

Rev. Colomb. Quím., 2008, 37(2):145-160

ESTUDIO TEÓRICO DE LA REACTIVIDAD DE LAS CONFORMACIONES Y CONFIGURACIONES DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 A TRAVÉS DE DESCRIPTORES MOLECULARES DE REACTIVIDAD UTILIZANDO LA TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT)

THEORETICAL STUDY OF THE REACTIVITY OF CONFORMATIONS AND CONFIGURATIONS OF OMEGA-3 FATTY ACIDS THROUGH DESCRIPTORS OF MOLECULAR REACTIVITY USING THE DENSITY FUNCTIONAL THEORY (DFT)

ESTUDO TEÓRICO DA REATIVIDADE DAS CONFORMAÇÕES E CONFIGURAÇÕES DOS ÁCIDOS GRASSOS OMEGA-3 ATRAVÉS DE DESCRITORES MOLECULARES DE REATIVIDADE UTILIZANDO A TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE (DFT)

Ricardo Vivas-Reyes¹, Jhon Zapata

Recibido: 13/04/08 – Aceptado: 19/08/08

RESUMEN

La reactividad y la estabilidad estructural de los ácidos omega-3, alfa-linolénico (ALA), estearidónico (SDA), eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), fueron estudiadas desde el punto de vista teórico haciendo uso de una serie de cálculos mecánico-cuánticos tipo DFT, usando la funcional B3LYP junto con la base de cálculo 6-31G.

A través de descriptores de la reactividad química, tales como el potencial electrostático molecular (MEP), la función de Fukui, la dureza global, la suavidad global y local, la energía de los orbitales

HOMO-LUMO, se estudiaron algunas propiedades moleculares de los ácidos grasos omega-3, lo cual permitió obtener información molecular valiosa acerca de los sitios reactivos y de la estabilidad estructural de este tipo de ácidos grasos.

Palabras clave: ácidos omega-3, descriptores de la reactividad química, cálculos DFT.

ABSTRACT

The reactivity and structural stability of omega-3, alpha-linolenic (ALA), stearidonic (SDA), eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA), was stu-

¹ Programa de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. rvivasr@unicartagena.edu.co

died from a theoretical point of view using a series of mechanical calculations DFT, using the functional B3LYP together with the calculating basis 6-31G.

Through descriptors such as chemical reactivity, molecular electrostatic potential (MEP), Fukui's function, the overall hardness, global softness and local energy of orbitals HOMO-LUMO, explored some molecular properties of the fatty omega-3 fatty acids, which yielded valuable information about reactive molecular sites and about structural stability of these fatty acids.

Key words: Omega-3 acid, Descriptors of chemical reactivity, DFT calculations.

RESUMO

A reatividade e estabilidade estrutural dos ácidos omega-3, alfa-linolénico (ALA), estearidónico (SDA), eicosapentaenoico (EPA) e docohehexaenoico (DHA), foi estudada desde o ponto de vista teórico fazendo uso de uma serie de cálculos mecânico-quânticos tipo DFT, usando a funcional B3LYP com a base de cálculo 6-31G.

Através de descritores da reatividade química tais como, o potencial eletrostático molecular (MEP), a função de Fukui, a dureza global, a suavidade global e local, energia dos orbitais HOMO-LUMO, se estudaram algumas propriedades moleculares dos ácidos grassos omega-3, que permitiu obter informação molecular referente dos sítios reativos e da estabilidade estrutural de este tipo de ácidos grassos.

Palavras-chave: ácidos omega-3, descritores da reatividade de química, cálculos DFT.

INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos tipo omega, y en especial los ácidos como el alfa-linolénico (ALA), el estearidónico (SDA), el eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), son moléculas que desempeñan un papel muy importante en muchos procesos biológicos, tanto desde el punto de vista químico como estructural. Los ácidos grasos insaturados pueden poseer isomería cis y trans. Los isómeros trans tienen efectos dañinos en la salud, mientras que los isómeros cis poseen un efecto benéfico; esto se debe a que los isómeros cis se mantienen más fluidos a temperatura ambiente y por tanto no interfieren con los sistemas enzimáticos y además no se acumulan en el torrente sanguíneo (1-2). En general los ácidos grasos omega-3 (figuras 1 y 2) son ácidos grasos poli-insaturados que se caracterizan por tener su primera instauración entre los átomos de carbono C-3 y C-4. Además de poseer las características de cualquier ácido graso, presentan otras características de flexibilidad propias de las instauraciones que ellos tienen.

En este artículo se hará un estudio teórico de las propiedades moleculares de los ácidos grasos omega-3, a través de descriptores de reactividad molecular, tales como el potencial electrostático molecular (MEP), la función de Fukui, la dureza global, la suavidad global y local, entre otros, que pueden brindar información valiosa acerca de los sitios reactivos y de la estabilidad estructural de este tipo de ácidos grasos.

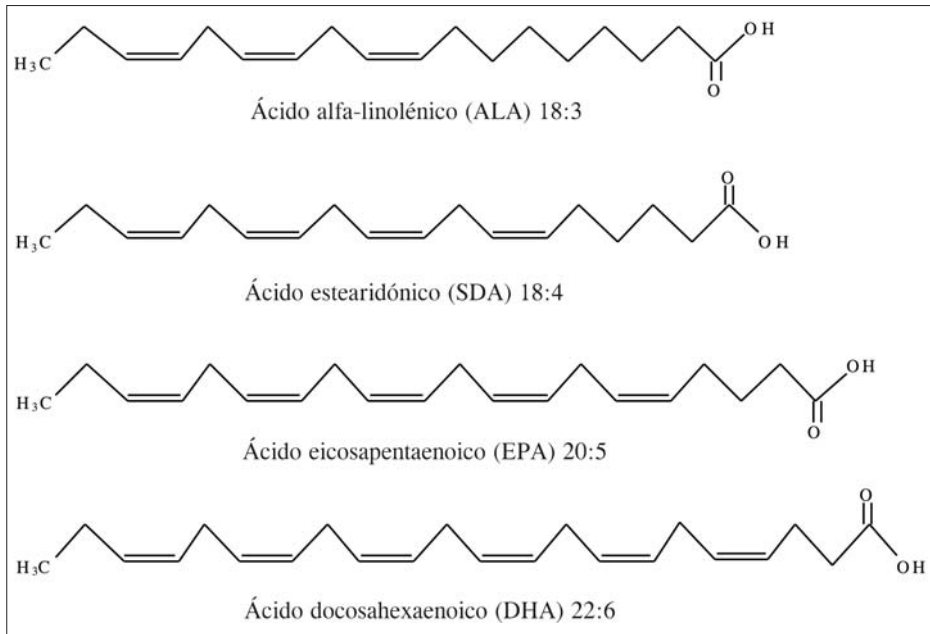


Figura 1. Ácidos grasos con isomería cis.

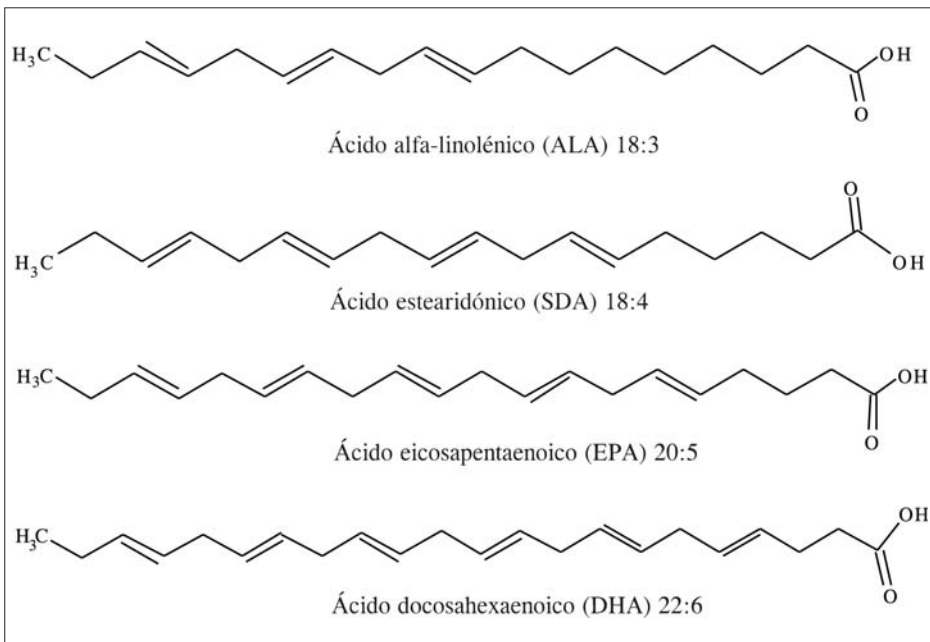


Figura 2. Ácidos grasos en isomería trans.

MÉTODOS COMPUTACIONALES

Los descriptores químicos de la reactividad, tales como dureza y suavidad, llamados descriptores globales de reactividad (GRD), han sido justificados teóricamente dentro del marco de la teoría del funcional de la densidad (DFT). Junto con estos descriptores globales están los descriptores de reactividad local (LRD), tales como la función de Fukui y la suavidad local, que han sido propuestos para racionalizar la reactividad de las moléculas (3).

En el presente documento solo colocaremos las ecuaciones relevantes usadas en este estudio. Una descripción más detallada de estas ecuaciones puede encontrarse en algunas de las bibliografías especializadas (4-6).

La dureza global es un descriptor de reactividad que nos permite determinar la resistencia a la redistribución de los electrones que posee una molécula.

$$\eta \approx \frac{(IP - EA)}{2} \quad [1]$$

donde IP y EA son la primera energía de ionización y la afinidad electrónica de las especies químicas, respectivamente.

La dureza también puede ser relacionada con la diferencia de energía (gap) entre el orbital más altamente ocupado y el más bajo desocupado; igualmente puede calcularse como:

$$\eta = \frac{1}{2} (\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}) \quad [2]$$

La función de Fukui está definida como:

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v = \left(\frac{\partial \mu}{\partial v(r)} \right)_N \quad [3]$$

La función de Fukui también se puede calcular mediante:

$$f_{k^+} = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad [4]$$

$$f_{k^-} = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad [5]$$

$$f_{k^0} = 1/2 [q_k(N+1) - q_k(N-1)] \quad [6]$$

Las ecuaciones (4), (5) y (6) son válidas para un ataque nucleofílico, un ataque electrofílico y un ataque radical, respectivamente; q_k se define como la población electrónica total de un átomo k en la molécula. La suavidad local S_k^+ , S_k^- y S_k^0 puede calcularse como:

$$S_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] S, \text{ para un} \\ \text{ataque nucleofílico} \quad [7]$$

$$S_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] S, \text{ para un} \\ \text{ataque electrofílico} \quad [8]$$

$$S_k^0 = \frac{1}{2} [q_k(N+1) - q_k(N-1)] S, \text{ para} \\ \text{un ataque radical} \quad [9]$$

El potencial electrostático molecular (MEP) está definido como la energía de interacción entre sistemas en los cuales se desprecian la polarizabilidad y los efectos de rearreglo nuclear con una carga puntual situada en una posición r

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr' \quad [10]$$

donde Z_A es la carga sobre el núcleo A, localizada a R_A , $\rho(r)$ es la densidad electrónica funcional de la molécula (5-7). El potencial electrostático molecular (MEP) es una herramienta usada en la interpretación de reactividad molecular de especies electrófilas. Un electrófilo tiende a ir a aquellas regiones en las que el potencial

$V(r)$ tenga los valores más negativos (mínimo local) (5-7).

Las moléculas escogidas aquí para la realización de este estudio son un grupo selecto de moléculas de la familia de los ácidos grasos poli-insaturados omega 3 previamente estudiadas por Viskolcs y colaboradores (8-9), más la molécula de ácido alfa-linolénico (ALA), (figuras 1 y 2). Además de los isómeros mostrados anteriormente, en el estudio de los ácidos grasos omega-3 se debe tener en cuenta la posibilidad de que estos pueden tomar diferentes conformaciones estructurales. Estas conformaciones se simulan a partir de las que forman los aminoácidos en los polipéptidos, como son la alfa hélice, hoja beta y su forma extendida. Para llevar estas conformaciones a los ácidos grasos omega-3, dividimos la molécula en subgrupos, como se muestra en la figura 3, donde n representa el número de subgrupos de tal forma que se genere un ácido graso omega-3 específico; por tanto, $n = 2, 3, 4$ y 5 para el ALA, SDA, EPA y DHA, respectivamente. Φ_i y Ψ_i representan ángulos diedros terminales e internos respectivamente. Ψ_i representa el ángulo diedro interno, adyacente a Φ_i . R es un grupo metil y Q es el carboxilo final (COOH).

Este grupo de moléculas fueron optimizadas a través del programa Gaussian

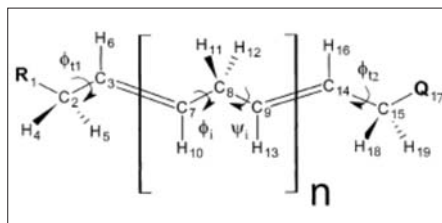


Figura 3. Subunidades para generar los ácidos grasos poli-insaturados.

98 (10), usando la funcional B3LYP (11-12) junto con la base de cálculo 6-31G (13). Después de la optimización de las geometrías moleculares se calcularon adicionalmente las frecuencias vibracionales con el objeto de conocer si las geometrías encontradas pertenecen a un estado de transición o no.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con base en la figura 4 se definieron los ángulos diedros para cada uno de los ácidos grasos, con el fin de generar las diferentes conformaciones de hoja beta, alfa hélice y extendida. En la figura 3 Φ_i Ψ_i representan ángulos diedros consecutivos entre el carbono metileno y los carbonos olefínicos adyacentes. La figura 4 muestra cómo se definen estos ángulos para el ácido docosahexaenoico (DHA) así como los ángulos diedros terminales. Estas conformaciones se hacen para reproducir la geometría adecuada de los ácidos grasos omega-3, tal y como se encuentran en

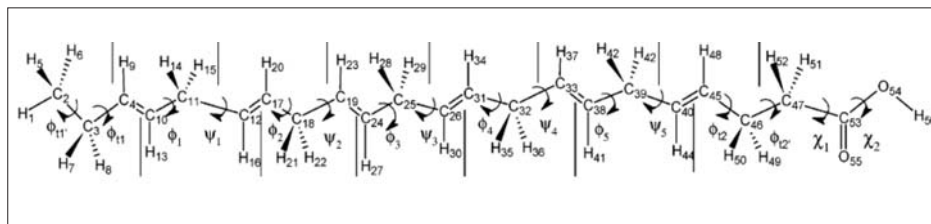


Figura 4. Ángulos diedros Φ_i y Ψ_i para el ácido docosahexaenoico (DHA), con $n=5$.

la naturaleza, ya que los ácidos grasos poli-insaturados no forman estructuras planas.

La información sobre los valores de los ángulos diedros fue extraída de los diagramas de Ramachandran (figura 5) realizados por Viscolz y colaboradores para cada uno de los ácidos grasos, en los

cuales se muestran los valores de los ángulos que presentan menor repulsión por efecto estérico, contribuyendo esto a una mayor estabilidad de las moléculas (9). Estos valores de ángulos diedros se compararon con los obtenidos de las moléculas optimizadas en este trabajo por medio de los diagramas de la figura 5. Nuestros resultados son bastante aproximados a los

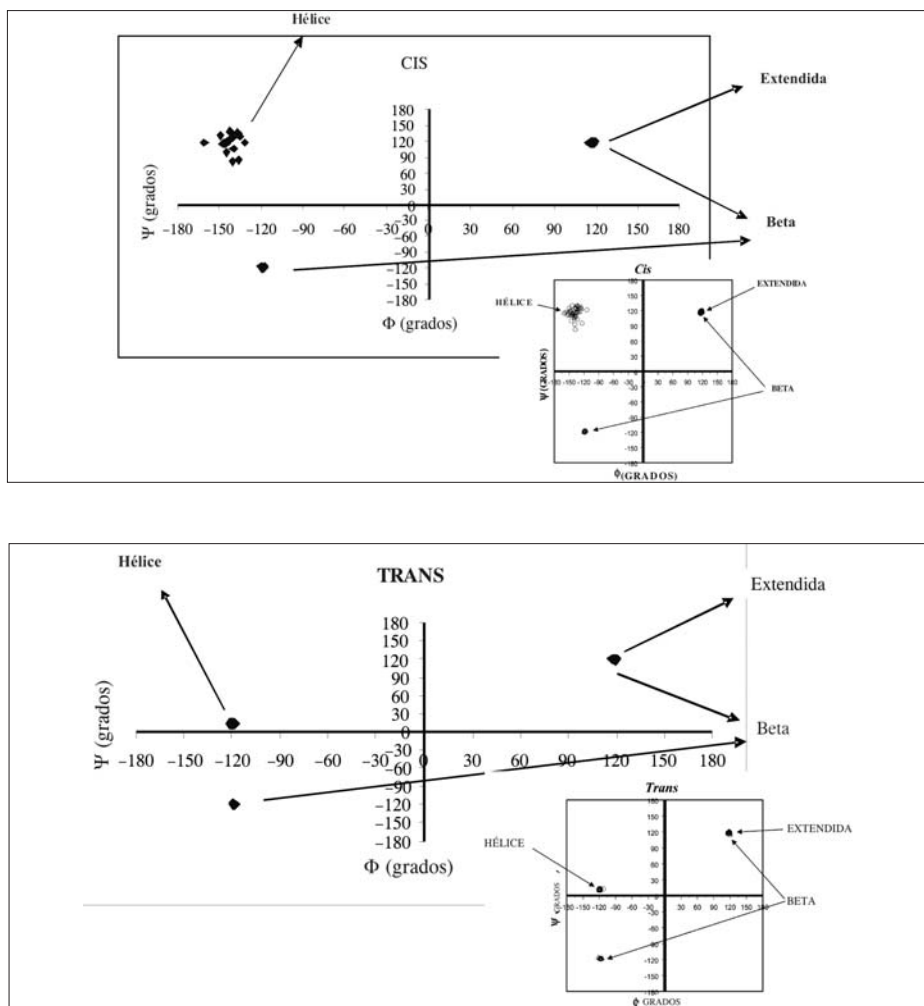


Figura 5. Diagramas de Ramachandran calculados a nivel B3LYP/6.31G para las configuraciones de los ácidos grasos ALA, SDA, EPA y DHA en su conformación cis (arriba) y su conformación trans (abajo). A su lado se muestran los resultados reportados por Viscolz y colaboradores.

reportados por Viscolz; además cabe destacar que nosotros utilizamos un conjunto de base de menor tamaño para la optimización de la geometría (6-31G) mientras que Viscolz utilizó una base de cálculo de mayor tamaño (6-31G++). Es importante especificar en este punto que la formación de las estructuras y el análisis de las mismas solo se ha realizado desde el punto de vista teórico, teniendo en cuenta consideraciones energéticas, y no basándose en datos experimentales explícitos.

Adicionalmente, estudios experimentales de espectroscopia de fotoelectrones de He^+ (14) mostraron que los ácidos grasos poli-insaturados presentan primeras energías de ionización cercanas entre sí, a pesar del aumento de las insaturaciones. Este resultado permite inferir que en los planos con los orbitales que contienen los dobles enlaces no presentan una gran repulsión entre ellos, lo cual es corroborado por los resultados experimentales y teóricos que demuestran que las energías de ionización de estas moléculas están muy cercanas entre sí (tabla 1), lo que demuestra que el aumento de las insaturaciones ocasiona poca repulsión entre los orbitales; esto se debe a que los orbitales se encuentran alejados los unos de otros en aproximadamente 100° , lo que corrobora la disponibilidad de estas moléculas para formar conformaciones fuera del plano (14). Por otro lado, y como era de esperarse, cada ácido graso en conformación trans es más estable que su conformero cis (tabla 2), ya que en los orbitales moleculares de la conformación trans existe menor repulsión por efecto estérico que en los orbitales con conformación cis.

Similarmente encontramos que en moléculas con igual número de átomos de

Tabla 1. Comparación entre la energía de ionización calculada y experimental de los isómeros cis de los ácidos grasos en configuración beta, obtenida a nivel B3LYP/6.31G.

Ácidos grasos	EI calculada (Kcal/mol)	EI experimental (Kcal/mol)
ALA	185,555	202,239
SDA	181,434	202,239
EPA	179,847	202,009
DHA	179,886	201,778

carbono, como es el caso de la ALA y el SDA, un incremento en el número de insaturaciones ocasionaba un aumento en la energía de la molécula y, por tanto, una disminución de su estabilidad. Esto es debido a que esta insaturación adicional permite que un orbital molecular que anteriormente se encontraba ocupado quede desocupado (figura 6, los orbitales HOMO se encuentran en las posiciones

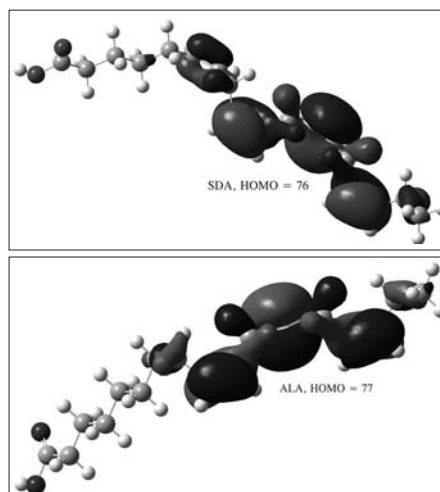


Figura 6. Orbitales moleculares y sus números, de los isómeros cis de los ácidos grasos ALA y SDA en su configuración beta.

77 y 76 para el ALA y el SDA, respectivamente); por consiguiente, hay un descenso en la energía de apareamiento global de la molécula, lo cual se refleja en un aumento de su energía.

En cuanto a las conformaciones de alfa hélice, hoja beta y extendida, podemos afirmar que la configuración más estable fue siempre la conformación molecular de hoja beta, ya que todos los ácidos grasos DHA, EPA, SDA y ALA, sin importar la configuración cis o trans, mostraron que su estructura más estable era la de conformación de hoja beta. La conformación menos estable para esta serie de ácidos grasos fue siempre la conformación de alfa hélice. Este comportamiento diferente entre estas dos conformaciones se debe principalmente a que en las conformaciones con hojas beta, los orbitales de las moléculas con más insaturaciones encuentran menor repulsión, mientras que en la conformación extendida y de alfa hélice esta repulsión es más pronunciada.

También encontramos que para estos ocho ácidos grasos, cuando estos tienen una misma conformación, ya sea beta, hélice o extendida (cuatro en configuración cis y cuatro en trans) existe una tendencia a incrementar el momento dipolar con el aumento de las insaturaciones en la cadena carbonada. Los momentos dipolar son 1,32, 1,42, 1,58 y 1,57 debye, para ALA, SDA, EPA y DHA, respectivamente. En configuración cis y conforma-

ción extendida, esta tendencia se mantiene en las tres conformaciones. Este comportamiento del momento dipolar muestra que hay un mayor carácter hidrofóbico con el aumento de las insaturaciones, ya que los orbitales moleculares se encuentran mayoritariamente situados sobre estas insaturaciones, y son más polarizables por presentar mayor carácter π . Las membranas celulares contienen una gran cantidad de ácidos poliinsaturados (como el DHA y el EPA) para formar la bicapa lipídica lo que además favorece la flexibilidad de las membranas debido a las insaturaciones presentes en estos ácidos grasos.

Es importante evaluar la energía relacionada con los procesos de isomerización, ya que la exposición al calentamiento o a la luz puede ocasionar la isomerización de la forma cis a la forma trans. Para hallar esta estabilidad, se calculó la entalpía obtenida para las diferentes con-

Tabla 2. Energía de ácidos grasos en configuración hoja beta y las diferencias de energía cis-trans y entre los cuatro ácidos grasos, obtenida a nivel B3LYP/6.31G.

Ácidos grasos	Energía (Kcal/mol)	Diferencia cis-trans (Kcal/mol)
ALA-cis-beta	-536002,969	
ALA-trans-beta	-536008,556	5,587
SDA-cis-beta	-535230,702	
SDA-trans-beta	-535237,047	6,346
EPA-cis-beta	-583784,748	
EPA-trans-beta	-583792,811	8,063
DHA-cis-beta	-632339,089	
DHA-trans-beta	-632348,705	9,616

figuraciones y conformaciones de cada uno de los ácidos grasos estudiado. En la tabla 3 se encuentran los valores de entalpía para el EPA.

La diferencia de entalpía, y demás propiedades termodinámicas, para el plegamiento y para la isomerización cis-trans de cualquier ácido graso poli-insaturado se pueden calcular mediante las siguientes fórmulas:

$$\Delta H_{trans-cis} = H_{cis} - H_{trans}$$

$$\Delta S_{trans-cis} = S_{cis} - S_{trans}$$

$$\Delta G_{trans-cis} = \Delta H_{trans-cis} - T\Delta S_{trans-cis}$$

$$\Delta H_{plegamiento} = H_{hélice} - H_{extendida}$$

$$\Delta S_{plegamiento} = S_{hélice} - S_{extendida}$$

$$\Delta G_{plegamiento} = \Delta H_{plegamiento} - T\Delta S_{plegamiento}$$

Se puede notar que la energía necesaria para el plegamiento de una conformación a otra es mucho menor que para una isomerización cis-trans. Esto es debido a que los cambios conformacionales involucran solamente orbitales en enlaces sencillos, los cuales giran con mayor facilidad y se minimiza el gasto energético para que una conformación cambie a otra.

Para un cambio en la configuración cis a trans este gasto energético es mayor, ya que involucra orbitales situados sobre las insaturaciones los cuales giran con más dificultad, y por tanto el gasto energético se ve incrementado.

En la tabla 4 se muestran los valores de la dureza, suavidad y electronegatividad para cada uno de los ácidos grasos estudiados. En general podemos notar que no hay una tendencia marcada a través de cada una de las conformaciones y configuraciones. En la molécula de DHA (tabla 5) podemos notar que la dureza no cambia significativamente entre una conformación y otra, a excepción de lo que ocurre para la conformación de hélice con isomería trans, en la cual hay un descenso notable de la dureza; este comportamiento posiblemente es debido en mayor parte a las diferencias en la estructura tridimensional entre las formas de hélice-cis y hélice-trans. La forma cis es más compacta que la trans, y por tanto posee una mayor dureza, ya que sus orbitales moleculares también toman esta disposición.

A través de los resultados obtenidos de la función de Fukui se puede afirmar que los átomos con mayores valores de fun-

Tabla 3. Entalpías de isomerización en eV para las conformaciones y configuraciones del ácido eicosapentaenoico, EPA, obtenidas a nivel B3LYP/6.31G.

Ácidos grasos	H (Kcal/mol)	ΔH trans-cis (Kcal/mol)	ΔH plegamiento (Kcal/mol)
EPA-cis-beta	-583478,5169		
EPA-trans-beta	-583487,1521	8,635	
EPA-cis-extend	-583478,4818		
EPA-trans-extend	-583487,2073	8,726	
EPA-cis-helix	-583478,5860		
EPA-trans-helix	-583485,1792	6,593	2,028

Tabla 4. Índices de reactividad global, dureza, suavidad y electronegatividad, para ALA, SDA, EPA y DHA en las conformaciones hoja-beta, alfa-hélice y extendida, todas cis y trans, obtenidas a nivel B3LYP/6.31G.

Ácidos grasos	Dureza (Kcal/mol)	Suavidad (Kcal/mol)	Electronegatividad (Kcal/mol)
ALA-cis-beta	65,163	8,161	116,372
ALA-trans-beta	48,362	10,996	133,069
SDA-cis-beta	52,064	10,214	131,234
SDA-trans-beta	75,213	7,070	103,344
EPA-cis-beta	75,002	7,090	101,929
EPA-trans-beta	75,163	7,075	100,596
DHA-cis-beta	73,283	7,257	101,236
DHA-trans-beta	75,046	7,086	98,639
ALA-cis-extend	74,835	7,106	104,893
ALA-trans-extend	55,105	9,650	125,240
SDA-cis-extend	74,455	7,142	102,211
SDA-trans-extend	47,459	11,205	130,334
EPA-cis-extend	74,569	7,131	99,184
EPA-trans-extend	44,324	11,997	130,348
DHA-cis-extend	74,273	7,160	96,826
DHA-trans-extend	74,564	7,132	97,847
ALA-cis-helix	75,709	7,024	109,846
ALA-trans-helix	72,252	7,360	108,884
SDA-cis-helix	72,588	7,326	108,845
SDA-trans-helix	71,258	7,463	107,750
EPA-cis-helix	73,099	7,275	106,748
EPA-trans-helix	69,683	7,631	105,794
DHA-cis-helix	73,547	7,231	106,340
DHA-trans-helix	55,980	9,499	118,117

ción de Fukui para un ataque electrofílico son los más cercanos al metilo terminal. Estos resultados están en línea con los cálculos obtenidos para los orbitales

HOMO de la estructura electrónica de valencia (figura 7), que también se encuentran cerca del metilo terminal de la molécula. Estos orbitales son los respon-

Tabla 5. Dureza global para el DHA en todas sus configuraciones y conformaciones. Ácidos grasos-dureza, obtenida a nivel B3LYP/6.31G.

Ácidos grasos	Dureza (Kcal/mol)
DHA-cis-beta	73,28
DHA-trans-beta	75,05
DHA-cis-extend	74,27
DHA-trans-extend	74,56
DHA-cis-helix	73,55
DHA-trans-helix	55,98

sables del mayor aporte a la densidad electrónica, y teniendo en cuenta su tamaño y geometría, estos permiten que la densidad electrónica de un átomo se deforme o no. En la tabla 6 podemos comparar la función de Fukui sobre el carbono 3 (cerca del metilo terminal) y el carbono 10 (lejos del metilo terminal), lo cual evi-

dencia la mayor reactividad que poseen los átomos cerca del metilo terminal; esta tendencia se mantiene en todas las moléculas objeto de este estudio.

El uso del MEP permite identificar pares electrónicos no compartidos y la reactividad en los enlaces de los carbonos olefínicos, que son los sitios preferidos para un posible ataque del tipo electrofílico, ya que en ellos el potencial es negativo. Las zonas en negro son aquellas con los potenciales negativos, y por tanto susceptibles a ataques electrofílicos, mientras que las zonas grises poseen potenciales positivos, y por consiguiente son susceptibles a ataques nucleofílicos. La figura 8 muestra que un aumento de las insaturaciones proporciona más sitios reactivos para que se dé un ataque de tipo electrofílico; por tanto es lógico pensar que las moléculas con más insaturaciones son más reactivas

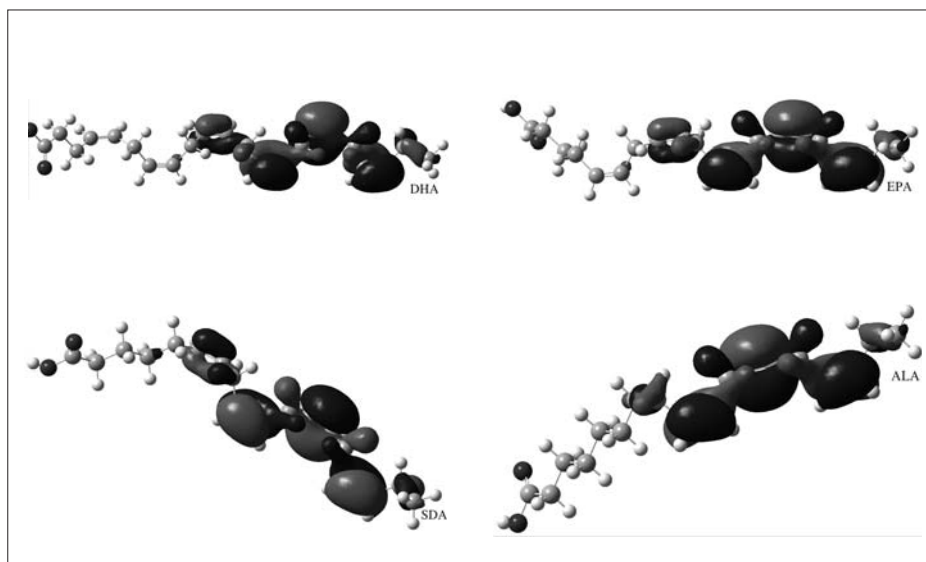


Figura 7. Orbitales HOMO de los ácidos grasos DHA, EPA, SDA y ALA, respectivamente, obtenidos a nivel B3LYP/6.31G.

Tabla 6. Función de Fukui para un ataque por radicales y electrofílico de la conformación hélice de los ácidos ALA, SDA, EPA y DHA, obtenida a nivel B3LYP/6.31G.

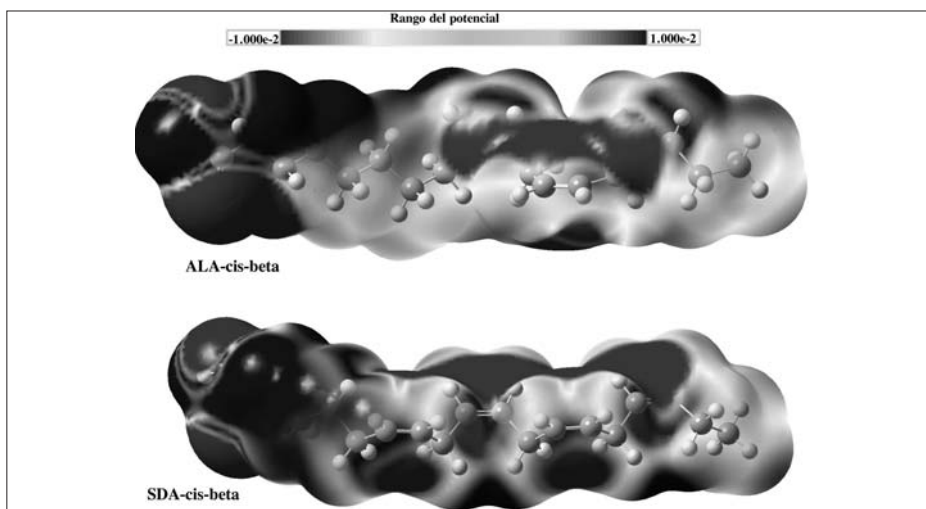
Ácidos grasos	C-3 radicales (u.a.)	C-3 electrofílico (u.a.)	C-10 radicales (u.a.)	C-10 electrofílico (u.a.)
ALA-cis-helix	0,0295	0,0270	0,02900	0,0190
ALA-trans-helix	0,0305	0,0310	0,02500	0,0030
SDA-cis-helix	0,0285	0,0320	0,01350	0,0070
SDA-trans-helix	0,0290	0,0310	0,00650	0,0080
EPA-cis-helix	0,0175	0,0250	0,01450	0,0220
EPA-trans-helix	0,0240	0,0270	0,00600	0,0080
DHA-cis-helix	0,0035	0,0240	0,00750	0,0060
DHA-trans-helix	0,0900	0,1610	0,01400	0,0070

que aquellas que poseen menos insaturaciones.

En los MEP se observa claramente que los sitios para ataque electrofílico se encuentran en las zonas perpendiculares a los dobles enlaces de los carbonos olefínicos, de igual manera a la forma de los orbitales π situados sobre los carbonos ole-

fínicos. También se observa un fuerte potencial negativo situado sobre los átomos de oxígeno, debido a los pares electrónicos no compartidos que poseen los oxígenos carboxílicos.

En la figura 9 se presentan cortes de moléculas para las zonas con potenciales negativos. Las zonas susceptibles a ata-

**Figura 8.** Ácidos grasos ALA y SDA, en la configuración hoja beta.

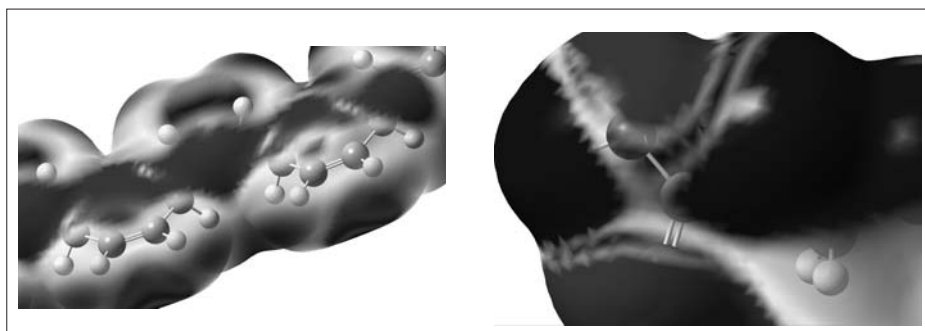


Figura 9. Derecha, corte sobre carbonos olefínicos; izquierda, corte sobre carboxilo termina, obtenidos a nivel B3LYP/6.31G.

ques nucleofílicos, donde el potencial es más positivo, están situadas sobre los carbonos metílenos y se incrementan con el aumento del número de metílenos en la molécula. En todos los conformeros cis de la conformación de hoja beta podemos ver que hay una zona muy amplia en la cual el potencial es negativo, que favorece fuertemente un ataque electrofílico; además, el aumento de las insaturaciones ocasiona un aumento de la zona con potencial negativo, haciendo que las moléculas más insaturadas sean más reactivas. Teniendo en cuenta que el comportamiento descrito no se encuentra en las demás conformaciones y configuraciones, podemos afirmar que la configuración beta-cis es la más reactiva para ataques electrofílicos. En la conformación de hélice podemos notar que la zona con potencial negativo se encuentra bastante impedida por efecto estérico, ya que los carbonos metílenos impiden que se pueda realizar un ataque sobre estos sitios con potencial negativo en la molécula.

En la conformación extendida podemos notar que las zonas con potenciales negativos se encuentran bastante dispersas, y por tanto no existe preferencia para

un ataque electrofílico en sitio específico dentro de la molécula.

En cuanto a las configuraciones trans, podemos observar que existe la combinación de los dos fenómenos anteriormente mencionados en la configuración hélice y extendida. Por una parte, se ve que las zonas para ataques electrofílicos se encuentran dispersas a través de todas las moléculas que poseen configuración trans, y por otra, podemos notar que estas zonas se encuentran impedidas por efectos estéricos por los demás átomos de la molécula; por consiguiente estas moléculas con configuración trans son potencialmente menos reactivas si se comparan con las que poseen configuración cis.

La tabla 7 señala que hay un descenso en la energía de ionización con el aumento de las insaturaciones. Este comportamiento se mantiene para cada una de las insaturaciones, lo cual es un reflejo de una mayor reactividad en las moléculas más insaturadas, debido a que se necesita menor energía para arrancar los electrones de los orbitales de valencia. Este mismo comportamiento lo observamos de igual manera en lo relativo a la suavidad, ya que muestra los mayores valores de

Tabla 7. Energías de ionización y suavidad para todos los ácidos grasos ALA, SDA, EPA y DHA, en todas las conformaciones y configuraciones, obtenidas a nivel B3LYP/6.31G.

Ácidos grasos	EI (Kcal/mol)	Suavidad (Kcal/mol)
ALA-cis-beta	222,069	8,161
ALA-trans-beta	299,212	10,996
SDA-cis-beta	277,940	10,214
SDA-trans-beta	192,394	7,070
EPA-cis-beta	192,937	7,090
EPA-trans-beta	192,522	7,075
DHA-cis-beta	197,463	7,257
DHA-trans-beta	192,824	7,086
ALA-cis-extend	193,368	7,106
ALA-trans-extend	262,599	9,650
SDA-cis-extend	194,355	7,142
SDA-trans-extend	304,909	11,205
EPA-cis-extend	194,057	7,131
EPA-trans-extend	326,470	11,997
DHA-cis-extend	194,829	7,160
DHA-trans-extend	194,069	7,132
ALA-cis-helix	191,135	7,024
ALA-trans-helix	200,280	7,360
SDA-cis-helix	199,352	7,326
SDA-trans-helix	203,074	7,463
EPA-cis-helix	197,960	7,275
EPA-trans-helix	207,663	7,631
DHA-cis-helix	196,754	7,231
DHA-trans-helix	258,494	9,499

suavidad para los átomos con más insaturaciones; la tendencia se mantiene a través de todas las configuraciones.

CONCLUSIONES

Los ácidos grasos poli-insaturados omega-3 estudiados en este trabajo y estructu-

ras semejantes no forman estructuras planas, sino que generan una variedad de isómeros conformacionales, los cuales, según los ángulos diedros internos que tomen, son rotulados como alfa hélice, hoja beta y extendida, y además presentan diferente estabilidad, reactividad y selectividad en sus sitios reactivos.

Las estructuras obtenidas en este estudio representan sistemas que se aproximan a los resultados experimentales, y por tanto sirven de base para estudios posteriores relacionados con la reactividad y las interacciones con sistemas proteínicos.

La conformación más estable en las condiciones de cálculo en que se realizó este trabajo corresponde a hoja beta, pero modificando las variables de estado (presión y temperatura) también cambian los parámetros fisicoquímicos, y por consiguiente las moléculas pueden tomar una conformación u otra.

En cuanto a la reactividad, claramente se pudo notar que la reactividad de los ácidos grasos poli-insaturados omega-3 cambia conforme ellos toman una configuración espacial.

Por otra parte, teniendo en cuenta los descriptores de reactividad global, hallamos que los confórmeros cis son más reactivos que los trans, y que además la conformación hoja beta es más reactiva que las demás configuraciones; por tanto las moléculas que cumplan con la condición cis-beta son las más reactivas. Todas estas conclusiones son reafirmadas por los cálculos del potencial electrostático molecular (MEP), que para estas moléculas de tamaño considerable es el más apropiado; además muestra que las zonas de mayor reactividad para interacciones de tipo electrofílico se encuentran perpendiculares a los dobles enlaces en los carbonos olefínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grossfield, A.; Feller, S. E., and Pitman, M. C. Contribution of Omega-3 Fatty Acids to the Thermodynamics of Membrane Protein Solvation *J. Phys. Chem. B.* 2006. **110** (18): 8907-8909.
2. Sahin, N.; Akoh, C. C., and Karaali, A. Human Milk Fat Substitutes Containing Omega-3 Fatty Acids *J. Agric. Food Chem.* 2006. **54** (10): 3717-3722.
3. Parr, R. G.; Yang, W. Density Functional Theory of Atoms and Molecules. New York: Oxford University Press and Clarendon Press. 1989.
4. Foresman, J. B., and Frish, A. E. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, 2nd ed. Gaussian Inc. 1996. pp. 39-49.
5. Cuevas, G.; Cortés, F. Introducción a la química computacional. México: Fondo de Cultura Económica. 2003. pp. 124-133.
6. Geerlings, P.; De Proft, F., and Langenaeker, W. Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* 2003. **103** (5): 1793-1874.
7. Levine, I. N. Química Cuántica. Prentice Hall. 2001. pp. 303, 467-601.
8. Vizkolcs, B.; Law, J. Flexibility of polyunsaturate fatty acid chain. *J. Physical. Chem. A.* 2005. **109**: 520.
9. Vizkolcs, B.; Law J. Folded and unfolded conformations of the omega 3

- polyunsaturated fatty acid family. *J. Physical. Chem. A.* 2006. **110**: 6100.
10. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R. *et al.* Gaussian 98; Revision A7: Pittsburgh, PA: Gaussian Inc. 1998.
 11. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993. **98**: 5648.
 12. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.* 1998, **37**: 785-789.
 13. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. New York: Wiley. 1986.
 14. Katsumata, S. A. HEI Photoelectron spectroscopy study of polyunsaturated fatty acids. *Journal of electron spectroscopy and related phenomena*. 2005. **142**: 265-269.