere su posible papel en la mediación de la activación del neuroreceptor.

Los resultados evidenciaron patrones particulares en la dopamina y el aripiprazol. El primero muestra características únicas al interaccionar de manera muy específica en el Asp 3.32 y una menor cantidad de interacciones. Lo anterior abre la oportunidad de comprender mejor el papel de la dopamina en la activación de estos neuroreceptores, ya que además de sintetizarse de manera natural en el organismo, se destaca su especificidad en la interacción. Al interactuar con menos residuos, su alta densidad electrónica en el puente salino, su preferencia por el microdominio de serinas y su tamaño relativamente pequeño, la dopamina resulta ser una molécula distintiva.

También se encontraron diferencias entre el aripiprazol con los demás antipsicóticos, el cual muestra cambios conformacionales distintivos como el movimiento sutil de la TM6. El análisis QTAIM sugiere que su interacción con el conector PIF, la cual es mayor con respecto a la risperidona y el haloperidol, puede ser clave en la modulación de la activación del receptor.

Otro factor a considerar es el cambio de pose del fármaco al momento de construir los modelos de cavidad. La pose invertida del haloperidol obtenida en el acoplamiento molecular mostró diferencias clave en las interacciones con respecto a la pose del cristal. Por ejemplo, el haloperidol con la pose cristalina sí mostró interacción en el conector PIF, el cual se considera clave en la regulación y la activación de estos neuroreceptores. Cabe señalar que estos resultados están sujetos a las condiciones bajo las cuales se modela la membrana neuronal, así como al hecho de que el receptor utilizado posee un bucle ICL3 corto. La risperidona se diferencia de otras moléculas por su interacción con moléculas de agua que median en la interacción proteína-ligando, aportando mayor densidad electrónica.

Por último, para el diseño de fármacos, la distribución de ρ_{bcp} que relaciona las interacciones formadas entre la proteína-ligando podría ser una herramienta para el diseño racionalizado de los fármacos, en donde el ambiente químico cobra importancia. Para la risperidona, se observó un cambio significativo entre las estructuras cristalinas y aquellas obtenidas por DM considerando una



membrana neuronal. Por el contrario, el cambio de receptor no parece ser una gran influencia si se considera la distribución por fragmentos. En ese sentido, el análisis por dominios resulta más eficiente.

Cabe mencionar que, el análisis de puntos críticos de la QTAIM sólo posibilita la identificación de interacciones direccionales, por lo que otras metodologías basadas en la densidad electrónica complementarían esta descripción.



8 Interacciones intermoleculares a través de la densidad de energía cinética de Weizsäcker

8.1. Introducción

Las interacciones no covalentes están involucradas en muchos sistemas y procesos en la naturaleza. La comprensión y descripción de los contactos intermoleculares impulsados por fuerzas no covalentes es bastante relevante; en particular, los enlaces de hidrógeno han sido objeto de varios estudios [155, 156]. Por esta razón, se han reportado metodologías para describir estos contactos desde un punto de vista de la estructura electrónica [157–170]. La Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM) ha sido una herramienta útil para describir interacciones intermoleculares [157]. Sin embargo, se reconoce que en ocasiones no existen contactos direccionales o sitios específicos entre fragmentos para establecer contactos; en tales casos, las regiones intermoleculares son más apropiadas. En este sentido, el Índice de Interacciones No Covalentes (NCI, por sus siglas en inglés) ha hecho contribuciones significativas al estudio de contactos intermoleculares no direccionales [159, 170]. Desafortunadamente, no es fácil extraer un análisis cuantitativo a partir de la definición de NCI:

$$s(\mathbf{r}) = c_s \frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|}{\rho^{4/3}(\mathbf{r})}, \quad (8.1)$$

con $c_s^{-1} = 2(3\pi^2)^{1/3}$. Las regiones donde la densidad electrónica, ρ , es finita no presentan problemas para su evaluación. Sin embargo, las regiones donde $\rho \rightarrow 0$ son problemáticas, ya que $\rho^{4/3}$ tiende a 0 más rápido que $|\nabla\rho|$ y, en consecuencia, $s \rightarrow \infty$. Este comportamiento no permite la definición de $\Delta s = s_{\text{sistema}} - \sum_i s_i$ como un índice que pueda correlacionarse con las energías de interacción. En esta suma, i va de 1 hasta el número de fragmentos en el sistema. Vale la pena señalar que el modelo de gradiente independiente (IGM) ha sido útil para analizar interacciones intermoleculares [165].

Originalmente, el IGM se definió en términos de densidades promoleculares, y se ha reportado una extensión de este enfoque [168], principalmente para visualizar regiones de contacto entre dos fragmentos. El uso de $\rho^{4/3}$ ha sido justificado teóricamente, pero también existen esfuerzos empíricos para usar otros valores [171]. Boto y col. han encontrado relaciones entre s y la energía cinética provista por Weizsäcker [172]:

$$T_W = c_W \int d\mathbf{r} \frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|^2}{\rho(\mathbf{r})}, \quad (8.2)$$

con $c_W = \frac{1}{8}$, aunque a veces esta constante se ha usado como parámetro de ajuste. La ecuación

(8.2) tiene en cuenta las inhomogeneidades de la densidad electrónica y corrige la energía cinética de Thomas-Fermi [173, 174], la cual fue diseñada para un gas de electrones. Se ha discutido que la densidad de energía cinética (KED, por sus siglas en inglés) puede escribirse de varias formas [175], en particular para T_W , la KED se ha escrito como

$$KEDW(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{P}} \cdot \tilde{\mathbf{P}} \rho(\mathbf{r}), \quad (8.3)$$

con

$$\tilde{\mathbf{P}} = -\frac{1}{2} \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|}{\rho(\mathbf{r})}. \quad (8.4)$$

La definición de $\tilde{\mathbf{P}}$ fue utilizada por Bohórquez y col. como un descriptor para revelar la estructura de capas en átomos [176, 177], la cual fue contrastada con otros descriptores [178–180]. Podemos decir que el descriptor $\tilde{\mathbf{P}}$ y otros, como el NCI, pertenecen a la familia

$$R_\alpha(\mathbf{r}) = \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|}{\rho^\alpha(\mathbf{r})}, \quad (8.5)$$

con $\alpha = 1$ o un valor fraccionario como $1/3$, $2/3$, $4/3$, etc. Cabe mencionar que existen tres casos importantes cuando ρ tiende a cero en la región asintótica:

■

$$\lim_{\rho \rightarrow 0} R_\alpha \rightarrow \infty, \text{ para } \alpha > 1,$$

■

$$\lim_{\rho \rightarrow 0} R_\alpha \rightarrow \text{constante}, \text{ para } \alpha = 1,$$

■

$$\lim_{\rho \rightarrow 0} R_\alpha \rightarrow 0, \text{ para } \alpha < 1.$$

Así, el comportamiento determinado por α es crucial para analizar el campo escalar correspondiente, especialmente en aplicaciones relacionadas con interacciones no covalentes intermoleculares. Por ejemplo, la evaluación de $\Delta R_\alpha(\mathbf{r})$ entre el sistema completo y sus fragmentos correspondientes no es práctica o, a veces, imposible.

Aquí se propone el uso de $R_{1/2}$ para describir contactos intermoleculares. Inicialmente, analicemos este campo escalar como un descriptor de localización electrónica en átomos y moléculas. Finalmente, examinamos el papel de este campo escalar y su correlación con las energías de enlace en interacciones no covalentes. De esta manera, queremos contribuir a la comprensión de las interacciones no covalentes.

8.2. Metodología

A partir de la discusión anterior, es conveniente usar $\alpha < 1$, ya que bajo esta condición $\Delta R_\alpha(\mathbf{r})$ está bien definida. En este contexto, proponemos la raíz cuadrada de la densidad de energía cinética (KED, por sus siglas en inglés de *Kinetic Electron Density*) de Weizsäcker:

$$R_{1/2}(\mathbf{r}) = \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|}{\rho^{1/2}(\mathbf{r})}, \quad (8.6)$$

para analizar interacciones no covalentes intermoleculares, de manera que

$$T_W = c_W \int d\mathbf{r} [R_{1/2}(\mathbf{r})]^2. \quad (8.7)$$

A partir de su definición, es claro que $R_{1/2}(\mathbf{r})$ proporciona diferencias bien definidas:

$$\Delta R_{1/2}(\mathbf{r}) = R_{1/2}^{aducto}(\mathbf{r}) - \sum_{i=1}^{fragmentos} R_{1/2}^i(\mathbf{r}), \quad (8.8)$$

o

$$[\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})]^2 = [R_{1/2}^{aductos}(\mathbf{r})]^2 - \sum_{i=1}^{fragmentos} [R_{1/2}^i(\mathbf{r})]^2, \quad (8.9)$$

ya que para cualquier valor de ρ estas cantidades son finitas. En esta sección, se utilizaron los sistemas intermoleculares incluidos en el conjunto S66 definido por Hobza y col. [181] para probar $R_{1/2}(\mathbf{r})$; además, se consideraron 10 aductos adicionales. De esta manera, estamos probando $R_{1/2}(\mathbf{r})$ para interacciones intermoleculares de diferente naturaleza.

La estructura electrónica de todos los dímeros y los monómeros correspondientes en estos conjuntos se obtuvo con el método PBE0-D3/6-311G** usando el código TERACHEM [112, 113]. El campo escalar $R_{1/2}(\mathbf{r})$ se implementó GPUAM [114–116, 182]. Para los átomos, las densidades de Hartree-Fock y sus derivadas se obtuvieron usando el código MEXICA-C [183–185] con el conjunto de bases de Bunge [186].

8.3. Resultados y discusión

El análisis de $R_{1/2}(\mathbf{r})$ se aborda desde dos perspectivas: la estructura de capas en átomos y la identificación de pares solitarios en moléculas, y la caracterización de interacciones no covalentes en contactos intermoleculares.

Bohórquez y col. propusieron $R_1(\mathbf{r})$ como un descriptor para obtener la estructura de capas en un átomo [176]. En la Introducción de este capítulo se mencionó que este campo escalar pertenece a la familia R_α de la ecuación (8.5). Para este campo, en la Figura 8.1 se ilustran los tres casos para el campo $R_\alpha(\mathbf{r})$ ($\alpha = 1/2, 1$ y $4/3$). El panel superior de esta figura muestra $R_\alpha(\mathbf{r})$, mientras que el panel inferior despliega la función de distribución radial $4\pi r^2 R_\alpha(\mathbf{r})$. Para este caso, se reportan sólo los resultados relacionados con el átomo de calcio como ejemplo, aunque se obtienen las mismas conclusiones para un conjunto de átomos con diferentes números atómicos.

En la parte superior de la Figura 8.1 observamos el comportamiento de R_α mencionado en la Introducción cuando ρ tiende a cero en la región asintótica (valores grandes de la variable radial, r). Por ejemplo, para $\alpha = 1$ este campo tiende a un valor constante, para $\alpha = 4/3$ tiende a infinito y para $\alpha = 1/2$ tiende a cero. El comportamiento para cada caso se realiza al analizar la función de distribución radial de este campo en la parte inferior de la Figura 8.1, donde los mínimos de cada caso son evidentes. A partir de aquí, si nos interesa la integral de R_α sobre todo el espacio, entonces es posible sólo para $\alpha < 1$, en particular para $\alpha = 1/2$, ya que para $\alpha \geq 1$ dicha integral será infinita.

Según Bohórquez y col., las capas se caracterizan por máximos locales de R_1 y sus límites son los puntos de inflexión ubicados después de cada máximo local. Observamos en la Figura 8.1 que

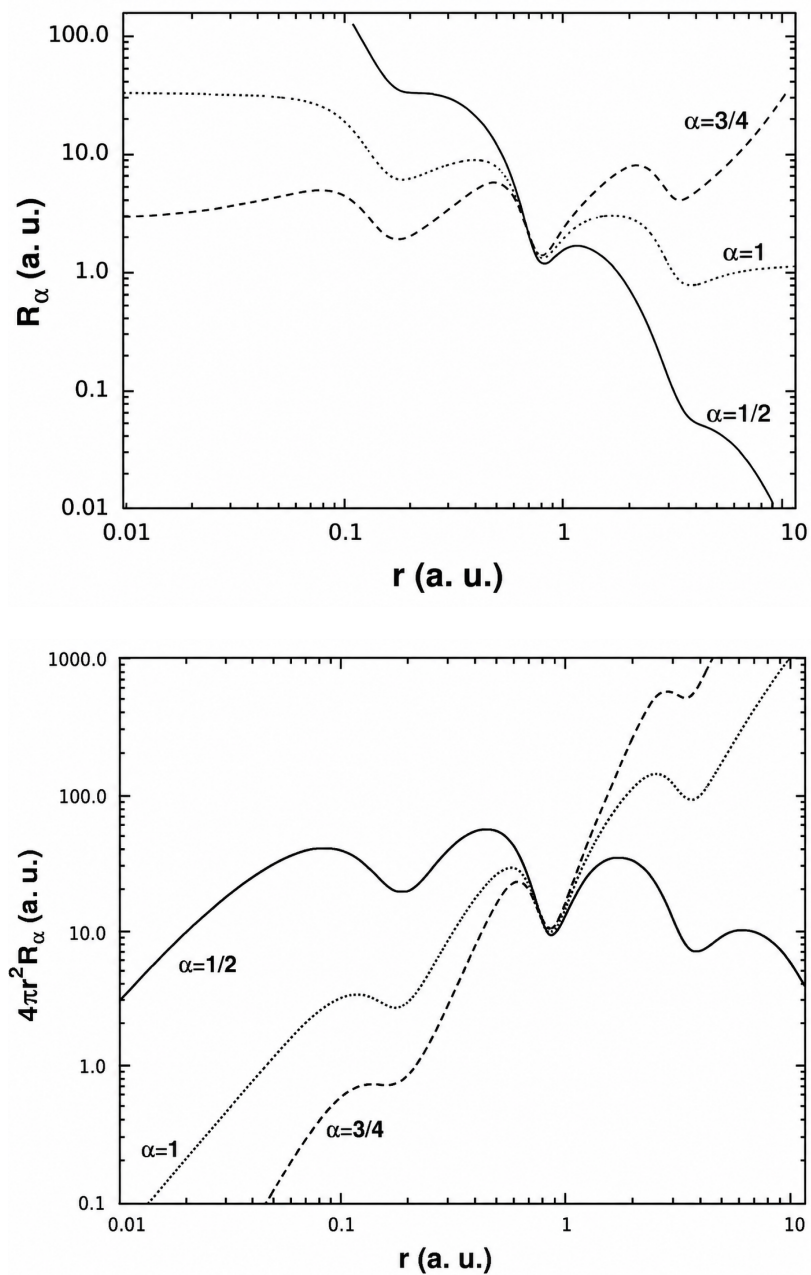


Figura 8.1: $R_\alpha(r)$ y la función de distribución radial ($4\pi r^2 R_\alpha(r)$) para el átomo de calcio usando densidades de Hartree-Fock (a.u.); la línea punteada para $\alpha = 1$, la línea discontinua para $\alpha = 4/3$, y la línea continua para $\alpha = 1/2$.

α	r_K	Q_K	r_L	Q_L	r_M	Q_M
1/2	0.117	2.05	0.573	9.79	2.177	17.72
1	0.133	2.32	0.630	10.15	2.594	18.12
4/3	0.139	2.41	0.649	10.27	2.704	18.20

Tabla 8.1: Estructura de capas para el átomo de calcio usando tres campos escalares $|\nabla\rho|/\rho^\alpha$ para $\alpha = 1/2, 1$ y $4/3$. Posición de los puntos de inflexión representada por r_i y Q_i representa la carga electrónica obtenida desde 0 hasta r_i . Todas las cantidades están en a.u.

los mínimos de $4\pi r^2 R_\alpha$ están bien definidos para los tres casos de α . A partir de esta función de distribución, encontramos la posición de los puntos de inflexión mencionados por Bohórquez y col. para el átomo de calcio usado como ejemplo en la Figura 8.1.

La posición de los puntos de inflexión, r_i , de $4\pi r^2 R_\alpha$ y la carga obtenida a partir de $Q_i = 4\pi \int_0^{r_i} dr r^2 \rho(r)$ se reportan en la Tabla 8.1 para el átomo de calcio. Para este átomo, se esperan 4 capas (K, L, M, N) donde los límites están definidos por r_i . Con estos resultados, nuestro objetivo no es determinar el R_α óptimo para obtener el número esperado de electrones en cada capa; más bien, buscamos demostrar que R_α contiene información sobre la estructura de capas de un átomo. Es importante señalar, sin embargo, que tanto $4\pi r^2 R_{4/3}(r)$ como $4\pi r^2 R_1(r)$ divergen cuando $r \rightarrow \infty$.

La relevancia de la densidad de energía cinética dentro del enlace químico ha sido discutida en varios estudios. Incluso cuando esta cantidad tiene varias definiciones, indudablemente es un concepto importante a utilizar en el análisis del enlace químico [187–191].

A partir de los resultados encontrados para los átomos, $R_{1/2}(\mathbf{r})$ es candidato a revelar pares solitarios. En la Figura 8.2 se representa $R_{1/2}(\mathbf{r})$ para el agua; se evaluó $R_{1/2}(\mathbf{r})$ sobre un plano definido por los átomos H-O-H para agua. A partir de aquí, se concluye que $R_{1/2}(\mathbf{r})$ muestra los pares solitarios para agua; $R_{1/2}(\mathbf{r})$ exhibe valores bajos sobre la línea definida entre O-H y precisamente estos valores bajos coinciden con las posiciones entregadas por los puntos críticos de enlace donde $\nabla\rho = 0$. Naturalmente, existe una conexión entre el gradiente de $R_{1/2}(\mathbf{r})$ y $\nabla\rho(\mathbf{r})$, ya que

$$\nabla R_{1/2}(\mathbf{r}) = \frac{1}{\rho(\mathbf{r})} \left(\frac{1}{R_{1/2}(\mathbf{r})} H(\mathbf{r}) \cdot \nabla\rho(\mathbf{r}) - \frac{1}{2} R_{1/2}(\mathbf{r}) \nabla\rho(\mathbf{r}) \right). \quad (8.10)$$

A partir de esta ecuación, queda claro que el gradiente de $R_{1/2}(\mathbf{r})$ está directamente relacionado con el gradiente de la densidad electrónica, en particular para los puntos críticos de la densidad electrónica. Por lo tanto, la relación obtenida entre los valores bajos de $R_{1/2}(\mathbf{r})$ y los puntos críticos de enlace no es una coincidencia.

Para iniciar la discusión de $R_{1/2}(\mathbf{r})$ en interacciones intermoleculares, se utilizó un conjunto de 10 aductos: $\text{FH} \cdots \text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{NH}_3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \cdots \text{H}_2\text{O}$, $\text{HCONH}_3 \cdots \text{NH}_3$, $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{H}_2\text{O}$, $\text{HCONH}_3 \cdots \text{OCHCH}_3$, $\text{HF} \cdots \text{HF}$, $\text{F}_2\text{CH}_2 \cdots \text{H}_2\text{O}$, $\text{F}_3\text{CH} \cdots \text{OH}$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$.

La energía de enlace se calculó como la diferencia entre la energía optimizada del aducto y la suma de las energías de los fragmentos no relajados. En este enfoque, no se aplica relajación geométrica a los fragmentos, por lo que se excluyen los efectos de reorganización.

$$\Delta E_{A-B} = E_{A-B}^{\text{opt}} - E_A^{\text{no-opt}} - E_B^{\text{no-opt}}. \quad (8.11)$$

ΔT_w se evaluó sobre las mismas geometrías utilizadas para ΔE_{A-B} . Ambas diferencias de energía, en a.u., se reportan en la Tabla 8.2.

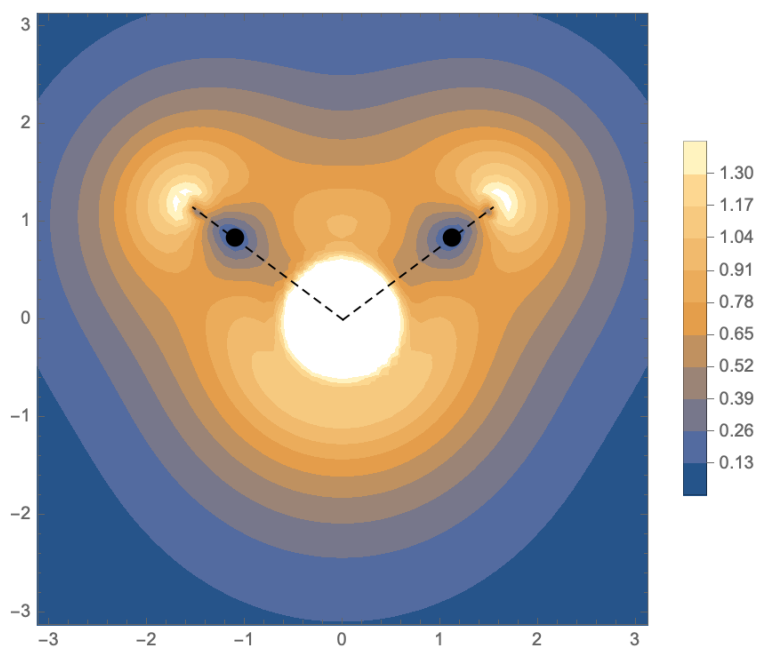


Figura 8.2: $R_{1/2}(\mathbf{r})$ para H_2O evaluado sobre planos definidos por los átomos H-O-H. Las líneas punteadas conectan los centros, y los círculos negros representan las posiciones de los puntos críticos de enlace.

Tabla 8.2: ΔE_{A-B} y ΔT_w con $c_W = 1/8$, en a.u., para 10 sistemas unidos por interacciones no covalentes.

Sistema	ΔE_{A-B} (a.u.)	ΔT_w (a.u.)
$\text{FH} \cdots \text{H}_2\text{O}$	-0.020 231	-0.255 532
$\text{H}_2\text{O} \cdots \text{NH}_3$	-0.015 368	-0.200 441
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \cdots \text{H}_2\text{O}$	-0.014 295	-0.203 672
$\text{HCONH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$	-0.013 315	-0.173 070
$\text{H}_2\text{O} \cdots \text{H}_2\text{O}$	-0.013 037	-0.178 899
$\text{HCONH}_3 \cdots \text{OCHCH}_3$	-0.012 613	-0.169 363
$\text{HF} \cdots \text{HF}$	-0.012 045	-0.179 948
$\text{F}_2\text{CH}_2 \cdots \text{H}_2\text{O}$	-0.009 655	-0.158 395
$\text{F}_3\text{CH} \cdots \text{H}_2\text{O}$	-0.009 332	-0.145 324
$\text{HOCH}_2\text{CH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$	-0.006 109	-0.102 924

De esta tabla se observa claramente que ΔT_w sobreestima la energía de enlace. Recordemos que c_W se utiliza comúnmente como un parámetro de ajuste. Nuestra intención no es reproducir la energía de enlace usando ΔT_w , sino resaltar su tendencia. Esta observación se corrobora en la Figura 8.3. En este gráfico es evidente que ΔE_{A-B} y ΔT_w están correlacionados. Este resultado resalta la relevancia de la energía cinética de Weizsäcker en la descripción de interacciones no covalentes.

Se extendió el estudio a un conjunto más grande de aductos, para lo cual se utilizó el conjunto S66, que incluye diversas interacciones no covalentes. Los valores correspondientes de ΔE_{A-B} y ΔT_w se reportan en el Apéndice C y el gráfico correspondiente se presenta en la Figura 8.4. A partir de aquí, concluimos que ΔT_w puede usarse para indicar la intensidad de las interacciones no covalentes.

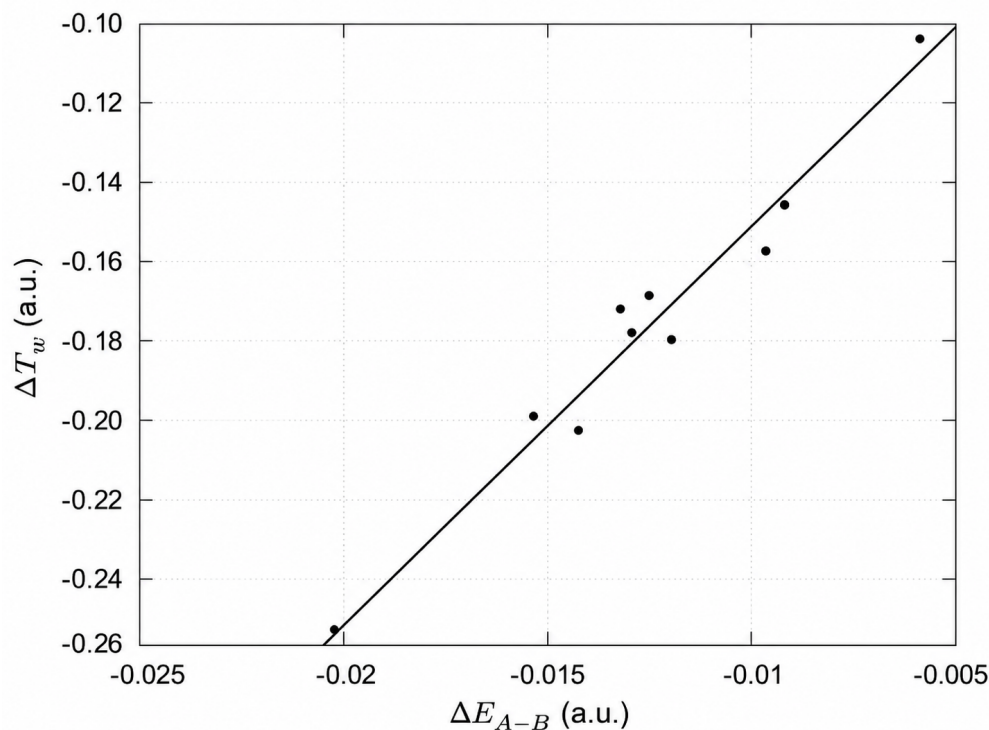


Figura 8.3: ΔT_w vs. ΔE_{A-B} para los sistemas de la Tabla 8.2, con ecuación $\Delta T_w = 10.244956\Delta E_{A-B} - 0.047670$ y coeficiente de correlación 0.9600. Todas las cantidades están en a.u.

A partir de los resultados obtenidos para interacciones no covalentes, se espera que localmente $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ proporcione información sobre las regiones intermoleculares. Por lo tanto, la diferencia de la ecuación (8.8) se evaluó para los mismos aductos considerados en la Tabla 8.2 y en el conjunto S66. A partir de estas cantidades locales, la integral

$$\Delta T_w = \int d\mathbf{r} \left[\left(R_{1/2}^{dimer}(\mathbf{r}) \right)^2 - \sum_{i=1}^{fragments} \left(R_{1/2}^i(\mathbf{r}) \right)^2 \right], \quad (8.12)$$

se evaluó numéricamente de la misma manera que en trabajos previos, mediante suma sobre una malla cúbica con incrementos de 0.1 a.u. [160]. Todos los resultados obtenidos de esta integral corresponden precisamente a ΔT_w reportados en este artículo.

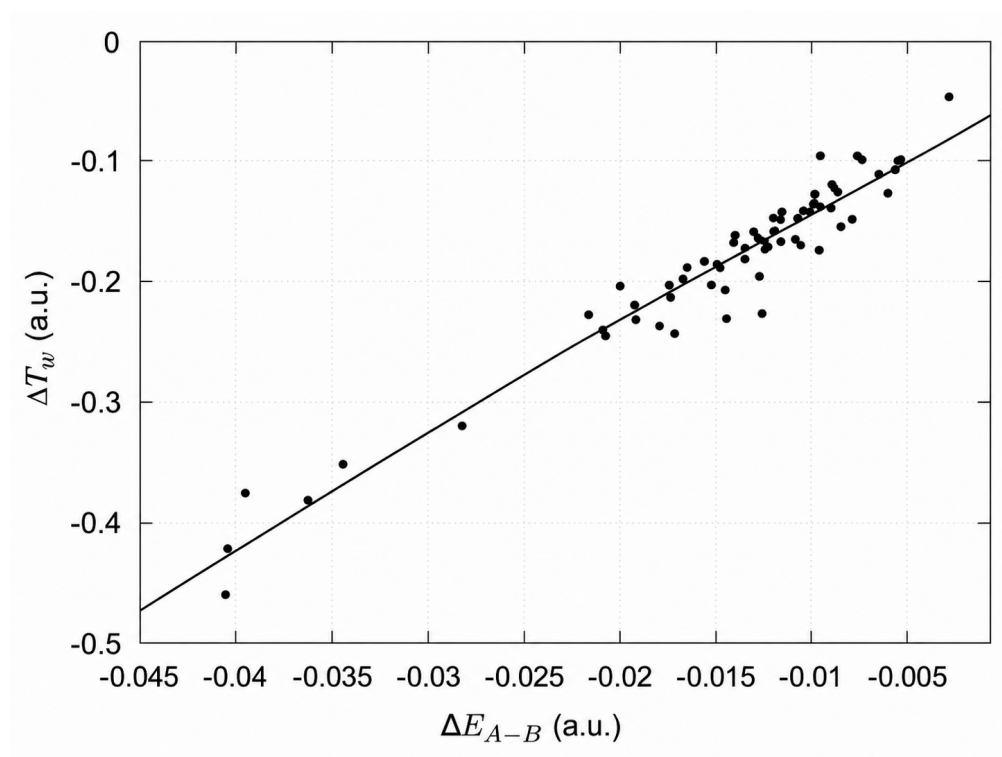


Figura 8.4: ΔT_w vs. ΔE_{A-B} para los sistemas del conjunto S66, con ecuación $\Delta T_w = 9.591698\Delta E_{A-B} - 0.039760$ y coeficiente de correlación 0.9389. Todas las cantidades están en a.u.

$\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ para $\text{FH} \cdots \text{H}_2\text{O}$, $\text{HCONH}_3 \cdots \text{OCHCH}_3$ y $\text{HOCH}_2\text{CH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$ se presenta en la Figura 8.5. En este caso, se muestran dos vistas de cada sistema en la figura. Así, estamos evaluando este campo escalar en tres sistemas con diferentes energías de enlace. La isosuperficie se construyó con $R_{1/2}(\mathbf{r}) = -0.2$ a.u., y la escala de color se basa en la densidad electrónica, de manera que el color blanco representa $\rho = 0.0$ a.u. y azul $\rho = 0.05$ a.u.

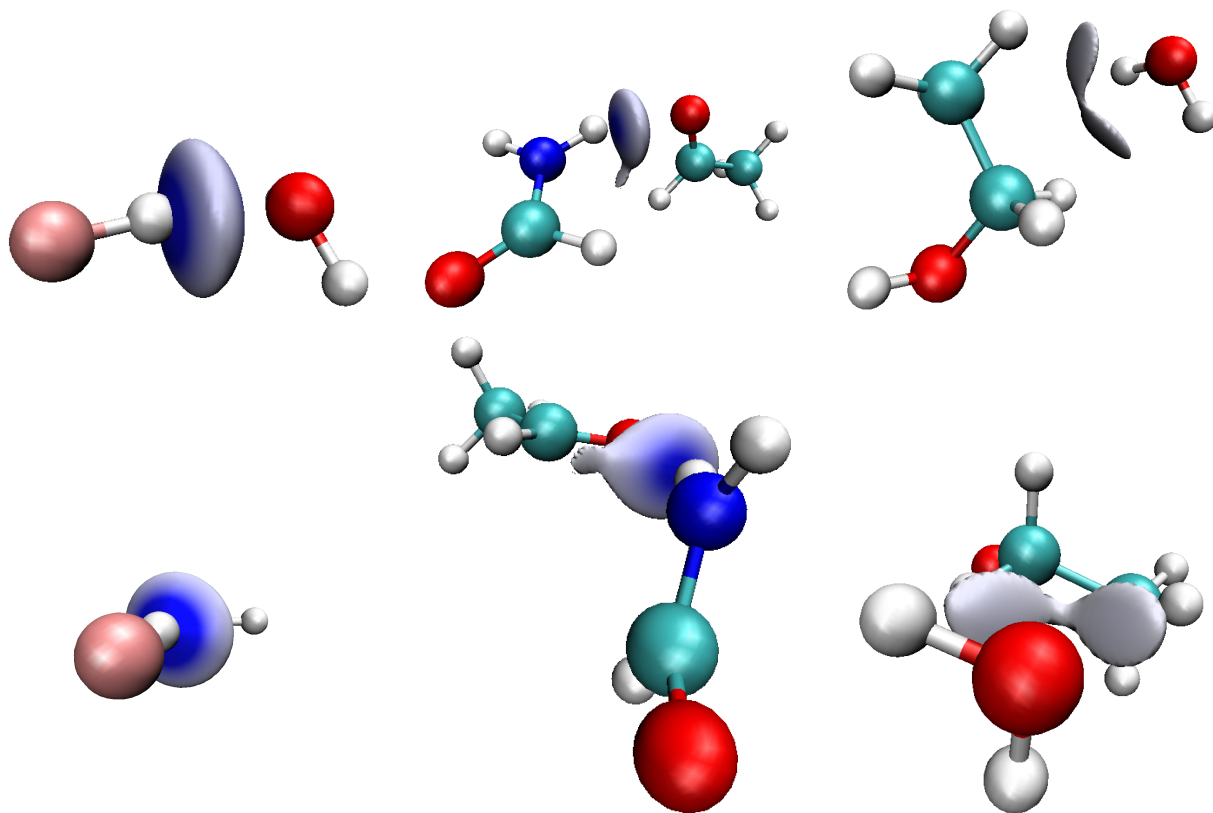


Figura 8.5: $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ para tres sistemas, evaluado en -0.20 a.u. y coloreado según la densidad electrónica entre 0.0 (blanco) y 0.05 (azul) a.u. $\text{FH} \cdots \text{H}_2\text{O}$ (izquierda), $\text{HCONH}_3 \cdots \text{HCOCH}_3$ (centro) y $\text{HOCH}_2\text{CH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$ (derecha).

Esta figura revela la importancia de $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ para analizar interacciones no covalentes. Para un valor fijo, este campo escalar exhibe grandes regiones de color azul para sistemas con interacción fuerte. En contraste, para interacciones débiles, el campo escalar muestra áreas pequeñas con color predominantemente blanco. Para todos los sistemas considerados en este artículo (76 aductos) esta conclusión es consistente; en consecuencia, presentamos $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ sólo para tres sistemas representativos.

Otra característica de $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ es su relevancia para dilucidar regiones de interacción en los enlaces intermoleculares. Como ejemplo de este punto, en la Figura 8.6, $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ se contrasta con el NCI para el sistema $\text{CH}_4 @ \text{C}_{60}$. En este caso, el análisis NCI revela claramente interacciones no covalentes entre C_{60} y CH_4 . Sin embargo, este campo escalar también muestra regiones no relevantes para la interacción intermolecular. En contraste, el descriptor $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ destaca de manera clara la región de contacto intermolecular, sin ambigüedades. Este campo escalar sugiere que las interacciones entre C_{60} y CH_4 son más fuertes alrededor de los bordes del C_{60} , mientras que los valores más bajos de esta cantidad se localizan alrededor de los centros de los pentágonos y hexágonos

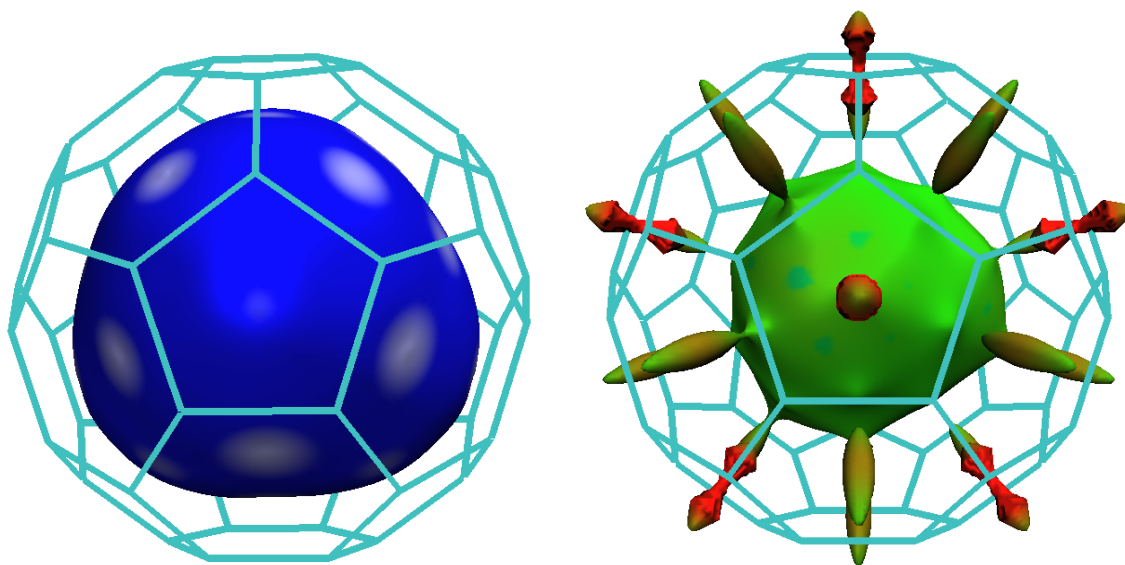


Figura 8.6: $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ e índice NCI del sistema $\text{CH}_4@\text{C}_{60}$. De lado izquierdo, la isosuperficie de $\Delta R_{1/2}$ evaluado en -0.2 a.u. está coloreado por la densidad electrónica entre 0.0 y 0.05 a.u., lo que indica la ausencia (color blanco) o presencia de interacción (color azul). Del lado derecho, el índice NCI evaluado en 0.6 a.u. y coloreado por la densidad electrónica multiplicada por su autovalor principal entre -5.0 y 5.0 a.u. El código de colores indica interacciones de tipo dispersiva (color verde) e impedimento estérico (rojo)

del C_{60} .

Su aplicación en sistemas proteína ligando resulta de clara importancia al momento de observar interacciones intermoleculares. Para el receptor D_2 - dopamina de la Figura 8.7, el NCI y el $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$, es evidente que $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ revela, sin duda, las regiones donde intervienen las interacciones intermoleculares, marcadas con color azul, que corresponden a los puentes de hidrógeno y puente salino. Por otro lado, las regiones predominantemente blancas indican interacciones donde predomina un carácter más dispersivo. En el caso del NCI, no es sencillo identificar las regiones intermoleculares correspondientes. Muchas veces, un análisis cualitativo es suficiente para obtener información sobre las interacciones involucradas en los contactos intermoleculares; es claro que $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$ proporciona dicha información.

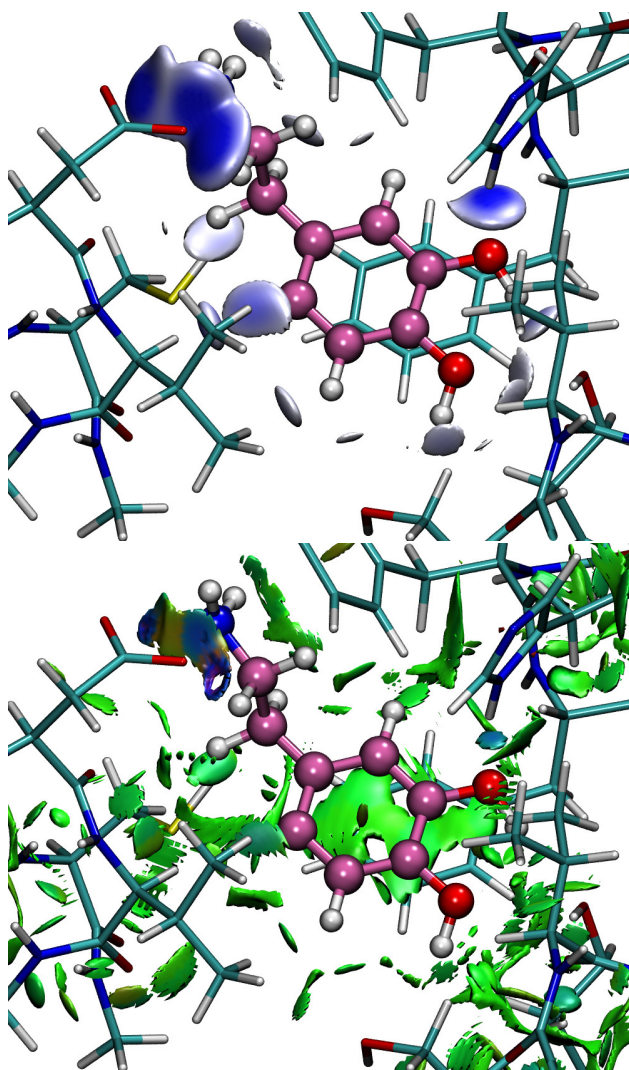


Figura 8.7: $\Delta R_{1/2}(\mathbf{r})$, arriba, evaluado en -0.2 a.u. y coloreado por la densidad electrónica entre 0.0 (color blanco) y 0.05 (color azul) a.u. Índice de interacciones no covalentes, abajo, evaluado en 0.6 a.u. y coloreado por la densidad electrónica multiplicada por su autovalor principal entre -5.0 y 5.0 a.u.



8.4. Conclusiones

El campo escalar $R_{1/2}(r) = \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho^{1/2}(r)}$, derivado de la raíz cuadrada de la densidad de energía cinética de Weizsäcker, es un descriptor confiable y bien comportado en las regiones asintóticas de la densidad electrónica, lo que lo hace particularmente adecuado para analizar interacciones no covalentes intermoleculares. El análisis confirma que $R_{1/2}(r)$ captura características químicamente significativas tales como la estructura de capas atómicas y los pares solitarios de electrones. En sistemas atómicos, este campo escalar identifica los límites de las capas, mientras que en sistemas moleculares como el agua, por ejemplo, revela las regiones de pares solitarios.

La diferencia en la energía cinética de Weizsäcker, ΔT_W , calculada entre aductos y sus fragmentos correspondientes, muestra una fuerte correlación con las energías de enlace a lo largo de una variedad de sistemas. Aunque ΔT_W tiende a sobreestimar los valores absolutos de las energías de enlace, sus tendencias reflejan la fuerza relativa de las interacciones no covalentes. La diferencia $\Delta R_{1/2}(r)$ muestra las regiones de interacciones no covalentes; esta diferencia ofrece una visualización más clara y localizada de las zonas de interacción, particularmente en sistemas complejos. En este capítulo se mostraron dos sistemas representativos como ejemplos, pero encontramos los mismos resultados para otros aductos. La metodología propuesta ha sido validada en 76 sistemas no covalentes, incluyendo el ampliamente utilizado conjunto de referencia S66. Su implementación en plataformas aceleradas por GPU asegura eficiencia computacional y escalabilidad, lo que la convierte en una herramienta práctica para analizar interacciones no covalentes tanto en sistemas moleculares pequeños como grandes.

9 Conclusiones generales

Este trabajo integró el análisis estructural proporcionado por la DM con el análisis topológico de la densidad electrónica que ofrece la QTAIM, lo que permitió caracterizar y evaluar las interacciones no covalentes presentes entre el neuroreceptor D₂ y diversos ligandos, en regiones relacionadas con la funcionalidad de la proteína, como lo son los microinterruptores y microdominios. Como resultado, se identificaron patrones característicos que brindan una perspectiva más detallada del papel de los antipsicóticos, no sólo de manera cualitativa, sino también cuantitativa.

Se evidenció la importancia del puente salino entre el grupo amina de los ligandos y el residuo Asp 3.32 como un elemento central en el reconocimiento y anclaje, particularmente en los neurotransmisores como la dopamina y la serotonina, ya que esta interacción aporta más del 50 % de la energía de interacción total y más del 30 % de la densidad electrónica asociada en estos ligandos, elemento crucial en la afinidad receptor-ligando.

En la caracterización de las interacciones, se observaron diferencias marcadas entre los sistemas en complejo con agonistas y antagonistas. En el análisis conformacional, se observaron diferencias estructurales significativas, tales como la ausencia del movimiento hacia afuera de la TM6, distancias reducidas entre los dominios TM2–TM6 y TM3–TM6, así como variaciones en las fluctuaciones de los bucles intracelulares ICL2 e ICL3. Estas diferencias estructurales se relacionan con patrones de interacción específicos: los antagonistas interactúan predominantemente con los microinterruptores CWxP y PIF, así como con el residuo Tyr7.43 del dominio TM7, considerados residuos clave asociados a la actividad antagonista. Por el contrario, los agonistas establecen interacciones más marcadas con el microdominio de serinas, lo que sugiere su implicación en la activación del receptor. De manera particular, se observaron patrones singulares en el aripiprazol que podrían ser puntos de partida para estudios más detallados. El aripiprazol muestra diferencias respecto a otros antagonistas, lo que podría ser clave para entender su papel modulador en contraste con los demás fármacos antipsicóticos.

La inserción del modelo de membrana neuronal tiene un papel importante en la distribución de la densidad electrónica en los puntos críticos; mientras que en las conformaciones cristalográficas de los receptores D₂ y 5-HT_{2A} no se aprecian cambios significativos, en las conformaciones obtenidas por dinámica molecular sí se observan modificaciones importantes, concentrándose mayor densidad electrónica de interacción en el fragmento que contiene la amina básica.

Por último, el campo escalar $R_{1/2}(r) = \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho^{1/2}(r)}$ mostró ser útil para el análisis de interacciones no covalentes intermoleculares en diferentes sistemas, incluyendo la cavidad modelada. Este campo mostró una fuerte correlación con las energías de interacción, permitiendo no sólo una representación visual clara de las regiones de interacción, sino también un potencial cuantitativo para comparar contribuciones electrónicas entre distintos ligandos y estados conformacionales del receptor.



10 Perspectivas

En el presente trabajo se identificaron áreas que podrían dar continuidad a la investigación. Uno de los principales puntos a considerar es el análisis de la membrana en los neuroreceptores GPCR. La elección de un modelo de membrana más realista tuvo como objetivo acceder a conformaciones del receptor distintas de la cristalográfica, las cuales no necesariamente representan estados conformacionales activos. En este contexto, y con el fin de dilucidar el papel de la membrana en la modulación conformacional de los GPCR, resulta necesario realizar un estudio sistemático que contemple el papel del colesterol, la esfingomielina y en la composición mínima requerida para obtener resultados bioquímicamente relevantes. De ser posible, la exploración de métodos de grano grueso mediante campos de fuerza tipo MARTINI podría proporcionar acceso a tiempos de simulación más prolongados con un costo computacional reducido.

Además, el conjunto de ligandos considerado en este trabajo fue seleccionado como representativo de distintas generaciones de antipsicóticos, incorporando además dopamina y rotigotina como ligandos de control. No obstante, para reforzar los patrones de interacción identificados, resulta necesario ampliar el conjunto de ligandos estudiados, incorporando un mayor número de moléculas tanto agonistas como antagonistas.

Otro aspecto relevante es la necesidad de explorar el papel del agua en la estabilización y modulación de las interacciones ligando-receptor, especialmente debido a su capacidad para formar redes que modifican la topología de la densidad electrónica. Este análisis permitiría esclarecer su carácter estabilizador o desestabilizador en dichos sistemas. De manera complementaria, la exploración de regiones conservadas externas al sitio activo ampliaría la comprensión del papel de las interacciones no covalentes en la relación estructura-función de los GPCR.

Asimismo, se propone llevar a cabo un estudio sistemático de neuroreceptores GPCR de interés empleando exclusivamente ligandos endógenos, tanto en esquemas canónicos, esto es, utilizando cada receptor con su ligando endógeno correspondiente, como en esquemas cruzados, en los que un receptor sea evaluado frente a ligandos endógenos asociados a otros neuroreceptores. Este enfoque permitiría aislar características intrínsecas de los sistemas biológicos naturales, estableciendo así una referencia frente a ligandos sintéticos con potencial actividad terapéutica.



11 Actividades realizadas durante el doctorado

Artículos relacionados con el trabajo de tesis

Salt bridge: key interaction between antipsychotics and receptors

G. Padilla-Bernal, R. Vargas, y A. Martínez, “Salt bridge: key interaction between antipsychotics and receptors,” *Theor Chem Acc*, vol. 142, no. 8, Jul. 2023, doi: 10.1007/s00214-023-03016-6.

Molecular Dynamics and Electron Density Topology Reveal Ligand-Specific Interaction Patterns at the Dopamine D2 Receptor

G. Padilla-Bernal, L. D. Herrera-Zúñiga, and R. Vargas, “Molecular Dynamics and Electron Density Topology Reveal Ligand-Specific Interaction Patterns at the Dopamine D2 Receptor,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 27, no. 15, p. 6572, Jul. 2026, doi: 10.3390/ijms27156572.

Revealing intermolecular non-covalent interactions through the kinetic energy density of Weizsäcker

Gerardo Padilla-Bernal, Érika Medel, Raymundo Hernández-Esparza, William Tizando, Rubi-celia Vargas y Jorge Garza. (Por enviar)

Otros artículos

Non-covalent interactions in polymorphs of urea under pressure

G. Padilla-Bernal, J. Gutiérrez-Flores, J. Garza, and R. Vargas, “Non-covalent interactions in polymorphs of urea under pressure,” *Theor Chem Acc*, vol. 142, no. 5, Apr. 2023, doi: 10.1007/s00214-023-02978-x.

Multi-Component Synthesis of New Fluorinated-Pyrrolo[3,4-b]pyridin5-ones Containing the 4-Amino-7-chloroquinoline Moiety and In Vitro–In Silico Studies Against Human SARS-CoV-2

R. E. Blanco-Carapia et al., “Multi-Component Synthesis of New Fluorinated-Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones Containing the 4-Amino-7-chloroquinoline Moiety and In Vitro–In Silico Studies Against Human SARS-CoV-2,” *IJMS*, vol. 26, no. 15, p. 7651, Aug. 2025, doi: 10.3390/ijms26157651.

Residue-Level Affinity Decomposition via Quantum Electron Density: A Multivariable Framework Applied to HIV-1 Protease Inhibitors



J. Gutiérrez-Flores et al., “Residue-Level Affinity Decomposition via Quantum Electron Density: A Multivariable Framework Applied to HIV-1 Protease Inhibitors,” J. Phys. Chem. B, vol. 130, no. 15, pp. 4080–4093, Apr. 2026, doi: 10.1021/acs.jpcc.5c08041.

The role of chirality and membrane composition in ligand–receptor non-covalent interactions: the case of LSD

Pamela de la Fuente, Gerardo Padilla-Bernal y Rubicelia Vargas.(Sometido)

Congresos

- International Summer School “Ab initio Modeling in Solid State Chemistry - MSSC2021” (Asistencia).
- XX Reunión Mexicana de Fisico Química Teórica 2022 (Poster).
- XII Reunión Anual de la División de Estado Sólido 2023 (Poster).
- XXIII Reunión Mexicana de Fisico Química Teórica 2025 (Asistencia).

Otras actividades

- Participación en la convocatoria de Video “La UAM rumbo al 50 aniversario”, categoría Materiales de divulgación de investigaciones (Video).
- Participación en la UEA “Cursos Complementarios” en el Taller de Apoyo Psicopedagógico, trimestres 23-O y 24-O.
- Participación en seminarios dentro de la UAM-I.
- Participación en talleres y actividades de difusión por el Día del Químico y la Química.

Bibliografía

- [1] W. H. Organization, “Schizophrenia,” 2022. Accessed: 2024-08-28.
- [2] B. Rico, “Finding a druggable target for schizophrenia: Fig. 1.,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, no. 30, pp. 11902–11903, 2012.
- [3] M. E. Medina-Mora, R. Orozco, C. Rafful, M. Cordero, J. Bishai, A. Ferrari, D. Santomauro, C. Benjet, G. Borges, and A. M. Mantilla-Herrera, “Los trastornos mentales en México 1990-2021. resultados del estudio it;gt;global burden of disease;lt;gt; 2021,” *Gaceta Médica de México*, vol. 159, Dec. 2023.
- [4] B. N. Cuthbert and S. E. Morris, “Evolving concepts of the schizophrenia spectrum: A research domain criteria perspective,” *Frontiers in Psychiatry*, vol. 12, Feb. 2021.
- [5] M. J. Owen, A. Sawa, and P. B. Mortensen, “Schizophrenia,” *The Lancet*, vol. 388, p. 86–97, July 2016.
- [6] P. Rojas, C. Poblete, X. Orellana, K. Rouliez, and C. Liberman, “Atypical antipsychotic induced weight gain and metabolic disorders,” *Revista médica de Chile*, vol. 137, no. 1, pp. 106–114, 2009.
- [7] R. L. O. Zack Z. Cernovsky, Johan A. Landmark, “Edad de inicio y modelos clínicos en la esquizofrenia,” *Eur. J. Psychiat.*, vol. 16, no. 3, pp. 174–180, 2002.
- [8] A. Farinde, “Acción de los fármacos - fármacos o sustancias,” Mar 2023.
- [9] K. A. Neve, ed., *The Dopamine Receptors*. The Receptors, Totowa, NJ: Humana Press, 2010.
- [10] B. A. Ellenbroek and A. M. Cesura, *Antipsychotics and the Dopamine-Serotonin Connection*, p. 1–49. Springer International Publishing, 2014.
- [11] H. Tost, T. Alam, and A. Meyer-Lindenberg, “Dopamine and psychosis: Theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes,” *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 34, p. 689–700, Apr. 2010.
- [12] M. Toda and A. Abi-Dargham, “Dopamine hypothesis of schizophrenia: Making sense of it all,” *Current Psychiatry Reports*, vol. 9, p. 329–336, July 2007.
- [13] R. Brisch, A. Saniotis, R. Wolf, H. Bielau, H.-G. Bernstein, J. Steiner, B. Bogerts, A. K. Braun, Z. Jankowski, J. Kumaritlake, M. Henneberg, and T. Gos, “The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: Old fashioned, but still in vogue,” *Frontiers in Psychiatry*, vol. 5, May 2014.
- [14] R. A. McCutcheon, A. Abi-Dargham, and O. D. Howes, “Schizophrenia, dopamine and the striatum: From biology to symptoms,” *Trends in Neurosciences*, vol. 42, p. 205–220, Mar. 2019.
- [15] X.-F. Huang and X. Song, “Effects of antipsychotic drugs on neurites relevant to schizophrenia treatment,” *Medicinal Research Reviews*, vol. 39, no. 1, pp. 386–403, 2019.
- [16] T. C. Chopko and C. W. Lindsley, “Classics in chemical neuroscience: Risperidone,” *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 9, no. 7, pp. 1520–1529, 2018. PMID: 29695153.
- [17] S. Sifakis, D. Tzachanis, M. Samara, and G. Papazisis, “Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects,” *Current Neuropharmacology*, vol. 16, no. 8, pp. 1210–1223, 2018.
- [18] M. D. Tricklebank, ed., *The serotonin system: history, neuropharmacology, and pathology*. San Deigo: Elsevier, 2019.
- [19] D. M. Rosenbaum, S. G. F. Rasmussen, and B. K. Kobilka, “The structure and function of g-protein-coupled receptors,” *Nature*, vol. 459, p. 356–363, May 2009.
- [20] T. Gudermann, F. Kalkbrenner, and G. Schultz, “Diversity and Selectivity of Receptor-G Protein Interaction,” *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 36, no. 1, pp. 429–459, 1996.

- [21] “Catecholamine | chemical compound | Britannica.” <https://www.britannica.com/science/catecholamine>.
- [22] “Serotonin | Definition, Functions, & Facts | Britannica.” <https://www.britannica.com/science/serotonin>.
- [23] “Histamine | Description & Facts | Britannica.” <https://www.britannica.com/science/histamine>.
- [24] R. Nygaard, T. M. Frimurer, B. Holst, M. M. Rosenkilde, and T. W. Schwartz, “Ligand binding and micro-switches in 7tm receptor structures,” *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 30, no. 5, pp. 249–259, 2009.
- [25] B. Trzaskowski, D. Latek, S. Yuan, G. U., D. A., and S. Filipek, “Action of Molecular Switches in GPCRs - Theoretical and Experimental Studies,” 2012.
- [26] T. W. Schwartz, T. M. Frimurer, B. Holst, M. M. Rosenkilde, and C. E. Elling, “Molecular mechanism of 7TM receptor activation—a global toggle switch model,” *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 46, no. 1, pp. 481–519, 2006.
- [27] L. Zell, C. Lainer, J. Kollár, V. Temml, and D. Schuster, “Identification of novel dopamine D2 receptor ligands—a combined in silico/in vitro approach,” *Molecules*, vol. 27, p. 4435, July 2022.
- [28] J. A. Ballesteros and H. Weinstein, “[19] Integrated methods for the construction of three-dimensional models and computational probing of structure-function relations in G protein-coupled receptors,” in *Methods in Neurosciences*, vol. 25, pp. 366–428, Elsevier, 1995.
- [29] R. D. Tosso, O. Parravicini, M. N. C. Zarycz, E. Angelina, M. Vettorazzi, N. Peruchena, S. Andujar, and R. D. Enriz, “Conformational and electronic study of dopamine interacting with the D₂ dopamine receptor,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 41, no. 21, pp. 1898–1911, 2020.
- [30] S. Wang, T. Che, A. Levit, B. K. Shoichet, D. Wacker, and B. L. Roth, “Structure of the D2 dopamine receptor bound to the atypical antipsychotic drug risperidone,” *Nature*, vol. 555, pp. 269–273, Mar. 2018.
- [31] S. G. F. Rasmussen, H.-J. Choi, D. M. Rosenbaum, T. S. Kobilka, F. S. Thian, P. C. Edwards, M. Burghammer, V. R. P. Ratnala, R. Sanishvili, R. F. Fischetti, G. F. X. Schertler, W. I. Weis, and B. K. Kobilka, “Crystal structure of the human 2 adrenergic G-protein-coupled receptor,” *Nature*, vol. 450, no. 7168, pp. 383–387, 2007.
- [32] A. Heifetz, I. Morao, M. M. Babu, T. James, M. W. Y. Southey, D. G. Fedorov, M. Aldeghi, M. J. Bodkin, and A. Townsend-Nicholson, “Characterizing interhelical interactions of g-protein coupled receptors with the fragment molecular orbital method,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 16, no. 4, pp. 2814–2824, 2020.
- [33] M. Maglione, A. R. Maher, J. Hu, Z. Wang, R. Shanman, P. G. Shekelle, B. Roth, L. Hilton, M. J. Suttrop, B. A. Ewing, A. Motala, and T. Perry, *Off-label use of atypical antipsychotics: An update*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), Sept. 2011.
- [34] R. O. Dror, D. H. Arlow, P. Maragakis, T. J. Mildorf, A. C. Pan, H. Xu, D. W. Borhani, and D. E. Shaw, “Activation mechanism of the i/i sub2/sub -adrenergic receptor,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, pp. 18684–18689, Oct. 2011.
- [35] S. A. Andujar, R. D. Tosso, F. D. Suvire, E. Angelina, N. Peruchena, N. Cabedo, D. Cortes, and R. D. Enriz, “Searching the “biologically relevant” conformation of dopamine: A computational approach,” *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 52, no. 1, pp. 99–112, 2012. PMID: 22146008.
- [36] M. Caffrey and V. Cherezov, “Crystallizing membrane proteins using lipidic mesophases,” *Nature Protocols*, vol. 4, p. 706–731, Apr. 2009.
- [37] L. Fan, L. Tan, Z. Chen, J. Qi, F. Nie, Z. Luo, J. Cheng, and S. Wang, “Haloperidol bound d2 dopamine receptor structure inspired the discovery of subtype selective ligands,” *Nature Communications*, vol. 11, Feb. 2020.
- [38] D. Sengupta and A. Chattopadhyay, “Molecular dynamics simulations of gpcr-cholesterol interaction: An emerging paradigm,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 1848, p. 1775–1782, Sept. 2015.
- [39] S. J. Marrink, V. Corradi, P. C. Souza, H. I. Ingólfsson, D. P. Tieleman, and M. S. Sansom, “Computational modeling of realistic cell membranes,” *Chemical Reviews*, vol. 119, p. 6184–6226, Jan. 2019.
- [40] M. Aghaaminiha, A. M. Farnoud, and S. Sharma, “Quantitative relationship between cholesterol distribution and ordering of lipids in asymmetric lipid bilayers,” *Soft Matter*, vol. 17, no. 10, p. 2742–2752, 2021.
- [41] J. Żuk, D. Bartuzi, A. G. Silva, M. Pitucha, O. Koszła, T. M. Wróbel, D. Matosiuk, M. Castro, and A. A. Kaczor, “Allosteric modulation of dopamine d2l receptor in complex with gi1 and gi2 proteins: the effect of subtle structural and stereochemical ligand modifications,” *Pharmacological Reports*, vol. 74, p. 406–424, Jan. 2022.

- [42] J. Lee, D. S. Patel, J. Stähle, S.-J. Park, N. R. Kern, S. Kim, J. Lee, X. Cheng, M. A. Valvano, O. Holst, Y. A. Knirel, Y. Qi, S. Jo, J. B. Klauda, G. Widmalm, and W. Im, “Charmm-gui membrane builder for complex biological membrane simulations with glycolipids and lipoglycans,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 15, no. 1, pp. 775–786, 2019.
- [43] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules*, ch. 2, pp. 1–23. American Cancer Society, 2002.
- [44] S. J. Grabowski, “What is the covalency of hydrogen bonding?,” *Chemical Reviews*, vol. 111, no. 4, pp. 2597–2625, 2011. PMID: 21322583.
- [45] K. A. Berg and W. P. Clarke, “Making Sense of Pharmacology: Inverse Agonism and Functional Selectivity,” *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 21, no. 10, pp. 962–977, 2018.
- [46] W. Clarke and R. Bond, “The elusive nature of intrinsic efficacy,” *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 19, no. 7, pp. 270–276, 1998.
- [47] R. R. Neubig, M. Spedding, T. Kenakin, and A. Christopoulos, “International union of pharmacology committee on receptor nomenclature and drug classification. xxxviii. update on terms and symbols in quantitative pharmacology,” *Pharmacological Reviews*, vol. 55, p. 597–606, Dec. 2003.
- [48] M. Godwin, L. Ruhland, I. Casson, S. MacDonald, D. Delva, R. Birtwhistle, M. Lam, and R. Seguin, “Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity,” *BMC Medical Research Methodology*, vol. 3, Dec. 2003.
- [49] G. J. Kilpatrick, N. el Tayar, H. Van de Waterbeemd, P. Jenner, B. Testa, and C. D. Marsden, “The thermodynamics of agonist and antagonist binding to dopamine d-2 receptors,” *Molecular Pharmacology*, vol. 30, p. 226–234, Sept. 1986.
- [50] N. R. Latorraca, A. J. Venkatakrishnan, and R. O. Dror, “GPCR Dynamics: Structures in Motion,” *Chemical Reviews*, vol. 117, no. 1, pp. 139–155, 2017.
- [51] A. Martínez, I. A. Ibarra, and R. Vargas, “A quantum chemical approach representing a new perspective concerning agonist and antagonist drugs in the context of schizophrenia and Parkinson’s disease,” *PLOS ONE*, vol. 14, no. 12, p. e0224691, 2019.
- [52] G. Goode-Romero, U. Winnberg, L. Domínguez, I. A. Ibarra, R. Vargas, E. Winnberg, and A. Martínez, “New information of dopaminergic agents based on quantum chemistry calculations,” *Scientific Reports*, vol. 10, p. 21581, Dec 2020.
- [53] A. M. Baig, “Dark side of amphetamine and analogues: Pharmacology, syndromic manifestation, and management of amphetamine addiction,” *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 9, no. 10, pp. 2299–2303, 2018. PMID: 29671582.
- [54] M. W. Tyler, J. Zaldivar-Diez, and S. J. Haggarty, “Classics in chemical neuroscience: Haloperidol,” *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 8, no. 3, pp. 444–453, 2017. PMID: 28170220.
- [55] M. V. Seeman, “History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action,” *World Journal of Psychiatry*, vol. 11, p. 355–364, July 2021.
- [56] D. Wacker, S. Wang, J. D. McCorvy, R. M. Betz, A. Venkatakrishnan, A. Levit, K. Lansu, Z. L. Schools, T. Che, D. E. Nichols, B. K. Shoichet, R. O. Dror, and B. L. Roth, “Crystal structure of an lsd-bound human serotonin receptor,” *Cell*, vol. 168, pp. 377–389.e12, Jan. 2017.
- [57] D. E. Nichols, “Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD),” *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 9, no. 10, pp. 2331–2343, 2018.
- [58] D. E. Nichols, “Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD),” *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 9, no. 10, pp. 2331–2343, 2018.
- [59] D. M. Gardner, “Modern antipsychotic drugs: a critical overview,” *Canadian Medical Association Journal*, vol. 172, no. 13, pp. 1703–1711, 2005.
- [60] F. Mucci, A. Arone, R. Gurrieri, F. Weiss, G. Russomanno, and D. Marazziti, “Third-generation antipsychotics: The quest for the key to neurotrophism,” *Life*, vol. 15, p. 391, Mar. 2025.
- [61] G. Rosso, S. Peracchia, N. Rizzo Pesci, G. Di Salvo, and G. Maina, “Third-generation antipsychotics as augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A narrative review of efficacy and tolerability,” *Biomedicine*, vol. 14, p. 179, Jan. 2026.

- [62] S. C. Erlandson, C. McMahon, and A. C. Kruse, "Structural basis for g protein-coupled receptor signaling," *Annual Review of Biophysics*, vol. 47, no. 1, pp. 1–18, 2018. PMID: 29498889.
- [63] S. Costanzi, "Modeling G Protein-Coupled Receptors: a Concrete Possibility," *Chimica Oggi*, vol. 28, no. 3, pp. 26–31, 2010.
- [64] N. Kimata, P. J. Reeves, and S. O. Smith, "Uncovering the triggers for gpcr activation using solid-state nmr spectroscopy," *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 253, pp. 111–118, 2015. Special Issue: Recent Achievements and New Directions in Biomolecular Solid State NMR.
- [65] X. Deupi and J. Standfuss, "Structural insights into agonist-induced activation of g-protein-coupled receptors," *Current Opinion in Structural Biology*, vol. 21, p. 541–551, Aug. 2011.
- [66] B. Trzaskowski, D. Latek, S. Yuan, G. U., D. A., and S. Filipek, "Action of Molecular Switches in GPCRs - Theoretical and Experimental Studies," *Current Medicinal Chemistry*, 2012.
- [67] E. H. Schneider, D. Schnell, A. Strasser, S. Dove, and R. Seifert, "Impact of the dry motif and the missing "ionic lock" on constitutive activity and g-protein coupling of the human histamine h4 receptor," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 333, p. 382–392, May 2010.
- [68] R. O. Dror, D. H. Arlow, P. Maragakis, T. J. Mildorf, A. C. Pan, H. Xu, D. W. Borhani, and D. E. Shaw, "Activation mechanism of the 2-adrenergic receptor," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 46, pp. 18684–18689, 2011.
- [69] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, and D. J. Nesbitt, "Defining the hydrogen bond: An account (iupac technical report)," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 83, p. 1619–1636, July 2011.
- [70] G. R. Desiraju and T. Steiner, eds., *The Weak Hydrogen Bond*. New York: Oxford University Press, Inc., 1 ed., 1999.
- [71] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*. Ithaca, New York: Cornell University Press, 1st ed., 1939.
- [72] I. Alkorta, I. Rozas, and J. Elguero, "Non-conventional hydrogen bonds," *Chemical Society Reviews*, vol. 27, no. 2, p. 163, 1998.
- [73] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, and D. J. Nesbitt, "Definition of the hydrogen bond (iupac recommendations 2011)," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 83, p. 1637–1641, July 2011.
- [74] A. J. Stone, "Chapter 1 - physical basis of intermolecular interactions," in *Non-Covalent Interactions in Quantum Chemistry and Physics* (A. Otero de la Roza and G. A. DiLabio, eds.), pp. 3–26, Elsevier, 2017.
- [75] G. Gilli and P. Gilli, *The nature of the hydrogen bond: outline of a comprehensive hydrogen bond theory*. No. 23 in IUCr monographs on crystallography, Oxford ; New York: Oxford University Press, 2009. OCLC: ocn244766758.
- [76] R. Kurczab, P. Śliwa, K. Rataj, R. Kafel, and A. J. Bojarski, "Salt bridge in ligand-protein complexes—systematic theoretical and statistical investigations," *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 58, no. 11, pp. 2224–2238, 2018. PMID: 30351056.
- [77] B. Bankiewicz, P. Matczak, and M. Palusiak, "Electron density characteristics in bond critical point (q_{taim}) versus interaction energy components (sapt): The case of charge-assisted hydrogen bonding," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 116, no. 1, pp. 452–459, 2012. PMID: 22175651.
- [78] M. Y. S. Kalani, N. Vaidehi, S. E. Hall, R. J. Trabanino, P. L. Freddolino, M. A. Kalani, W. B. Floriano, V. W. T. Kam, and W. A. Goddard, "The predicted 3d structure of the human d2 dopamine receptor and the binding site and binding affinities for agonists and antagonists," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no. 11, pp. 3815–3820, 2004.
- [79] C. Gatti, "Chemical bonding in crystals: new directions," *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials*, vol. 220, p. 399–457, May 2005.
- [80] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, and E. Molins, "From weak to strong interactions: A comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving x–hf–y systems," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 117, no. 12, pp. 5529–5542, 2002.
- [81] E. Espinosa, E. Molins, and C. Lecomte, "Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities," *Chemical Physics Letters*, vol. 285, no. 3, pp. 170 – 173, 1998.



- [82] G. Wieczorek and D. Niedzialek, *Molecular Dynamics*, pp. 1–18. John Wiley Sons, Ltd, 2020.
- [83] X. Lu, J. Chen, and J. Huang, “The continuous evolution of biomolecular force fields,” *Structure*, vol. 33, pp. 1138–1149, July 2025.
- [84] D. J. Smith, J. B. Klauda, and A. J. Sodt, “Simulation best practices for lipid membranes [article v1.0],” *Living J. Comput. Mol. Sci.*, vol. 1, Jan. 2019.
- [85] T. A. Wassenaar, H. I. Ingólfsson, R. A. Böckmann, D. P. Tieleman, and S. J. Marrink, “Computational lipidomics with insane: A versatile tool for generating custom membranes for molecular simulations,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 11, p. 2144–2155, Apr. 2015.
- [86] T. N. Ozturk, M. König, T. S. Carpenter, K. B. Pedersen, T. A. Wassenaar, H. I. Ingólfsson, and S. J. Marrink, “Chapter seven - building complex membranes with martini 3,” in *Biophysical Approaches for the Study of Membrane Structure—Part B: Theory and Simulations* (M. Deserno and T. Baumgart, eds.), vol. 701 of *Methods in Enzymology*, pp. 237–285, Academic Press, 2024.
- [87] E. H. Chaisson, F. A. Heberle, and M. Doktorova, “Building asymmetric lipid bilayers for molecular dynamics simulations: What methods exist and how to choose one?,” *Membranes (Basel)*, vol. 13, June 2023.
- [88] E. L. Wu, X. Cheng, S. Jo, H. Rui, K. C. Song, E. M. Dávila-Contreras, Y. Qi, J. Lee, V. Monje-Galvan, R. M. Venable, J. B. Klauda, and W. Im, “Charmm-guimembrane builder toward realistic biological membrane simulations,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 35, p. 1997–2004, Aug. 2014.
- [89] I. A. Guedes, C. S. de Magalhães, and L. E. Dardenne, “Receptor–ligand molecular docking,” *Biophysical Reviews*, vol. 6, p. 75–87, Dec. 2013.
- [90] M. Chaudhary and K. Tyagi, “A review on molecular docking and its application,” *International Journal of Advanced Research*, vol. 12, p. 1141–1153, Mar. 2024.
- [91] G. Bitencourt-Ferreira and W. F. de Azevedo, *How Docking Programs Work*, p. 35–50. Springer New York, 2019.
- [92] G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M. F. Sanner, R. K. Belew, D. S. Goodsell, and A. J. Olson, “Autodock4 and autodocktools4: Automated docking with selective receptor flexibility,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 30, p. 2785–2791, Apr. 2009.
- [93] O. Trott and A. J. Olson, “Autodock vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, no. 2, pp. 455–461, 2010.
- [94] Y.-C. Chen, “Beware of docking!,” *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 36, p. 78–95, Feb. 2015.
- [95] H. Li, K.-S. Leung, M.-H. Wong, and P. J. Ballester, “Correcting the impact of docking pose generation error on binding affinity prediction,” *BMC Bioinformatics*, vol. 17, p. 308, Sept. 2016.
- [96] T. Cheng, X. Li, Y. Li, Z. Liu, and R. Wang, “Comparative assessment of scoring functions on a diverse test set,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 49, pp. 1079–1093, Apr. 2009.
- [97] P. S. Charifson, J. J. Corkery, M. A. Murcko, and W. P. Walters, “Consensus scoring: a method for obtaining improved hit rates from docking databases of three-dimensional structures into proteins,” *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42, p. 5100–5109, Nov. 1999.
- [98] S. Zhong, Y. Zhang, and Z. Xiu, “Rescoring ligand docking poses,” *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, vol. 13, pp. 326–334, May 2010.
- [99] G. Chilingaryan, N. Abelyan, A. Sargsyan, K. Nazaryan, A. Serobian, and H. Zakaryan, “Combination of consensus and ensemble docking strategies for the discovery of human dihydroorotate dehydrogenase inhibitors,” *Scientific Reports*, vol. 11, June 2021.
- [100] C. R. Søndergaard, M. H. M. Olsson, M. Rostkowski, and J. H. Jensen, “Improved Treatment of Ligands and Coupling Effects in Empirical Calculation and Rationalization of pK_a Values,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 7, no. 7, pp. 2284–2295, 2011.
- [101] M. H. M. Olsson, C. R. Søndergaard, M. Rostkowski, and J. H. Jensen, “PROPKA3: Consistent Treatment of Internal and Surface Residues in Empirical pK_a Predictions,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 7, no. 2, pp. 525–537, 2011.
- [102] P. García-Gutiérrez, R. A. Zubillaga, I. A. Ibarra, A. Martínez, R. Vargas, and J. Garza, “Non-conventional interactions of n3 inhibitor with the main protease of sars-cov and sars-cov-2,” *Computational and Structural Biotechnology Journal*, vol. 19, pp. 4669–4675, 2021.

- [103] G. Padilla-Bernal, R. Vargas, and A. Martínez, "Salt bridge: key interaction between antipsychotics and receptors," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 142, July 2023.
- [104] J. J. P. Stewart, "Optimization of parameters for semiempirical methods vi: more modifications to the nddo approximations and re-optimization of parameters," *Journal of Molecular Modeling*, vol. 19, p. 1–32, Nov. 2012.
- [105] A. Klamt and G. Schüürmann, "Cosmo: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient," *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, no. 5, p. 799–805, 1993.
- [106] J. P. Perdew, M. Ernzerhof, and K. Burke, "Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 105, p. 9982–9985, Dec. 1996.
- [107] C. Adamo and V. Barone, "Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The pbe0 model," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 110, p. 6158–6170, Apr. 1999.
- [108] M. Ernzerhof and G. E. Scuseria, "Assessment of the perdew–burke–ernzerhof exchange–correlation functional," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 110, p. 5029–5036, Mar. 1999.
- [109] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and H. Krieg, "A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (dft-d) for the 94 elements h–pu," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 132, Apr. 2010.
- [110] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, and J. A. Pople, "Self-consistent molecular orbital methods. xx. a basis set for correlated wave functions," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 72, p. 650–654, Jan. 1980.
- [111] A. D. McLean and G. S. Chandler, "Contracted gaussian basis sets for molecular calculations. i. second row atoms, $z=11$ –18," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 72, p. 5639–5648, May 1980.
- [112] I. S. Ufimtsev and T. J. Martinez, "Quantum chemistry on graphical processing units. 3. analytical energy gradients, geometry optimization, and first principles molecular dynamics," *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 5, pp. 2619–2628, 2009.
- [113] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and H. Krieg, "A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (dft-d) for the 94 elements h–pu," *J. Chem. Phys.*, vol. 132, p. 154104, 2010.
- [114] R. Hernández-Esparza, S. M. Mejía-Chica, A. D. Zapata-Escobar, A. Guevara-García, A. Martínez-Melchor, J. M. Hernández-Pérez, R. Vargas, and J. Garza, "Grid-based algorithm to search critical points, in the electron density, accelerated by graphics processing units," *J. Comput. Chem*, vol. 35, pp. 2272–2278, 2014.
- [115] R. Hernández-Esparza, A. Vázquez-Mayagoitia, L. A. Soriano-Agueda, R. Vargas, and J. Garza, "GPUs as boosters to analyze scalar and vector fields in quantum chemistry," *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 119, 2019.
- [116] J. C. Cruz, R. Hernández-Esparza, A. Vázquez-Mayagoitia, R. Vargas, and J. Garza, "Implementation of the Molecular Electrostatic Potential over Graphics Processing Units," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 59, pp. 3120–3127, 2019.
- [117] S. G. Potkin, A. R. Saha, M. J. Kujawa, W. H. Carson, M. Ali, E. Stock, J. Stringfellow, G. Ingenito, and S. R. Marder, "Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder," *Archives of General Psychiatry*, vol. 60, p. 681, July 2003.
- [118] K. D. Burris, T. F. Molski, C. Xu, E. Ryan, K. Tottori, T. Kikuchi, F. D. Yocca, and P. B. Molinoff, "Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine d2 receptors," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 302, p. 381–389, July 2002.
- [119] R. M. del Castillo, E. Ramos, and A. Martínez, "Interaction of graphene with antipsychotic drugs: Is there any charge transfer process?," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 42, p. 60–65, Oct. 2020.
- [120] A. Martínez, I. A. Ibarra, and R. Vargas, "A quantum chemical approach representing a new perspective concerning agonist and antagonist drugs in the context of schizophrenia and parkinson's disease," *PLOS ONE*, vol. 14, p. e0224691, Dec. 2019.
- [121] A. Martinez, "Dopamine antagonists for the treatment of drug addiction: Pf-4363467 and related compounds," *European Journal of Chemistry*, vol. 11, p. 84–90, Mar. 2020.
- [122] G. Goode-Romero, U. Winnberg, L. Domínguez, I. A. Ibarra, R. Vargas, E. Winnberg, and A. Martínez, "New information of dopaminergic agents based on quantum chemistry calculations," *Scientific Reports*, vol. 10, Dec. 2020.

- [123] G. Goode-Romero, L. Dominguez, R. Vargas, I. A. Ibarra, and A. Martínez, “Analyzing the interaction energy between dopaminergic agents and drd2: Is there any difference between risperidone (antagonist), aripiprazole (partial agonist) and pramipexole (agonist)?,” *Computational and Theoretical Chemistry*, vol. 1197, p. 113125, Mar. 2021.
- [124] A. Martínez, “Electron donor–acceptor capacity of selected pharmaceuticals against covid-19,” *Antioxidants*, vol. 10, p. 979, June 2021.
- [125] S. Pylaeva, M. Brehm, and D. Sebastiani, “Salt bridge in aqueous solution: Strong structural motifs but weak enthalpic effect,” *Scientific Reports*, vol. 8, Sept. 2018.
- [126] R. Kurczab, P. Śliwa, K. Rataj, R. Kafel, and A. J. Bojarski, “Salt bridge in ligand–protein complexes—systematic theoretical and statistical investigations,” *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 58, p. 2224–2238, Oct. 2018.
- [127] M. Y. S. Kalani, N. Vaidehi, S. E. Hall, R. J. Trabanino, L. Freddolino, M. A. Kalani, W. B. Floriano, V. W. T. Kam, and W. A. Goddard, “The predicted 3d structure of the human d2 dopamine receptor and the binding site and binding affinities for agonists and antagonists,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, p. 3815–3820, Mar. 2004.
- [128] J. J. P. Stewart, “MOPAC: A semiempirical molecular orbital program,” *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, vol. 4, no. 1, pp. 1–103, 1990.
- [129] I. S. Ufimtsev and T. J. Martínez, “Quantum chemistry on graphical processing units. 1. strategies for two-electron integral evaluation,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 4, p. 222–231, Jan. 2008.
- [130] I. S. Ufimtsev and T. J. Martinez, “Quantum chemistry on graphical processing units. 2. direct self-consistent-field implementation,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 5, p. 1004–1015, Mar. 2009.
- [131] I. S. Ufimtsev and T. J. Martinez, “Quantum chemistry on graphical processing units. 3. analytical energy gradients, geometry optimization, and first principles molecular dynamics,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 5, p. 2619–2628, Aug. 2009.
- [132] J. Garza, J.-Z. Ramírez, and R. Vargas, “Role of hartreefock and kohnsham orbitals in the basis set superposition error for systems linked by hydrogen bonds,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 109, p. 643–651, Jan. 2005.
- [133] J. L. Gázquez, A. Cedillo, and A. Vela, “Electrodonating and electroaccepting powers,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 111, p. 1966–1970, Feb. 2007.
- [134] J. L. Gázquez, “Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity,” *Journal of the Mexican Chemical Society*, vol. 52, no. 1, pp. 3–10, 2008.
- [135] A. Mishra, S. Singh, and S. Shukla, “Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis: Possible implication for parkinson’s disease,” *Journal of Experimental Neuroscience*, vol. 12, p. 117906951877982, Jan. 2018.
- [136] Q. Zhou, D. Yang, M. Wu, Y. Guo, W. Guo, L. Zhong, X. Cai, A. Dai, W. Jang, E. I. Shakhnovich, Z.-J. Liu, R. C. Stevens, N. A. Lambert, M. M. Babu, M.-W. Wang, and S. Zhao, “Common activation mechanism of class a gpcrs,” *eLife*, vol. 8, p. e50279, dec 2019.
- [137] R. O. Dror, D. H. Arlow, P. Maragakis, T. J. Mildorf, A. C. Pan, H. Xu, D. W. Borhani, and D. E. Shaw, “Activation mechanism of the i/i sub2/sub -adrenergic receptor,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, pp. 18684–18689, Oct. 2011.
- [138] C. Z. Floresca and J. A. Schetz, “Dopamine receptor microdomains involved in molecular recognition and the regulation of drug affinity and function,” *Journal of Receptors and Signal Transduction*, vol. 24, p. 207–239, Jan. 2004.
- [139] N. R. Latorraca, A. J. Venkatakrisnan, and R. O. Dror, “Gpcr dynamics: Structures in motion,” *Chemical Reviews*, vol. 117, p. 139–155, Sept. 2016.
- [140] B. K. Kobilka and X. Deupi, “Conformational complexity of g-protein-coupled receptors,” *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 28, p. 397–406, Aug. 2007.
- [141] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules*. International Series of Monographs on Chemistry, Oxford, England: Clarendon Press, May 1994.
- [142] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules*, ch. 2, pp. 1–23. American Cancer Society, 2002.

- [143] R. Di Fabio, S. De Filippis, C. Cafariello, L. Penna, M. Marianetti, M. Serrao, and F. Pierelli, “Low doses of rosiglitone in patients with antipsychotic-induced parkinsonism,” *Clinical Neuropharmacology*, vol. 36, p. 162–165, Sept. 2013.
- [144] A. Šali and T. L. Blundell, “Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints,” *Journal of Molecular Biology*, vol. 234, p. 779–815, Dec. 1993.
- [145] R. Quiroga and M. A. Villarreal, “Vinardo: A scoring function based on autodock vina improves scoring, docking, and virtual screening,” *PLOS ONE*, vol. 11, p. e0155183, May 2016.
- [146] S. Jo, T. Kim, V. G. Iyer, and W. Im, “CHARMM-GUI: A web-based graphical user interface for CHARMM,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 29, no. 11, pp. 1859–1865, 2008.
- [147] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, and M. L. Klein, “Comparison of simple potential functions for simulating liquid water,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 79, pp. 926–935, 07 1983.
- [148] W. L. Jorgensen, “Quantum and statistical mechanical studies of liquids. 10. transferable intermolecular potential functions for water, alcohols, and ethers. application to liquid water,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 103, no. 2, pp. 335–340, 1981.
- [149] N. M. Rzechorzek, M. J. Thrippleton, F. M. Chappell, G. Mair, A. Ercole, M. Cabeleira, T. C.-T. H. R. I. H. I. S.-S. Participants, Investigators, J. Rhodes, I. Marshall, and J. S. O’Neill, “A daily temperature rhythm in the human brain predicts survival after brain injury,” *Brain*, vol. 145, pp. 2031–2048, 06 2022.
- [150] X. Daura, K. Gademann, B. Jaun, D. Seebach, W. F. van Gunsteren, and A. E. Mark, “Peptide folding: When simulation meets experiment,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 38, no. 1-2, pp. 236–240, 1999.
- [151] L. Toll, I. P. Berzetei-Gurske, W. E. Polgar, S. R. Brandt, I. D. Adapa, L. Rodriguez, R. W. Schwartz, D. Haggart, A. O’Brien, A. White, J. M. Kennedy, K. Craymer, L. Farrington, and J. S. Auh, “Standard binding and functional assays related to medications development division testing for potential cocaine and opiate narcotic treatment medications,” *NIDA Res. Monogr.*, vol. 178, pp. 440–466, Mar. 1998.
- [152] A. Egyed, Ádám A. Kelemen, M. Vass, A. Visegrády, S. A. Thee, Z. Wang, C. de Graaf, J. Brea, M. I. Loza, R. Leurs, and G. M. Keserű, “Controlling the selectivity of aminergic gpcr ligands from the extracellular vestibule,” *Bioorganic Chemistry*, vol. 111, p. 104832, 2021.
- [153] J. A. Ballesteros, A. D. Jensen, G. Liapakis, S. G. Rasmussen, L. Shi, U. Gether, and J. A. Javitch, “Activation of the 2-Adrenergic Receptor Involves Disruption of an Ionic Lock between the Cytoplasmic Ends of Transmembrane Segments 3 and 6,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 31, pp. 29171–29177, 2001.
- [154] X. Tian, J. Zhang, S. Wang, H. Gao, Y. Sun, X. Liu, W. Fu, B. Tan, and R. Su, “Tyrosine 7.43 is important for mu-opioid receptor downstream signaling pathways activated by fentanyl,” *Front. Pharmacol.*, vol. 13, p. 919325, Sept. 2022.
- [155] S. Jena, J. Dutta, K. D. Tulsiyan, A. K. Sahu, S. S. Choudhury, and H. S. Biswal, “Noncovalent interactions in proteins and nucleic acids: beyond hydrogen bonding and π -stacking,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 51, pp. 4261–4286, 2022.
- [156] S. Tretiakov, A. Nigam, and R. Pollice, “Studying noncovalent interactions in molecular systems with machine learning,” *Chem. Rev.*, vol. 125, pp. 5776–5829, 2025.
- [157] R. F. W. Bader, *Atoms in molecules: A quantum theory*. International series of monographs on chemistry, Clarendon Press, 1990.
- [158] E. Espinosa, E. Molins, and C. Lecomte, “Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 285, pp. 170–173, 1998.
- [159] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, and W. Yang, “Revealing non-covalent interactions,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, no. 18, pp. 6498–6506, 2010.
- [160] J. Contreras-García and W. Yang, “Analysis of hydrogen-bond interaction potentials from the electron density: Integration of noncovalent interaction regions,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 115, pp. 12983–12990, 2011.
- [161] J. Contreras-García, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan, and W. Yang, “NCIPLOT: A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions,” *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 7, pp. 625–632, 2011.

- [162] C. Lefebvre, G. Rubez, H. Khartabil, J.-C. Boisson, J. Contreras-García, and E. Hénon, “Accurately extracting the signature of intermolecular interactions present in the nci plot of the reduced density gradient versus electron density,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 19, pp. 17928–17936, 2017.
- [163] R. A. Boto, J.-P. Piquemal, and J. Contreras-Garcia, “Revealing strong interactions with the reduced density gradient: a benchmark for covalent, ionic and charge-shift bonds,” *Theor. Chem. Acc.*, vol. 136, p. 139, 2017.
- [164] E. Pastorczak and C. Corminboeuf, “Perspective: Found in translation: Quantum chemical tools for grasping non-covalent interactions,” *J. Chem. Phys.*, vol. 146, p. 120901, 2017.
- [165] C. Lefebvre, H. Khartabil, J.-C. Boisson, J. Contreras-García, J.-P. Piquemal, and E. Hénon, “The independent gradient model: A new approach for probing strong and weak interactions in molecules from wave function calculations,” *ChemPhysChem*, vol. 19, pp. 724–735, 2018.
- [166] M. Hajji, N. Abad, M. A. Habib, S. M. H. Elmgirhi, and T. Guerfel, “Computational chemistry methods for modelling non-covalent interactions and chemical reactivity-an overview,” *J. Indian Chem. Soc.*, vol. 98, p. 100208, 2021.
- [167] E. K. Wieduwilt, J.-C. Boisson, G. Terraneo, E. Henon, and A. Genoni, “A step toward the quantification of noncovalent interactions in large biological systems: The independent gradient model-extremely localized molecular orbital approach,” *J. Chem Inf. Model.*, vol. 61, pp. 795–809, 2021.
- [168] T. Lu and Q. Chen, “Independent gradient model based on hirshfeld partition: A new method for visual study of interactions in chemical systems,” *J. Comput. Chem.*, vol. 43, pp. 539–555, 2022.
- [169] C. Guerra, J. Burgos, L. Ayarde-Henríquez, and E. Chamorro, “Formulating reduced density gradient approaches for noncovalent interactions,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 128, pp. 6158–6166, 2024.
- [170] T. Lu, “Visualization analysis of covalent and noncovalent interactions in real space,” *Angew. Chem.-Int. Edit.*, p. e202504895, 2025.
- [171] T. Lu and Q. Chen, “Interaction region indicator: A simple real space function clearly revealing both chemical bonds and weak interactions,” *Chem. Methods*, vol. 1, pp. 231–239, 2021.
- [172] R. A. Boto, J. Contreras-Garcia, J. Tierny, and J.-P. Piquemal, “Interpretation of the reduced density gradient,” *Mol. Phys.*, vol. 114, pp. 1406–1414, 2016.
- [173] L. H. Thomas, “The calculation of atomic fields,” *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.*, vol. 23, p. 542–548, 1927.
- [174] E. Fermi, “Un metodo statistico per la determinazione di alcune proprietà dell’atomo,” *Rend. Accad. Naz. Lincei*, pp. 602–607, 1927.
- [175] J. S. M. Anderson, P. W. Ayers, and J. I. R. Hernandez, “How ambiguous is the local kinetic energy?,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 114, no. 33, pp. 8884–8895, 2010.
- [176] H. J. Bohórquez and R. J. Boyd, “On the local representation of the electronic momentum operator in atomic systems,” *J. Chem. Phys.*, vol. 129, p. 024110, 2008.
- [177] M. Kohout, A. Savin, and H. Preuss, “Contribution to the electron distribution analysis. i. shell structure of atoms,” *J. Chem. Phys.*, vol. 95, pp. 1928–1942, 1991.
- [178] M. Kohout and A. Savin, “Atomic shell structure and electron numbers,” *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 60, pp. 875–882, 1996.
- [179] A. M. Navarrete-López, J. Garza, and R. Vargas, “The Kohn-Sham kinetic energy density as indicator of the electron localization: Atomic shell structure,” *J. Chem. Phys.*, vol. 128, p. 104110, 2008.
- [180] H. L. Schmider and A. D. Becke, “Chemical content of the kinetic energy density,” *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, vol. 527, pp. 51–61, 2000.
- [181] J. Rezac, K. E. Riley, and P. Hobza, “S66: A well-balanced database of benchmark interaction energies relevant to biomolecular structures,” *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 7, pp. 2427–2438, 2011.
- [182] R. Vargas, J. Garza, A. Martínez, and I. A. Ibarra, “Computational tools to study non-covalent interactions and confinement effects in chemical systems,” *Chem. Commun.*, vol. 60, pp. 3008–3018, 2024.
- [183] J. Garza, J.-M. Hernández-Pérez, J.-Z. Ramírez, and R. Vargas, “Basis set effects on the hartree-fock description of confined many-electron atoms,” *J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.*, vol. 45, p. 015002, 2012.
- [184] M. Rodríguez-Bautista, C. Díaz-García, A. M. Navarrete-López, R. Vargas, and J. Garza, “Roothaan’s approach to solve the hartree-fock equations for atoms confined by soft walls: Basis set with correct asymptotic behavior,” *J. Chem. Phys.*, vol. 143, p. 034103, 2015.



- [185] A. F. Duarte-Alcaráz, M. A. Martínez-Sánchez, M. Rivera-Almazo, R. Vargas, R. A. Rosas-Burgos, and J. Garza, “Testing one-parameter hybrid exchange functionals in confined atomic systems,” *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.*, vol. 52, p. 135002, 2019.
- [186] C. F. Bunge, J. A. Barrientos, A. V. Bunge, and J. A. Cogordan, “Hartree-fock and roothaan-hartree-fock energies for the ground states of he through xe,” *Phys. Rev. A*, vol. 46, pp. 3691–3696, 1992.
- [187] G. B. Bacskay, S. Nordholm, and K. Ruedenberg, “The virial theorem and covalent bonding,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 122, pp. 7880–7893, 2018.
- [188] P. Carpio-Martínez, J. E. Barquera-Lozada, A. M. Pendás, and F. Cortés-Guzmán, “Laplacian of the hamiltonian kinetic energy density as an indicator of binding and weak interactions,” *ChemPhysChem*, vol. 21, pp. 194–203, 2020.
- [189] P. Carpio-Martínez, D. I. Ramírez-Palma, and F. Cortés-Guzmán, “Spin energy contributions of the kinetic energy density in the stabilization of the metal–ligand interactions,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 128, pp. 5158–5165, 2024.
- [190] S. Noorizadeh and K. A. Taghipour, “A regioselectivity descriptor based on atomic weizsacker kinetic energy,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 770, p. 138455, 2021.
- [191] F. Della Sala, E. Fabiano, and L. A. Constantin, “Kohn-sham kinetic energy density in the nuclear and asymptotic regions: Deviations from the von weizsacker behavior and applications to density functionals,” *Phys. Rev. B*, vol. 91, p. 035126, 2015.

Apéndice A. Análisis de Dinámica Molecular del receptor D₂

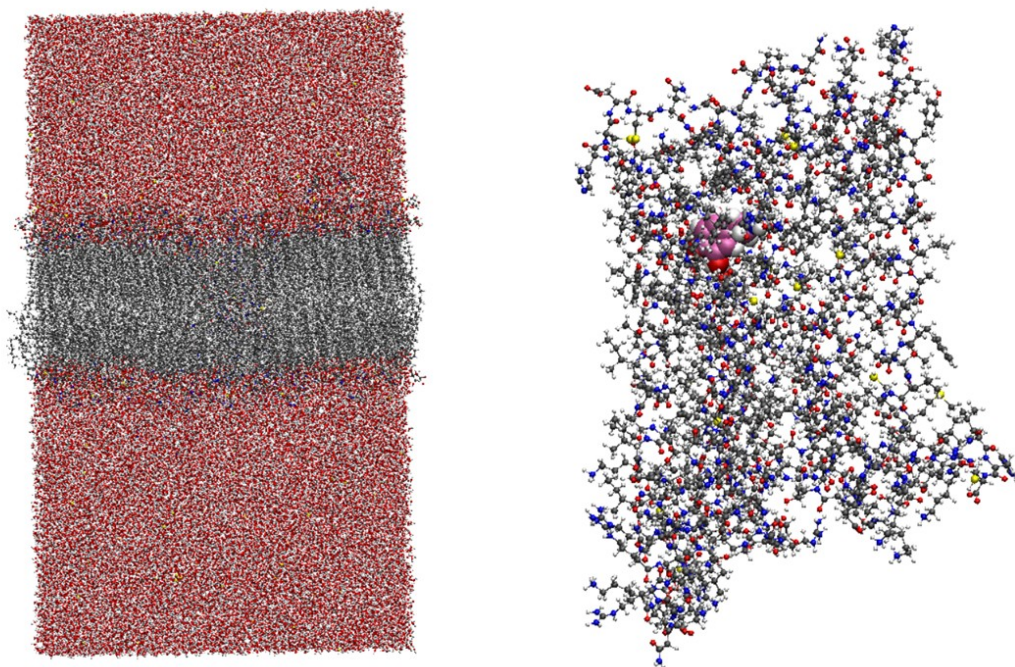


Figura 1: Modelo del receptor D₂-dopamina en modelo de membrana. A la izquierda se muestra la membrana construida para efectos de la dinámica, mientras que a la derecha se muestra la proteína con la dopamina en representación van der Waals (carbonos de color rosa)

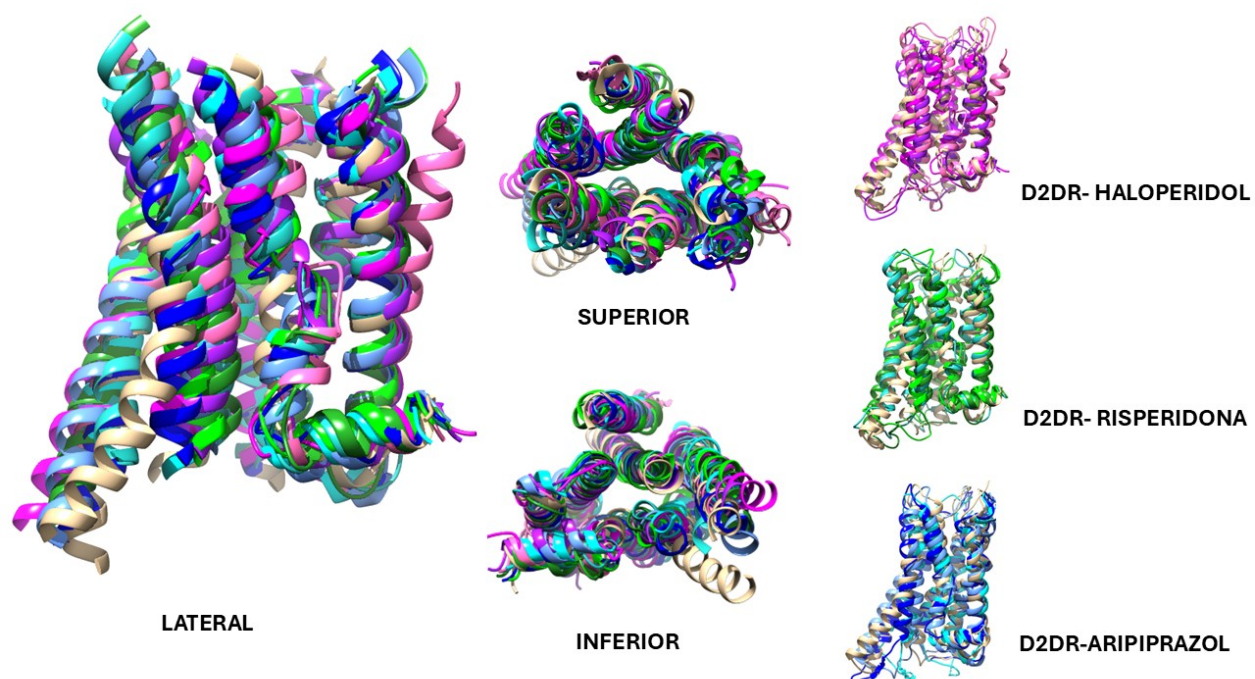


Figura 2: Superposición de estructuras del receptor D_2 en formas unidas a antagonistas. Se observan cambios importantes en la TM6: APO - D_2 (beige), D_2 en complejo con haloperidol (tonos rosas), risperidona (tonos verdes) y aripiprazol (tonos azules). Cada fármaco está representado por tres clústeres, con gradientes de color que indican las diferencias entre ellos, desde el clúster uno (más oscuro) hasta el clúster tres (más claro).

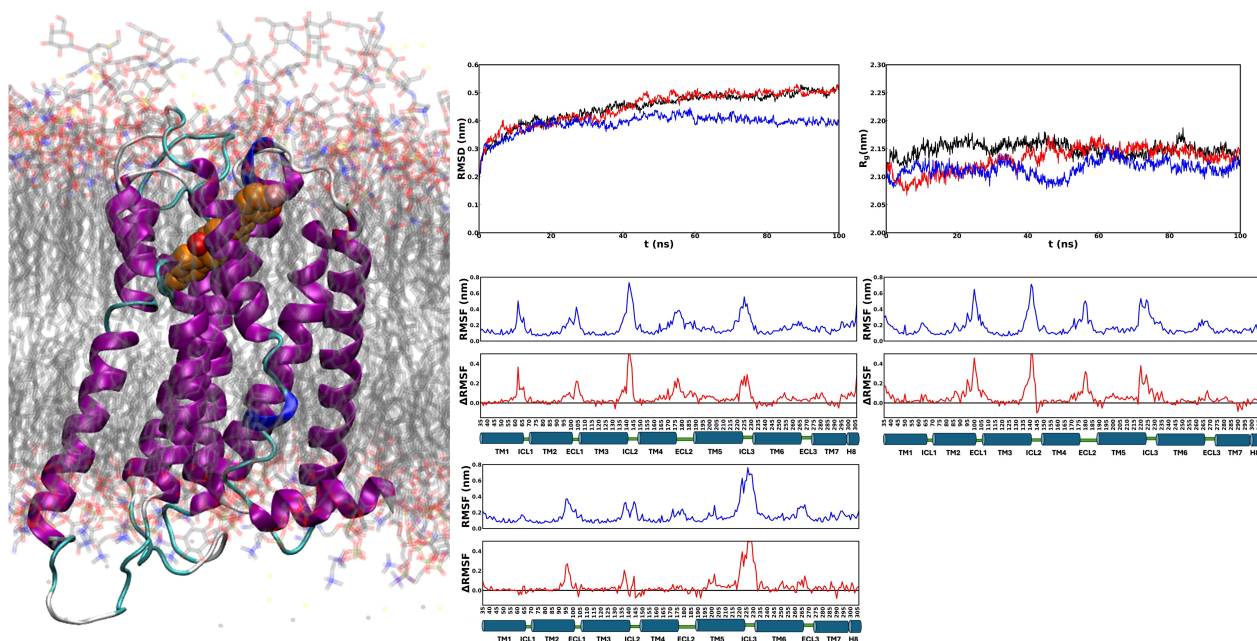


Figura 3: Análisis de dinámica molecular del haloperidol en complejo con D_2 . De izquierda a derecha, de arriba a abajo: gráfica de RMSD, radio de giro y gráfica de RMSF.

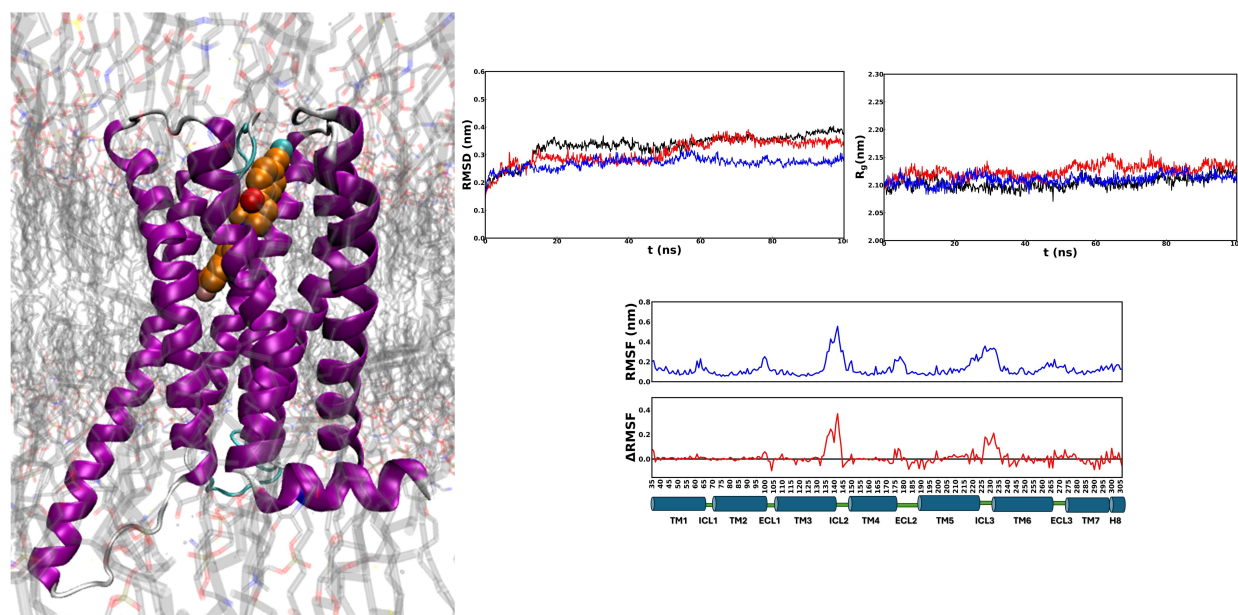


Figura 4: Análisis de dinámica molecular del haloperidol (pose del cristal) en complejo con D_2 . De izquierda a derecha, de arriba a abajo: gráfica de RMSD, radio de giro y gráfica de RMSF.

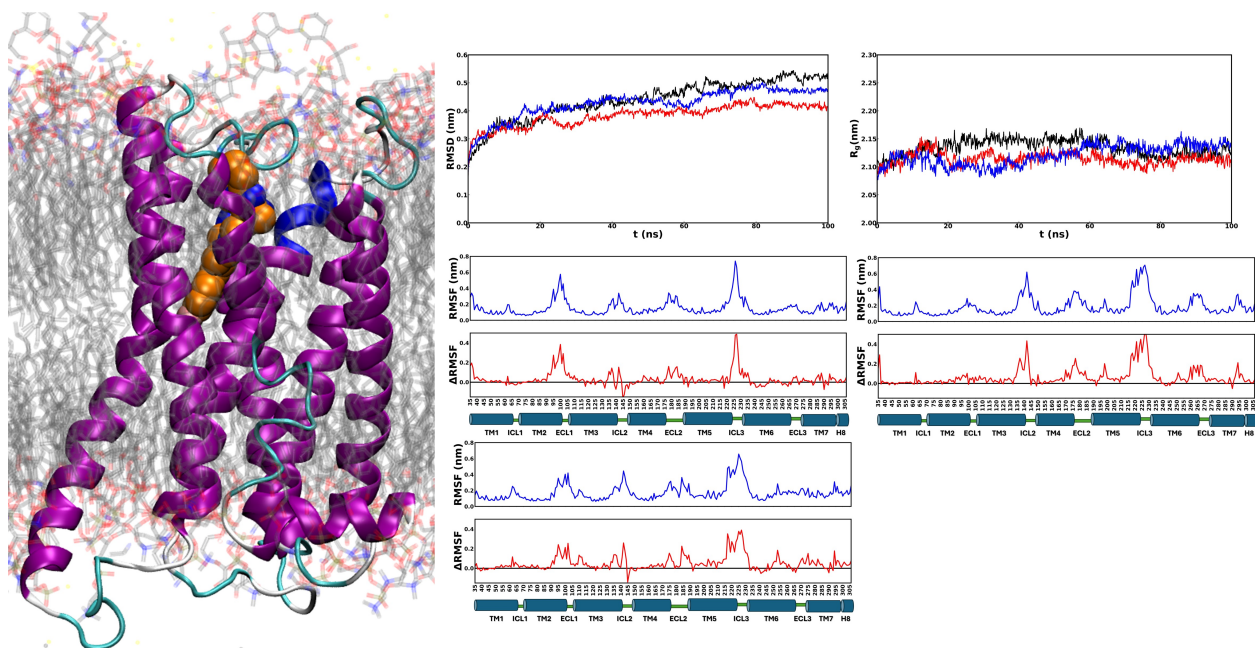


Figura 5: Análisis de dinámica molecular de la risperidona en complejo con D_2 . De izquierda a derecha, de arriba a abajo: gráfica de RMSD, radio de giro y gráfica de RMSF.

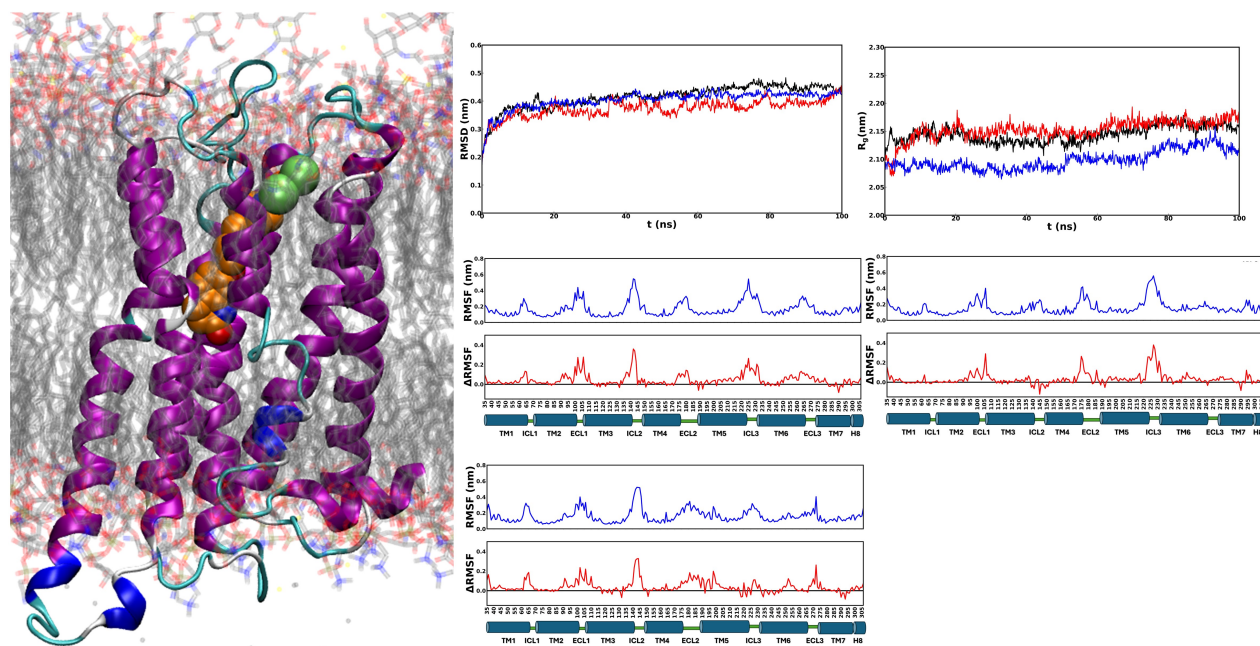


Figura 6: Análisis de dinámica molecular del aripiprazol haloperidol en complejo con D_2 . De izquierda a derecha, de arriba a abajo: gráfica de RMSD, radio de giro y gráfica de RMSF.

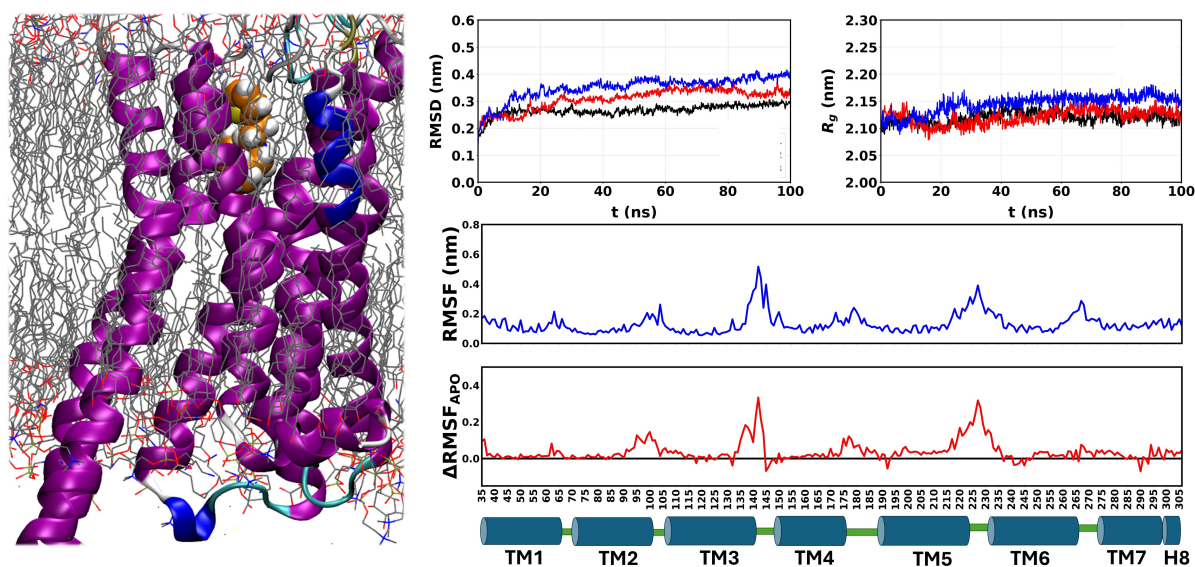


Figura 7: Análisis de dinámica molecular de la rotigotina en complejo con D_2 . De izquierda a derecha, de arriba a abajo: gráfica de RMSD, radio de giro y gráfica de RMSF.



Apéndice B. Descriptores QTAIM para modelos de cavidades del receptor D₂

Tabla 1: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 1 D₂ - haloperidol

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	d(A...D) [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.731	3.8	161.454	0.007	0.022	0.78	0.15
		Promedio	3.108	3.916	134.865	0.004	0.012	0.745	0.156
		Mínimo	3.409	3.95	112.6	0.002	0.007	0.71	0.17
CH...Cl	4	Máximo	2.873	3.76	136.39	0.007	0.023	0.77	0.16
		Promedio	3.083	3.96	138.716	0.005	0.017	0.732	0.176
		Mínimo	3.512	4.59	165.101	0.002	0.006	0.69	0.17
CH...F	4	Máximo	2.38	3.44	160.084	0.01	0.034	0.89	0.09
		Promedio	2.74	3.745	153.868	0.006	0.021	0.765	0.21
		Mínimo	3.099	4.05	147.653	0.002	0.008	0.64	0.33
CH...N	4	Máximo	2.788	3.47	121.122	0.007	0.021	0.81	0.12
		Promedio	3.014	3.715	123.411	0.005	0.015	0.79	0.14
		Mínimo	3.24	3.96	125.701	0.003	0.009	0.77	0.16
CH...O	4	Máximo	2.513	3.4	136.318	0.009	0.029	0.86	0.1
		Promedio	2.965	3.811	136.25	0.005	0.015	0.767	0.167
		Mínimo	3.271	4.2	145.184	0.002	0.007	0.69	0.22
NH...O	4	Máximo	1.779	2.79	164.939	0.039	0.126	1.03	-0.03
		Promedio	1.779	2.79	164.939	0.039	0.126	1.03	-0.03
		Mínimo	1.779	2.79	164.939	0.039	0.126	1.03	-0.03
OH...N	4	Máximo	1.919	2.87	168.673	0.029	0.092	0.97	0.02
		Promedio	1.919	2.87	168.673	0.029	0.092	0.97	0.02
		Mínimo	1.919	2.87	168.673	0.029	0.092	0.97	0.02

Tabla 2: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 1 D₂ - haloperidol*

Interacción	Contactos		$d(A\cdots B)$ [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH $\cdots$ HC	4	Máximo	1.906	0.011	0.033	0.79	0.12
		Promedio	2.529	0.005	0.016	0.732	0.176
		Mínimo	3.504	0.0	0.002	0.48	0.35

Tabla 3: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 1 D₂ - haloperidol*

Interacción	Contactos		$d(A\cdots B)$ [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
S $\cdots$ C	4	Máximo	3.502	0.007	0.02	0.76	0.14
		Promedio	3.502	0.007	0.02	0.76	0.14
		Mínimo	3.502	0.007	0.02	0.76	0.14

Tabla 4: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 2 D₂ - haloperidol*

Interacción	Contactos		$d(A\cdots B)$ [Å]	$d(A\cdots D)$ [Å]	$\angle(D-H\cdots A)$ [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH $\cdots$ C	4	Máximo	2.417	3.38	143.554	0.012	0.035	0.83	0.1
		Promedio	2.828	3.733	141.083	0.007	0.019	0.79	0.122
		Mínimo	3.252	4.19	145.683	0.003	0.008	0.78	0.12
CH $\cdots$ Cl	4	Máximo	3.362	4.14	127.782	0.003	0.009	0.69	0.2
		Promedio	3.56	4.373	131.972	0.002	0.007	0.677	0.197
		Mínimo	3.931	4.75	132.299	0.001	0.003	0.64	0.2
CH $\cdots$ N	4	Máximo	3.051	3.99	142.186	0.004	0.012	0.82	0.11
		Promedio	3.051	3.99	142.186	0.004	0.012	0.82	0.11
		Mínimo	3.051	3.99	142.186	0.004	0.012	0.82	0.11
CH $\cdots$ O	4	Máximo	2.568	3.45	136.638	0.009	0.027	0.89	0.08
		Promedio	2.775	3.54	126.825	0.006	0.021	0.823	0.13
		Mínimo	3.097	3.75	118.165	0.003	0.011	0.74	0.19

Tabla 5: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 2 D₂ - haloperidol*

Interacción	Contactos		$d(A\cdots B)$ [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH $\cdots$ HC	4	Máximo	1.738	0.018	0.057	0.81	0.13
		Promedio	2.374	0.007	0.022	0.757	0.158
		Mínimo	3.106	0.001	0.004	0.59	0.27

Tabla 6: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 2 D₂ - haloperidol*

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
C...O	4	Máximo	3.625	0.003	0.013	0.71	0.21
		Promedio	3.625	0.003	0.013	0.71	0.21
		Mínimo	3.625	0.003	0.013	0.71	0.21
N...C	4	Máximo	3.819	0.003	0.008	0.77	0.13
		Promedio	3.819	0.003	0.008	0.77	0.13
		Mínimo	3.819	0.003	0.008	0.77	0.13
N...Cl	4	Máximo	4.423	0.001	0.004	0.67	0.2
		Promedio	4.423	0.001	0.004	0.67	0.2
		Mínimo	4.423	0.001	0.004	0.67	0.2
O...Cl	4	Máximo	3.12	0.009	0.035	0.82	0.14
		Promedio	3.367	0.006	0.024	0.763	0.18
		Mínimo	3.801	0.003	0.009	0.68	0.22
S...C	4	Máximo	3.721	0.005	0.015	0.7	0.18
		Promedio	3.721	0.005	0.015	0.7	0.18
		Mínimo	3.721	0.005	0.015	0.7	0.18

Tabla 7: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 3 D₂ - haloperidol*

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	d(A...D) [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.403	3.48	164.399	0.013	0.039	0.8	0.12
		Promedio	3.034	3.857	136.129	0.005	0.014	0.769	0.141
		Mínimo	3.355	4.12	127.403	0.002	0.008	0.71	0.18
CH...Cl	4	Máximo	2.524	3.48	143.526	0.014	0.046	0.79	0.15
		Promedio	2.895	3.832	144.558	0.007	0.024	0.75	0.168
		Mínimo	3.266	4.35	165.287	0.003	0.009	0.73	0.16
CH...F	4	Máximo	2.85	3.57	122.356	0.004	0.016	0.76	0.21
		Promedio	2.85	3.57	122.356	0.004	0.016	0.76	0.21
		Mínimo	2.85	3.57	122.356	0.004	0.016	0.76	0.21
CH...N	4	Máximo	2.82	3.4	112.595	0.007	0.021	0.81	0.13
		Promedio	3.064	3.715	118.952	0.005	0.014	0.775	0.16
		Mínimo	3.308	4.03	125.31	0.002	0.008	0.74	0.19

Tabla 8: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 3 D₂ - haloperidol*

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...HC	4	Máximo	1.823	0.014	0.04	0.8	0.12
		Promedio	2.472	0.006	0.018	0.746	0.159
		Mínimo	3.831	0.0	0.001	0.42	0.34

Tabla 9: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 3 D₂ - haloperidol*

Interacción	Contactos		$d(A \cdots B)$ [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2 \rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
O...C	4	Máximo	3.44	0.004	0.014	0.79	0.15
		Promedio	3.44	0.004	0.014	0.79	0.15
		Mínimo	3.44	0.004	0.014	0.79	0.15
O...Cl	4	Máximo	3.146	0.008	0.032	0.81	0.16
		Promedio	3.457	0.006	0.022	0.76	0.185
		Mínimo	3.768	0.003	0.011	0.71	0.21
O...O	4	Máximo	3.267	0.005	0.019	0.84	0.14
		Promedio	3.267	0.005	0.019	0.84	0.14
		Mínimo	3.267	0.005	0.019	0.84	0.14
S...C	4	Máximo	3.87	0.005	0.011	0.75	0.12
		Promedio	3.87	0.005	0.011	0.75	0.12
		Mínimo	3.87	0.005	0.011	0.75	0.12

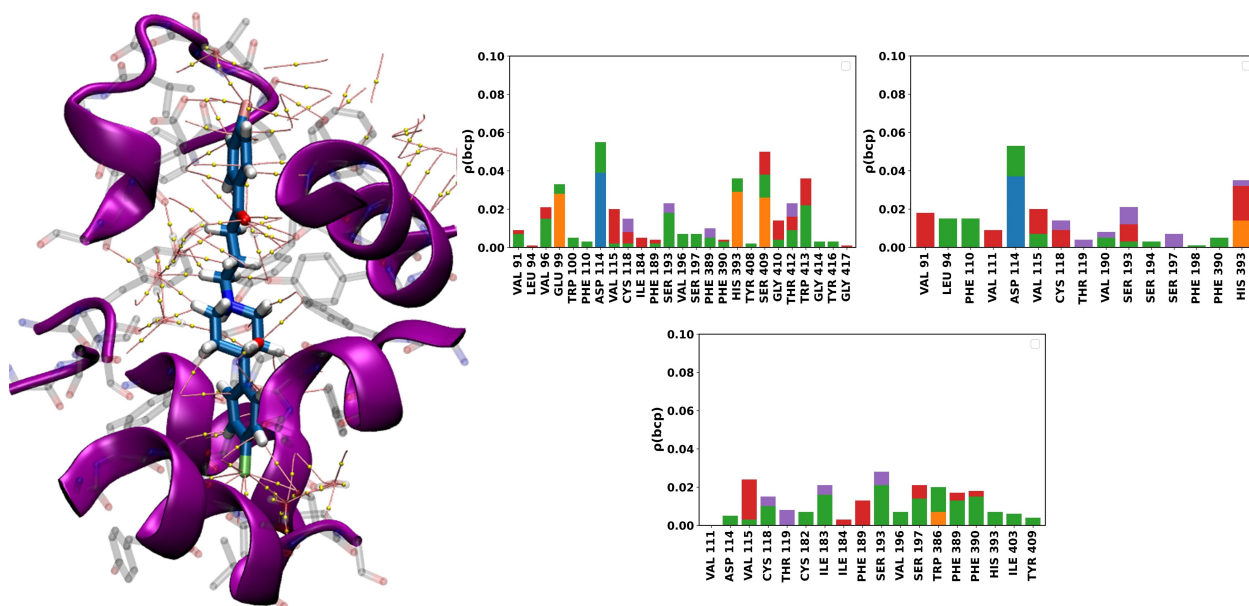


Figura 8: Análisis QTAIM del haloperidol en complejo con *D₂*. A la izquierda, se presenta el gráfico molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y las trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la densidad electrónica intermolecular ρ_{bcp} por residuo, destacando la naturaleza de las interacciones: puente de hidrógeno asistido por carga (azul), puente de hidrógeno convencional, puente de hidrógeno no convencional (verde), puente dihidrógeno (rojo) e interacciones entre heteroátomos relacionadas con interacciones ácido-base de Lewis (violeta)

**Tabla 10:** Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* D₂ - haloperidol (pose del cristal)

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	d(A...D) [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.447	3.39	145.94	0.012	0.036	0.8	0.13
		Promedio	2.954	3.913	149.515	0.006	0.018	0.764	0.143
		Mínimo	3.929	5.02	166.316	0.001	0.003	0.63	0.25
CH...Cl	4	Máximo	3.239	4.06	131.517	0.003	0.011	0.72	0.19
		Promedio	3.548	4.32	128.098	0.002	0.008	0.705	0.18
		Mínimo	3.857	4.58	124.679	0.001	0.004	0.69	0.17
CH...F	4	Máximo	2.955	3.84	139.427	0.003	0.011	0.7	0.26
		Promedio	3.04	3.797	128.084	0.002	0.011	0.677	0.293
		Mínimo	3.009	3.83	131.148	0.002	0.011	0.7	0.28
CH...O	4	Máximo	2.204	3.24	159.204	0.015	0.052	0.82	0.14
		Promedio	2.603	3.552	147.426	0.008	0.027	0.834	0.119
		Mínimo	3.153	4.07	141.063	0.002	0.008	0.71	0.22
CH...S	4	Máximo	2.725	3.78	159.421	0.011	0.029	0.83	0.09
		Promedio	2.725	3.78	159.421	0.011	0.029	0.83	0.09
		Mínimo	2.725	3.78	159.421	0.011	0.029	0.83	0.09
NH...O	4	Máximo	1.672	2.65	153.575	0.051	0.15	1.14	-0.12
		Promedio	1.672	2.65	153.575	0.051	0.15	1.14	-0.12
		Mínimo	1.672	2.65	153.575	0.051	0.15	1.14	-0.12

Tabla 11: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* D₂ - haloperidol (pose del cristal)

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...HC	4	Máximo	2.075	0.009	0.028	0.8	0.13
		Promedio	2.521	0.005	0.015	0.744	0.169
		Mínimo	3.23	0.001	0.003	0.57	0.29

Tabla 12: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* D₂ - haloperidol (pose del cristal)

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
C...Cl	4	Máximo	3.556	0.005	0.015	0.7	0.19
		Promedio	4.082	0.003	0.009	0.69	0.18
		Mínimo	4.608	0.001	0.003	0.68	0.17
O...C	4	Máximo	3.957	0.002	0.005	0.68	0.22
		Promedio	3.957	0.002	0.005	0.68	0.22
		Mínimo	3.957	0.002	0.005	0.68	0.22
S...Cl	4	Máximo	3.577	0.007	0.024	0.72	0.2
		Promedio	3.577	0.007	0.024	0.72	0.2
		Mínimo	3.577	0.007	0.024	0.72	0.2

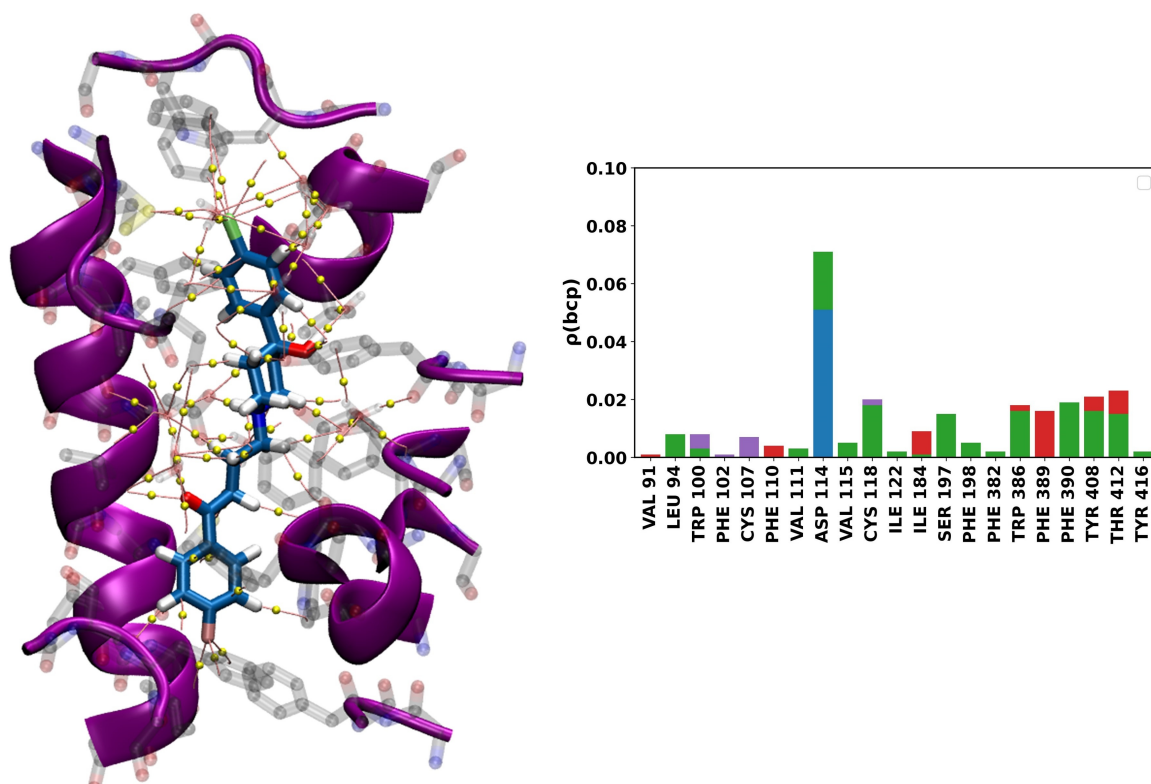


Figura 9: Análisis QTAIM del haloperidol (pose del cristal) en complejo con D_2 . A la izquierda, se presenta el gráfico molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y las trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la densidad electrónica intermolecular ρ_{bcp} por residuo, destacando la naturaleza de las interacciones: puente de hidrógeno asistido por carga (azul), puente de hidrógeno convencional, puente de hidrógeno no convencional (verde), puente dihidrógeno (rojo) e interacciones entre heteroátomos relacionadas con interacciones ácido-base de Lewis (violeta)

**Tabla 13:** Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 1 D₂ - risperidona

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	d(A...D) [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.533	3.52	147.727	0.01	0.033	0.78	0.15
		Promedio	2.996	3.864	138.129	0.005	0.016	0.76	0.149
		Mínimo	3.656	4.36	123.394	0.001	0.004	0.68	0.19
CH...F	4	Máximo	2.473	3.31	133.332	0.008	0.03	0.85	0.13
		Promedio	2.67	3.383	123.068	0.006	0.024	0.802	0.172
		Mínimo	2.815	3.3	106.28	0.004	0.02	0.74	0.24
CH...N	4	Máximo	2.717	3.73	151.951	0.007	0.019	0.84	0.1
		Promedio	3.012	3.835	137.032	0.005	0.014	0.805	0.132
		Mínimo	3.349	3.93	113.623	0.002	0.008	0.76	0.16
CH...O	4	Máximo	2.335	3.15	128.623	0.014	0.046	0.87	0.1
		Promedio	2.782	3.587	131.389	0.007	0.023	0.8	0.148
		Mínimo	3.681	4.24	113.76	0.001	0.004	0.53	0.34
CH...S	4	Máximo	2.649	3.67	153.578	0.013	0.034	0.86	0.08
		Promedio	2.649	3.67	153.578	0.013	0.034	0.86	0.08
		Mínimo	2.649	3.67	153.578	0.013	0.034	0.86	0.08
NH...O	4	Máximo	1.946	2.96	165.461	0.028	0.086	0.97	0.02
		Promedio	2.037	2.92	146.522	0.024	0.079	0.93	0.055
		Mínimo	2.128	2.88	127.582	0.02	0.073	0.89	0.09

Tabla 14: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 1 D₂ - risperidona

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...HC	4	Máximo	2.065	0.008	0.023	0.81	0.11
		Promedio	2.493	0.004	0.014	0.775	0.146
		Mínimo	2.849	0.002	0.008	0.7	0.21
CH...HN	4	Máximo	1.647	0.019	0.062	0.84	0.11
		Promedio	1.647	0.019	0.062	0.84	0.11
		Mínimo	1.647	0.019	0.062	0.84	0.11

Tabla 15: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 1 D₂ - risperidona

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
O...O	4	Máximo	3.658	0.002	0.009	0.65	0.34
		Promedio	3.658	0.002	0.009	0.65	0.34
		Mínimo	3.658	0.002	0.009	0.65	0.34

**Tabla 16:** Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 2 D₂ - risperidona

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	d(A...D) [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.781	3.6	131.271	0.007	0.02	0.8	0.12
		Promedio	2.947	3.752	132.593	0.005	0.017	0.763	0.15
		Mínimo	3.159	4.13	145.818	0.004	0.013	0.75	0.17
CH...F	4	Máximo	2.614	3.61	149.196	0.005	0.021	0.81	0.15
		Promedio	2.834	3.665	134.286	0.004	0.016	0.74	0.22
		Mínimo	3.053	3.72	119.377	0.002	0.011	0.67	0.29
CH...N	4	Máximo	2.468	3.3	130.386	0.011	0.036	0.81	0.12
		Promedio	2.93	3.745	131.484	0.006	0.019	0.792	0.14
		Mínimo	3.327	4.34	152.454	0.002	0.007	0.76	0.17
CH...O	4	Máximo	2.601	3.23	114.926	0.008	0.029	0.83	0.13
		Promedio	2.823	3.592	127.422	0.005	0.018	0.818	0.13
		Mínimo	3.047	3.69	117.39	0.003	0.012	0.78	0.16
CH...S	4	Máximo	2.547	3.31	126.413	0.016	0.047	0.85	0.1
		Promedio	2.547	3.31	126.413	0.016	0.047	0.85	0.1
		Mínimo	2.547	3.31	126.413	0.016	0.047	0.85	0.1
NH...O	4	Máximo	1.753	2.76	159.97	0.038	0.136	1.01	-0.01
		Promedio	2.064	2.98	149.64	0.024	0.086	0.91	0.07
		Mínimo	2.376	3.2	139.31	0.009	0.035	0.81	0.15

Tabla 17: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 2 D₂ - risperidona

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...HC	4	Máximo	1.867	0.012	0.036	0.79	0.13
		Promedio	2.352	0.006	0.017	0.788	0.136
		Mínimo	2.888	0.002	0.006	0.67	0.23

Tabla 18: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 2 D₂ - risperidona

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
C...C	4	Máximo	3.391	0.005	0.017	0.75	0.16
		Promedio	3.485	0.005	0.014	0.735	0.16
		Mínimo	3.579	0.004	0.01	0.72	0.16
C...O	4	Máximo	3.201	0.007	0.022	0.84	0.11
		Promedio	3.201	0.007	0.022	0.84	0.11
		Mínimo	3.201	0.007	0.022	0.84	0.11
O...C	4	Máximo	2.942	0.009	0.038	0.79	0.17
		Promedio	2.942	0.009	0.038	0.79	0.17
		Mínimo	2.942	0.009	0.038	0.79	0.17

**Tabla 19:** Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 3 D₂ - risperidona

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	d(A...D) [Å]	$\angle$ (D-H...A) [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.721	3.64	142.394	0.008	0.024	0.78	0.13
		Promedio	3.108	3.92	132.237	0.004	0.014	0.732	0.163
		Mínimo	3.701	4.46	127.002	0.001	0.004	0.68	0.19
CH...F	4	Máximo	2.468	3.43	146.804	0.007	0.028	0.84	0.13
		Promedio	2.727	3.54	132.712	0.005	0.02	0.765	0.205
		Mínimo	2.986	3.65	118.62	0.003	0.013	0.69	0.28
CH...N	4	Máximo	2.52	3.43	141.702	0.009	0.028	0.81	0.12
		Promedio	3.12	3.97	139.527	0.005	0.015	0.71	0.191
		Mínimo	4.045	4.78	125.661	0.001	0.002	0.44	0.35
CH...O	4	Máximo	2.565	3.25	118.442	0.009	0.029	0.86	0.1
		Promedio	3.113	3.874	127.509	0.004	0.014	0.695	0.235
		Mínimo	3.607	4.29	122.642	0.001	0.005	0.53	0.38
CH...S	4	Máximo	3.905	4.74	133.389	0.001	0.004	0.58	0.23
		Promedio	3.905	4.74	133.389	0.001	0.004	0.58	0.23
		Mínimo	3.905	4.74	133.389	0.001	0.004	0.58	0.23

Tabla 20: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 3 D₂ - risperidona

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...HC	4	Máximo	2.375	0.006	0.02	0.77	0.15
		Promedio	2.781	0.003	0.009	0.705	0.194
		Mínimo	3.413	0.001	0.002	0.52	0.35

Tabla 21: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 3 D₂ - risperidona

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
C...O	4	Máximo	3.267	0.006	0.02	0.81	0.14
		Promedio	3.267	0.006	0.02	0.81	0.14
		Mínimo	3.267	0.006	0.02	0.81	0.14
O...F	4	Máximo	2.951	0.006	0.029	0.85	0.14
		Promedio	3.136	0.005	0.022	0.79	0.205
		Mínimo	3.32	0.003	0.015	0.73	0.27
S...O	4	Máximo	4.035	0.002	0.007	0.66	0.23
		Promedio	4.035	0.002	0.007	0.66	0.23
		Mínimo	4.035	0.002	0.007	0.66	0.23

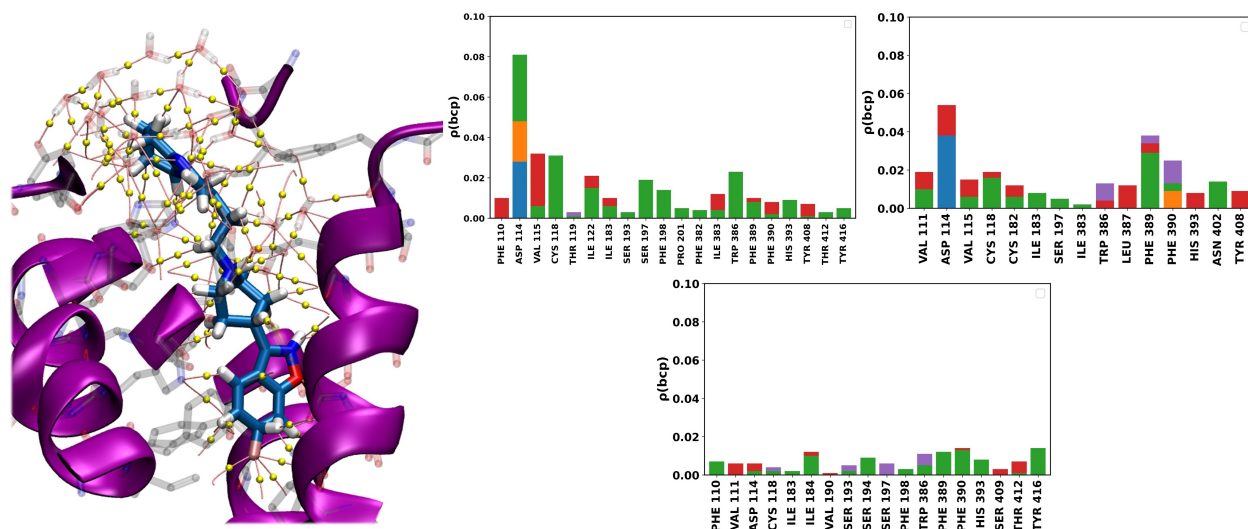


Figura 10: Análisis QTAIM de la risperidona en complejo con D_2 . A la izquierda, se presenta el gráfico molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y las trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la densidad electrónica intermolecular ρ_{bcp} por residuo, destacando la naturaleza de las interacciones: puente de hidrógeno asistido por carga (azul), puente de hidrógeno convencional, puente de hidrógeno no convencional (verde), puente dihidrógeno (rojo) e interacciones entre heteroátomos relacionadas con interacciones ácido-base de Lewis (violeta)

Tabla 22: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del cluster 1 D_2 - aripiprazol

Interacción	Contactos		$d(A \cdots B)$ [Å]	$d(A \cdots D)$ [Å]	$\angle(D-H \cdots A)$ [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2 \rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.421	3.45	157.406	0.012	0.034	0.82	0.10
		Promedio	2.798	3.62	135.538	0.007	0.021	0.773	0.141
		Mínimo	3.083	4.08	148.356	0.003	0.011	0.72	0.20
CH...Cl	4	Máximo	2.811	3.67	135.909	0.008	0.025	0.76	0.16
		Promedio	2.850	3.69	133.410	0.008	0.024	0.76	0.16
		Mínimo	2.889	3.71	130.912	0.007	0.023	0.76	0.16
CH...N	4	Máximo	2.802	3.32	108.311	0.007	0.024	0.81	0.13
		Promedio	2.868	3.65	132.688	0.006	0.019	0.815	0.125
		Mínimo	2.935	3.98	157.066	0.005	0.014	0.82	0.12
CH...O	4	Máximo	2.393	3.14	123.411	0.012	0.041	0.87	0.09
		Promedio	3.015	3.822	132.952	0.006	0.019	0.744	0.188
		Mínimo	3.608	4.55	145.500	0.001	0.004	0.57	0.32
CH...S	4	Máximo	2.906	3.86	143.719	0.007	0.019	0.81	0.12
		Promedio	2.906	3.86	143.719	0.007	0.019	0.81	0.12
		Mínimo	2.906	3.86	143.719	0.007	0.019	0.81	0.12

**Tabla 23:** Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 1 D₂ - aripiprazol

Interacción	Contactos		$d(A\cdots B)$ [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH $\cdots$ HC	4	Máximo	2.137	0.008	0.024	0.84	0.10
		Promedio	2.666	0.003	0.011	0.732	0.18
		Mínimo	2.983	0.001	0.005	0.65	0.26

Tabla 24: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 1 D₂ - aripiprazol

Interacción	Contactos		$d(A\cdots B)$ [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
C $\cdots$ C	4	Máximo	4.053	0.002	0.006	0.82	0.1
		Promedio	4.053	0.002	0.006	0.82	0.1
		Mínimo	4.053	0.002	0.006	0.82	0.1
C $\cdots$ Cl	4	Máximo	3.356	0.007	0.03	0.71	0.23
		Promedio	3.45	0.007	0.024	0.71	0.21
		Mínimo	3.545	0.006	0.019	0.71	0.19
C $\cdots$ O	4	Máximo	3.268	0.005	0.018	0.77	0.18
		Promedio	3.268	0.005	0.018	0.77	0.18
		Mínimo	3.268	0.005	0.018	0.77	0.18
O $\cdots$ C	4	Máximo	3.229	0.006	0.024	0.77	0.18
		Promedio	3.229	0.006	0.024	0.77	0.18
		Mínimo	3.229	0.006	0.024	0.77	0.18
S $\cdots$ O	4	Máximo	3.248	0.009	0.031	0.87	0.1
		Promedio	3.248	0.009	0.031	0.87	0.1
		Mínimo	3.248	0.009	0.031	0.87	0.1

**Tabla 25:** Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 2 D₂ - aripiprazol

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	d(A...D) [Å]	$\angle$ (D-H...A) [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.488	3.47	144.717	0.011	0.032	0.8	0.12
		Promedio	2.975	3.819	136.581	0.006	0.016	0.78	0.133
		Mínimo	3.578	4.22	118.183	0.002	0.006	0.67	0.21
CH...Cl	4	Máximo	2.407	3.32	140.691	0.016	0.058	0.81	0.14
		Promedio	3.225	4.035	132.1	0.005	0.02	0.716	0.184
		Mínimo	3.796	4.61	132.211	0.001	0.004	0.67	0.19
CH...N	4	Máximo	3.63	4.31	121.558	0.001	0.005	0.68	0.24
		Promedio	3.63	4.31	121.558	0.001	0.005	0.68	0.24
		Mínimo	3.63	4.31	121.558	0.001	0.005	0.68	0.24
CH...O	4	Máximo	2.251	3.34	162.487	0.014	0.046	0.85	0.11
		Promedio	2.767	3.602	136.475	0.007	0.023	0.792	0.155
		Mínimo	3.36	4.44	167.636	0.002	0.006	0.61	0.27
CH...S	4	Máximo	2.884	3.88	149.014	0.008	0.022	0.8	0.12
		Promedio	3.3	4.22	141.857	0.005	0.014	0.71	0.17
		Mínimo	3.716	4.56	134.7	0.002	0.006	0.62	0.22
NH...C	4	Máximo	2.475	3.35	146.264	0.01	0.032	0.78	0.15
		Promedio	2.475	3.35	146.264	0.01	0.032	0.78	0.15
		Mínimo	2.475	3.35	146.264	0.01	0.032	0.78	0.15
NH...O	4	Máximo	1.712	2.74	165.213	0.047	0.13	1.13	-0.11
		Promedio	1.712	2.74	165.213	0.047	0.13	1.13	-0.11
		Mínimo	1.712	2.74	165.213	0.047	0.13	1.13	-0.11

Tabla 26: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* 2 D₂ - aripiprazol

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...HC	4	Máximo	2.12	0.012	0.043	0.77	0.17
		Promedio	2.739	0.004	0.013	0.696	0.199
		Mínimo	3.919	0.0	0.001	0.46	0.34

**Tabla 27:** Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 2 D₂ - aripiprazol*

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
C...Cl	4	Máximo	3.182	0.011	0.039	0.76	0.18
		Promedio	3.182	0.011	0.039	0.76	0.18
		Mínimo	3.182	0.011	0.039	0.76	0.18
N...Cl	4	Máximo	3.455	0.006	0.021	0.78	0.16
		Promedio	3.455	0.006	0.021	0.78	0.16
		Mínimo	3.455	0.006	0.021	0.78	0.16
N...O	4	Máximo	3.208	0.007	0.024	0.83	0.13
		Promedio	3.208	0.007	0.024	0.83	0.13
		Mínimo	3.208	0.007	0.024	0.83	0.13
O...C	4	Máximo	4.213	0.001	0.004	0.54	0.37
		Promedio	4.213	0.001	0.004	0.54	0.37
		Mínimo	4.213	0.001	0.004	0.54	0.37
O...Cl	4	Máximo	3.329	0.006	0.024	0.78	0.17
		Promedio	3.329	0.006	0.024	0.78	0.17
		Mínimo	3.329	0.006	0.024	0.78	0.17
S...C	4	Máximo	3.505	0.007	0.019	0.8	0.11
		Promedio	3.505	0.007	0.019	0.8	0.11
		Mínimo	3.505	0.007	0.019	0.8	0.11

Tabla 28: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 3 D₂ - aripiprazol*

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	d(A...D) [Å]	$\angle$ (D-H...A) [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.721	3.73	151.613	0.007	0.018	0.82	0.1
		Promedio	3.035	3.912	138.613	0.005	0.013	0.788	0.126
		Mínimo	3.348	4.26	139.566	0.002	0.007	0.76	0.15
CH...Cl	4	Máximo	2.593	3.29	120.117	0.012	0.044	0.77	0.17
		Promedio	2.868	3.656	128.906	0.008	0.027	0.764	0.158
		Mínimo	3.156	3.86	122.084	0.004	0.014	0.73	0.17
CH...N	4	Máximo	2.739	3.59	132.629	0.006	0.02	0.82	0.12
		Promedio	2.916	3.85	142.718	0.005	0.016	0.8	0.135
		Mínimo	3.094	4.11	152.808	0.003	0.011	0.78	0.15
CH...O	4	Máximo	2.141	2.84	120.657	0.019	0.083	0.82	0.17
		Promedio	2.819	3.658	135.527	0.006	0.023	0.784	0.167
		Mínimo	3.439	4.14	124.315	0.001	0.005	0.6	0.32
CH...S	4	Máximo	2.402	3.36	146.763	0.018	0.054	0.89	0.08
		Promedio	2.741	3.595	136.024	0.012	0.036	0.83	0.11
		Mínimo	3.08	3.83	125.286	0.006	0.018	0.77	0.14
NH...N	4	Máximo	2.73	3.48	133.69	0.006	0.019	0.81	0.13
		Promedio	2.73	3.48	133.69	0.006	0.019	0.81	0.13
		Mínimo	2.73	3.48	133.69	0.006	0.019	0.81	0.13
NH...O	4	Máximo	2.186	2.98	137.948	0.017	0.059	0.86	0.11
		Promedio	2.186	2.98	137.948	0.017	0.059	0.86	0.11
		Mínimo	2.186	2.98	137.948	0.017	0.059	0.86	0.11

Tabla 29: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 3 D₂ - aripiprazol*

Interacción	Contactos	d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...HC	4	Máximo	2.152	0.008	0.023	0.82
		Promedio	2.695	0.003	0.012	0.723
		Mínimo	3.188	0.001	0.005	0.64

Tabla 30: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster 3 D₂ - aripiprazol*

Interacción	Contactos	d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
C...O	4	Máximo	3.554	0.003	0.012	0.76
		Promedio	3.554	0.003	0.012	0.76
		Mínimo	3.554	0.003	0.012	0.76
N...C	4	Máximo	3.527	0.005	0.016	0.75
		Promedio	3.527	0.005	0.016	0.75
		Mínimo	3.527	0.005	0.016	0.75
O...C	4	Máximo	3.401	0.005	0.02	0.77
		Promedio	3.401	0.005	0.02	0.77
		Mínimo	3.401	0.005	0.02	0.77
O...Cl	4	Máximo	3.08	0.01	0.038	0.84
		Promedio	3.08	0.01	0.038	0.84
		Mínimo	3.08	0.01	0.038	0.84

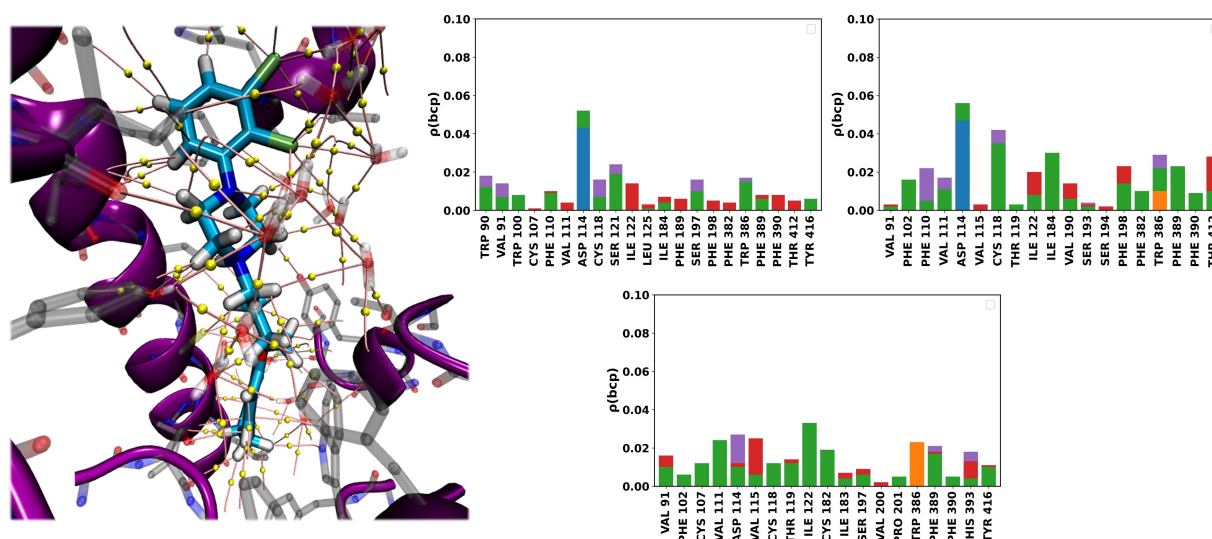


Figura 11: Análisis QTAIM del aripiprazol en complejo con *D₂*. A la izquierda, se presenta el gráfico molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y las trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la densidad electrónica intermolecular ρ_{bcp} por residuo, destacando la naturaleza de las interacciones: puente de hidrógeno asistido por carga (azul), puente de hidrógeno convencional, puente de hidrógeno no convencional (verde), puente dihidrógeno (rojo) e interacciones entre heteroátomos relacionadas con interacciones ácido-base de Lewis (violeta)



Tabla 31: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* D₂ - dopamina

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	d(A...D) [Å]	$\angle$ (D-H...A) [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.821	3.87	156.82	0.006	0.016	0.8	0.12
		Promedio	3.073	4.046	149.302	0.004	0.011	0.79	0.12
		Mínimo	3.487	4.53	160.07	0.002	0.005	0.73	0.15
CH...O	4	Máximo	3.081	3.61	110.543	0.003	0.012	0.73	0.2
		Promedio	3.265	4.01	126.715	0.002	0.008	0.67	0.26
		Mínimo	3.559	4.22	120.524	0.001	0.005	0.57	0.36
CH...S	4	Máximo	3.202	4.13	142.792	0.004	0.012	0.75	0.14
		Promedio	3.202	4.13	142.792	0.004	0.012	0.75	0.14
		Mínimo	3.202	4.13	142.792	0.004	0.012	0.75	0.14
NH...O	4	Máximo	1.672	2.69	165.912	0.051	0.149	1.15	-0.13
		Promedio	1.672	2.69	165.912	0.051	0.149	1.15	-0.13
		Mínimo	1.672	2.69	165.912	0.051	0.149	1.15	-0.13
OH...O	4	Máximo	2.035	2.91	149.788	0.019	0.074	0.85	0.13
		Promedio	2.296	3.08	138.98	0.013	0.05	0.845	0.13
		Mínimo	2.557	3.25	128.173	0.007	0.025	0.84	0.13

Tabla 32: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* D₂ - dopamina

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...HC	4	Máximo	2.338	0.008	0.027	0.77	0.16
		Promedio	2.67	0.004	0.012	0.729	0.181
		Mínimo	2.951	0.002	0.006	0.66	0.23
CH...HO	4	Máximo	2.536	0.003	0.01	0.7	0.21
		Promedio	2.536	0.003	0.01	0.7	0.21
		Mínimo	2.536	0.003	0.01	0.7	0.21

**Tabla 33:** Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* D₂ - rotigotina

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	d(A...D) [Å]	$\angle$ (D-H...A) [°]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...C	4	Máximo	2.548	3.6	157.758	0.011	0.032	0.79	0.13
		Promedio	2.969	3.888	144.782	0.006	0.017	0.786	0.126
		Mínimo	3.458	4.12	119.319	0.002	0.006	0.75	0.14
CH...N	4	Máximo	3.059	3.87	130.068	0.004	0.012	0.83	0.11
		Promedio	3.024	3.9	137.75	0.004	0.012	0.82	0.115
		Mínimo	3.059	3.87	130.068	0.004	0.012	0.83	0.11
CH...O	4	Máximo	2.382	3.14	125.755	0.012	0.042	0.84	0.12
		Promedio	2.819	3.69	138.982	0.006	0.02	0.779	0.166
		Mínimo	3.427	4.43	154.453	0.001	0.005	0.59	0.31
CH...S	4	Máximo	3.436	4.19	128.51	0.003	0.009	0.67	0.2
		Promedio	3.486	4.285	131.628	0.002	0.008	0.66	0.205
		Mínimo	3.536	4.38	134.747	0.002	0.007	0.65	0.21
NH...O	4	Máximo	2.238	3.24	175.561	0.013	0.045	0.82	0.13
		Promedio	2.238	3.24	175.561	0.013	0.045	0.82	0.13
		Mínimo	2.238	3.24	175.561	0.013	0.045	0.82	0.13

Tabla 34: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* D₂ - rotigotina

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
CH...HC	4	Máximo	1.968	0.011	0.03	0.82	0.11
		Promedio	2.395	0.006	0.018	0.775	0.151
		Mínimo	2.951	0.001	0.006	0.67	0.24

Tabla 35: Descriptores geométricos y de $\rho(bcp)$ de las interacciones intermoleculares presentes en la cavidad del *cluster* D₂ - rotigotina

Interacción	Contactos		d(A...B) [Å]	$\rho(bcp)$ a.u.	$\nabla^2\rho(bcp)$ a.u.	$ V /G$ a.u.	B.D.
C...S	4	Máximo	3.849	0.004	0.011	0.68	0.18
		Promedio	3.849	0.004	0.011	0.68	0.18
		Mínimo	3.849	0.004	0.011	0.68	0.18
S...S	4	Máximo	3.264	0.014	0.042	0.9	0.07
		Promedio	3.264	0.014	0.042	0.9	0.07
		Mínimo	3.264	0.014	0.042	0.9	0.07

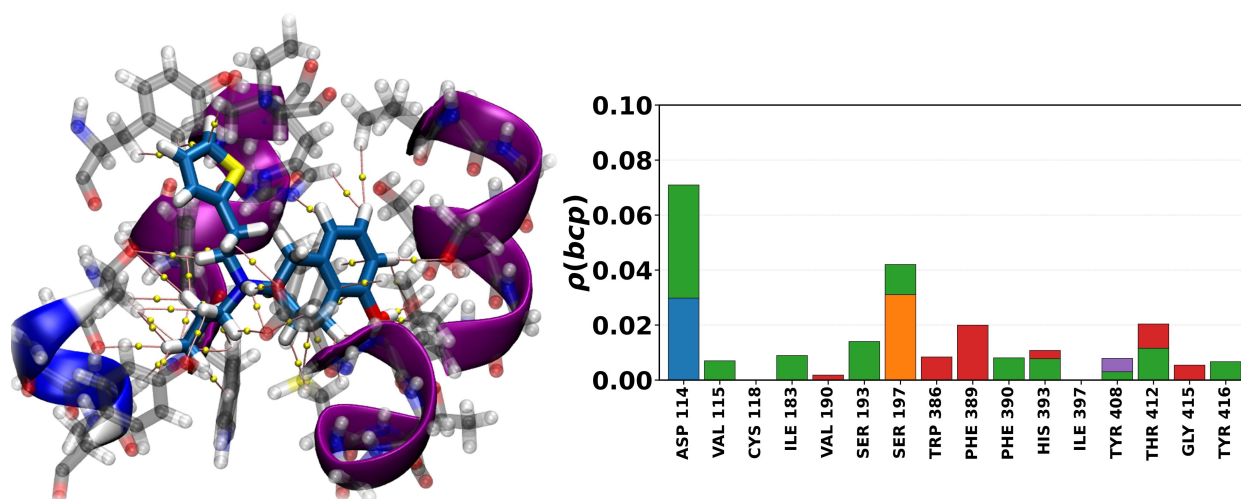
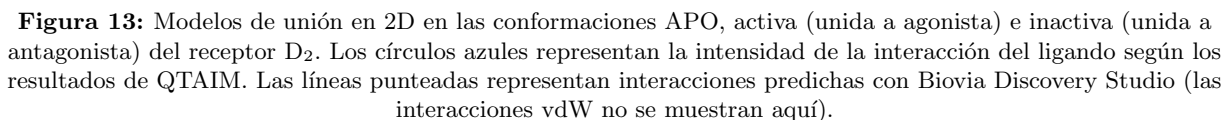


Figura 12: Análisis QTAIM de la rotigotina en complejo con D_2 . A la izquierda, se presenta el gráfico molecular con los puntos críticos de enlace (amarillo) y las trayectorias de enlace (rosa) que indican la presencia de interacciones. A la derecha, se muestra la densidad electrónica intermolecular ρ_{bcp} por residuo, destacando la naturaleza de las interacciones: puente de hidrógeno asistido por carga (azul), puente de hidrógeno convencional, puente de hidrógeno no convencional (verde), puente dihidrógeno (rojo) e interacciones entre heteroátomos relacionadas con interacciones ácido-base de Lewis (violeta)



Apéndice C. Validación del campo escalar $R_{1/2}$

Tabla 36: Diferencias de la energía total (ΔE) y de la energía cinética de Weizsäcker (ΔT_W) para los sistemas del conjunto S66 definido por Hobza y col. Todas las cantidades se reportan en unidades atómicas.

Sistema 1–22			Sistema 23–44			Sistema 45–66		
Sistema	ΔE	ΔT_W	Sistema	ΔE	ΔT_W	Sistema	ΔE	ΔT_W
01	-0.013141	-0.165979	23	-0.039312	-0.375858	45	-0.006700	-0.098952
02	-0.013985	-0.180897	24	-0.012286	-0.141814	46	-0.014885	-0.230954
03	-0.016738	-0.188686	25	-0.014539	-0.167589	47	-0.009870	-0.121114
04	-0.018047	-0.236445	26	-0.028028	-0.320188	48	-0.011232	-0.141367
05	-0.015208	-0.188261	27	-0.013610	-0.158350	49	-0.010734	-0.127247
06	-0.019269	-0.219015	28	-0.019186	-0.231839	50	-0.008512	-0.098902
07	-0.020805	-0.239491	29	-0.020662	-0.244729	51	-0.004382	-0.046358
08	-0.014013	-0.172129	30	-0.006872	-0.099452	52	-0.013389	-0.164015
09	-0.009653	-0.125905	31	-0.010981	-0.142221	53	-0.012680	-0.147281
10	-0.012318	-0.166305	32	-0.010715	-0.134347	54	-0.009898	-0.119914
11	-0.015611	-0.202931	33	-0.007708	-0.111586	55	-0.012596	-0.157741
12	-0.017494	-0.212665	34	-0.013210	-0.226140	56	-0.010481	-0.138323
13	-0.016890	-0.197175	35	-0.009510	-0.154317	57	-0.015933	-0.182810
14	-0.019925	-0.204194	36	-0.006998	-0.106792	58	-0.011509	-0.146788
15	-0.021440	-0.227204	37	-0.009016	-0.148281	59	-0.008728	-0.095561
16	-0.014449	-0.161388	38	-0.010517	-0.173573	60	-0.012320	-0.148451
17	-0.036056	-0.381428	39	-0.013040	-0.173012	61	-0.011412	-0.169438
18	-0.015297	-0.184879	40	-0.010809	-0.135779	62	-0.013319	-0.195917
19	-0.017575	-0.202908	41	-0.017347	-0.243136	63	-0.012644	-0.158979
20	-0.040395	-0.459027	42	-0.014940	-0.207114	64	-0.009962	-0.138517
21	-0.034168	-0.351812	43	-0.012897	-0.170885	65	-0.010436	-0.095832
22	-0.040272	-0.420763	44	-0.007313	-0.127133	66	-0.011672	-0.164989



Artículos publicados



Salt bridge: key interaction between antipsychotics and receptors

Gerardo Padilla-Bernal¹ · Rubicelia Vargas¹ · Ana Martínez²

Received: 13 December 2022 / Accepted: 13 July 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Schizophrenia is a common psychiatric disorder that affects people's thinking, feelings and behavior. One treatment of choice is the use of antipsychotic drugs. The mechanism of action of antipsychotics is one of the first topics of study needed to design new and more effective drugs. The main idea of this investigation is to analyze the salt bridge that is formed between antipsychotics and receptors. To model the salt bridge, we use different amines and acetate to represent Asp 3.32. For these systems, we found a linear correlation between the bond distance and the salt bridge interaction energy [$E(\text{SB})$]. This correlation is then used to obtain the $E(\text{SB})$ of the ligands (antipsychotics and neurotransmitters) that interact with the receptors. The percentage of $E(\text{SB})$ with respect to total interaction energy is greater than 50%. This supports the idea that salt bridge is a key interaction. $E(\text{SB})$ is closely related to the ability to accept electrons, which was reported to be important for the activity of these drugs. With these results, we gain more insight into the interaction mechanism of antipsychotics with the corresponding receptors.

Keywords Electron transfer · Amines · Psychosis · Density functional theory · QTAIM

1 Introduction

Schizophrenia is a common psychiatric disorder that affects people's thinking, feelings and behavior. It is often described as a loss of the ability to distinguish reality. People experience things that are not real. Schizophrenia can be frightening and confusing for individuals with this disorder. A treatment of choice is to use antipsychotic drugs, but there is controversy about which drug can be used [1, 2]. It is estimated that more than 21 million people are living with schizophrenia worldwide, but less than a third receive treatment [3]. Even when people do receive treatment, not all medications are suitable and most produces various side effects.

The mechanism of action of antipsychotics is one of the first topics of study needed to design new and more effective drugs. Antipsychotics can be either agonists or antagonists of dopamine [4, 5]. Agonists occupy and activate receptors. Antagonists occupy the receptors and block them. Many efforts have been made to understand the mechanism of action and various models explaining the reactivity of these drugs have also been proposed [6–37]. One of these models suggests electron transfer processes using the analogy of light bulbs and sockets for the drug receptor system [31–37]. This analogy proposes receptors as sockets and antipsychotics as light bulbs. The characteristics of the bulbs (drugs) do not depend on the socket (receptor). This resemblance allows us to make a useful classification of antipsychotics based on quantum chemical calculations. While this is a good idea, to go further in understanding it is necessary to consider how drugs interact with the receptors [36]. There are several studies that consider the protein–antipsychotic interaction, but something that has not been considered before, as a key interaction, is the salt bridge that is formed between the drug and the receptor.

Salt bridges are the strongest non-covalent interactions. In these, there are double-charged hydrogen bonds which refer to oppositely charged amino acid interactions, where at least the distance between two heavy atoms is within the

✉ Rubicelia Vargas
rvargas@izt.uam.mx

¹ División de Ciencias Básicas e Ingeniería, Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Iztapalapa. AP Postal 55-534, CP 09340 CDMX, México

² Departamento de Materiales de Baja Dimensionalidad. Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S. N., Ciudad Universitaria, CP 04510 CDMX, México