

# INTERACCIONES MOLECULARES EN ADUCTOS POLIPROLINA/FENOLES. UN ESTUDIO EN BASE A LA TEORIA QAIM

Andre N. Petelski, Silvana C. Pamies, Mercedes Lataza, Elisa I. Benitez y Gladis L. Sosa.

Laboratorio de Química Teórica y Experimental-QuiTEx, Departamento de Química, Facultad Regional Resistencia, Universidad Tecnológica Nacional, French 414 (H3500CHJ) Resistencia (Chaco). Argentina. glsosa@frre.utn.edu.ar

## INTRODUCCIÓN

Las interacciones entre proteínas y polifenoles son de interés en un importante sector industrial como el de la elaboración de jugos de frutas y bebidas fermentadas. Numerosas investigaciones mediante técnicas experimentales han mostrado que estas interacciones son las principales responsables del indeseado fenómeno de turbidez coloidal, el cual causa sensaciones organolépticas desagradables y reduce la vida útil de las bebidas<sup>1</sup>.

En disciplinas relacionadas con la salud, ha sido sugerido que la unión de los polifenoles a proteínas enzimáticas puede provocar la desnaturalización y la pérdida de la actividad catalítica de estas proteínas<sup>2</sup>. También, ha sido observado que los flavonoides pueden formar complejos con proteínas salivares reduciendo las propiedades lubricantes de la saliva (fenómeno de astringencia)<sup>3</sup>.

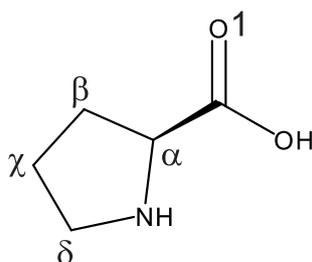
Con el propósito de contribuir a la comprensión del mecanismo por el cual los polifenoles se unen a las proteínas, en este trabajo se hace un análisis de la densidad electrónica de varios complejos modelos constituidos por poliprolina y fenoles simples, en el marco de la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QAIM)<sup>4</sup>.

## DETALLES COMPUTACIONALES

Los cálculos fueron realizados con el programa Gaussian03<sup>5</sup>. Las geometrías de los complejos y compuestos aislados fueron totalmente optimizadas al nivel B3LYP/6-31G\*. Luego se realizó un análisis AIM con el programa AIMALL<sup>6</sup> sobre las funciones de onda generadas al mismo nivel de teoría.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como sistemas modelos fueron seleccionados aductos formados por un fragmento polipeptídico de tres residuos de prolina y cuatro fenoles simples (fenol; 1,2-bencenodiol, 1,3-bencenodiol y 1,2,3-bencenotriol), en la **Figura 1** se indica la nomenclatura correspondiente a una unidad de prolina y en la **Tabla 1**, se informan los resultados del análisis QAIM.



**Figura 1.** Nomenclatura del aminoácido prolina

**Tabla 1** Parámetros topológicos calculados en los puntos críticos (PC) de enlaces:

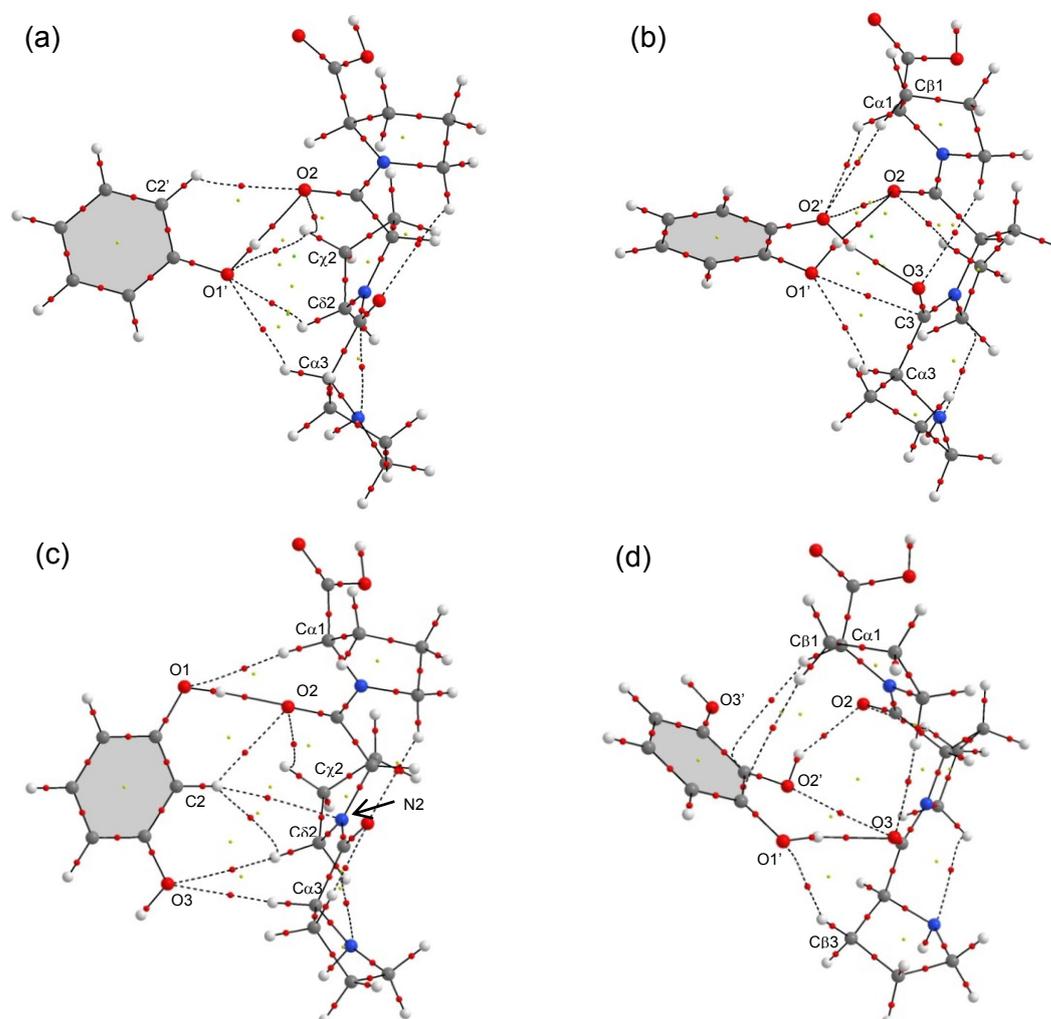
	$ \lambda_1 /\lambda_3$	$\rho(\mathbf{r}_c)$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$	$G(\mathbf{r}_c)$	$-V(\mathbf{r}_c)$	$H(\mathbf{r}_c)$	$ V(\mathbf{r}_c) /G(\mathbf{r}_c)$
<b>Poliprolina/Fenol</b>							
O2...H-O1'	0,2486	0,0369	0,1180	0,0304	0,0313	-0,0009	1,0302
O2...H-C2'	0,1721	0,0070	0,0270	0,0057	0,0046	0,0011	0,8080
O1'...H-C $\chi$ 2	0,1111	0,0042	0,0185	0,0036	0,0026	0,0010	0,7272
O1'...H-C $\delta$ 2	0,1640	0,0086	0,0324	0,0071	0,0061	0,0010	0,8554
O1'...H-C $\alpha$ 3	0,1624	0,0059	0,0217	0,0045	0,0036	0,0009	0,7934
<b>Poliprolina/1,2 – Bencenodiol</b>							
O2...H-O1'	0,2463	0,0355	0,1137	0,0293	0,0302	-0,0009	1,0311
O2...O2'	0,0636	0,0037	0,0171	0,0034	0,0025	0,0009	0,7389
O3...H-O2'	0,2406	0,0302	0,0967	0,0250	0,0257	-0,0008	1,0310
O1'...C3	0,1374	0,0080	0,0302	0,0064	0,0052	0,0012	0,8142
O1'...H-C $\alpha$ 3	0,1803	0,0084	0,0317	0,0068	0,0057	0,0011	0,8343
O2'...H-C $\alpha$ 1	0,1701	0,0076	0,0288	0,0061	0,0050	0,0011	0,8233
O2'...H-C $\beta$ 1	0,1693	0,0051	0,0203	0,0041	0,0031	0,0010	0,7620
<b>Poliprolina/1,3 – Bencenodiol</b>							
O2...H-O1'	0,2423	0,0356	0,1184	0,0300	0,0305	-0,0005	1,0151
O1'...H-C $\alpha$ 1	0,1847	0,0069	0,0273	0,0056	0,0044	0,0012	0,7882
O3'...H-C $\delta$ 2	0,1546	0,0036	0,0142	0,0027	0,0019	0,0008	0,6872
O3'...H-C $\alpha$ 3	0,1970	0,0084	0,0281	0,0063	0,0056	0,0007	0,8890
H2'...H(C $\delta$ 2)	0,1493	0,0035	0,0137	0,0025	0,0016	0,0009	0,6437
N2...H-C2'	0,1366	0,0038	0,0139	0,0028	0,0021	0,0007	0,7441
O2...H-C2'	0,1853	0,0094	0,0333	0,0074	0,0064	0,0009	0,8731
<b>Poliprolina/1,2,3 – Bencenotriol</b>							
O2...H-O2'	0,2203	0,0230	0,0757	0,0193	0,0196	-0,0004	1,0182
O3...H-O1'	0,2414	0,0315	0,1013	0,0261	0,0268	-0,0007	1,0283
O1'...H-C $\beta$ 3	0,1888	0,0078	0,0303	0,0063	0,0051	0,0012	0,8054
$\pi_{C1}$ '...H-C $\beta$ 1	0,1732	0,0029	0,0090	0,0017	0,0012	0,0005	0,6819
$\pi_{C2}$ '...H-C $\alpha$ 1	0,1734	0,0051	0,0168	0,0033	0,0023	0,0009	0,7119
O2'...O3	0,1654	0,0087	0,0317	0,0072	0,0065	0,0007	0,9009

\*Con (') se indican a los átomos de los fenoles

Los valores informados corresponden a: relación entre la curvaturas paralela y perpendicular,  $|\lambda_1|/\lambda_3$ , densidad,  $\rho(\mathbf{r}_c)$  Laplaciano de la densidad,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$ , densidad de energía cinética,  $G(\mathbf{r}_c)$ , densidad de energía potencial,  $V(\mathbf{r}_c)$ , densidad de energía total,  $H(\mathbf{r}_c)$ , y relación entre los dos componentes de energía  $|V(\mathbf{r}_c)|/G(\mathbf{r}_c)$ .

En los grafos moleculares (**Figura 2**) puede verse que en todos los complejos, los oxígenos correspondientes al enlace peptídico participan en enlaces de hidrógeno (EH), los cuales serían, de acuerdo con Siebert<sup>1</sup>, los sitios activos de la proteína. En el complejo fenol/poliprolina (**Fig 2.a**) se observa un EH de cuatro centros, en el que el O1', actúa como dador de H al O2 y como aceptor de H del C $\alpha$ 3, del C $\delta$ 2, y del C $\chi$ 2. En el complejo formado por el 1,2,3-bencenotriol (**Fig 2.d**) ocurren dos interacciones del tipo C-H/ $\pi$ , descritas en la literatura como débiles EH convencionales. También es interesante notar la ocurrencia de una interacción del tipo O...O en los complejos formados por el 1,2-bencenotriol y el 1,2,3-bencenotriol (ver **Fig 1.b** y **d**), mientras que en el complejo formado por el 1,3-bencenodiol, ocurre una del tipo H...H (ver **Fig 1.c**).

Claramente, la conformación  $\beta$ -extendida de la poliprolina facilita el acceso de los compuestos fenólicos posibilitando la ocurrencia de EH multicentrados y otras interacciones poco usuales que estabilizan a los aductos formados.



**Figura 2.** Grafos moleculares de los complejos: (a) fenol/poliprolina, (b) 1,2-benzenodiol/poliprolina, (c) 1,3-benzenodiol/poliprolina y (d) 1,2,3-benzenotriol/poliprolina. Los PCs, PC (3, -1) se indican con rojo, los de anillo PC (3,+1) en amarillo y los de caja PC (3, +3) en verde.

## CONCLUSIONES

En todos los casos los complejos se encuentran estabilizados mediante una extensa red de EH, superando en número los EH del tipo C-H...O.

El sitio activo de la proteína involucra tanto a los O peptídicos como a los átomos de C adyacentes, que participan en EH del tipo C-H...O.

En dos de los complejos estudiados, fenol/poliprolina y 1,2,3-benzenotriol/poliprolina el análisis QTAIM, revela la ocurrencia de una interacción poco usual de enlace de O...O, mientras que en el complejo formado por el 1,3-benzenodiol se observa una del tipo H...H, además de las interacciones más débiles del tipo C-H...O.

## REFERENCIAS

1. Siebert, K.J. (2006) *LWT* 39: 987–994.
2. Brás, N. F.; Gonçalves, R.; Mateus, N.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J.; De Freitas, V. (2010) *J. Agric. Food Chem.* 58: 10668–10676.
3. Simon, C.; Barathieu, K.; Laguerre, M.; Schmitter, J.-M.; Fouquet,

E.; Pianet, I.; Dufourc, E. J. (2003) *Biochemistry*. 42:10385-10395. **4.** Bader, R.F.W. (1990) *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Clarendon, Oxford. **5.** Gaussian 03, revision D.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004. **6.** AIMAll (Version 12.06.03), Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2012 ([aim.tkgristmill.com](http://aim.tkgristmill.com)).