



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

TESIS DE MAESTRÍA

**ESTUDIO IN-SILICO ORIENTADO AL ANÁLISIS DE INTERACCIONES
MOLECULARES ENTRE ALÉRGENOS DE FRAGANCIA Y
RECEPTORES OLFATIVOS OR5AN1 Y OR1A1**

**Para obtener el grado de
Maestra en química**

PRESENTA

Karen Canseco Sandoval

Director

Luis Humberto Mendoza Huizar

Comité tutorial

Dra. Maricruz Sánchez Zavala

Dr. Giaan Arturo Álvarez Romero

Dra. María Elena Páez Hernández

Mineral de la Reforma, Hidalgo., México, mayo 2026



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área Académica de Química

Número de control: ICBI-AAQ/442/2026
Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar
Presente

El Comité Tutorial de la **Tesis de Maestría** titulada "**Estudio in-silico orientado al análisis de interacciones moleculares entre alérgenos de fragancia y receptores olfativos OR5AN1 y OR1A1**", realizada por la sustentante **Karen Canseco Sandoval** con número de cuenta **390585** perteneciente al programa de **Maestría en Química**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

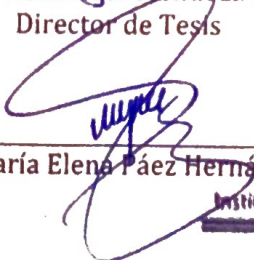
Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"
Mineral de la Reforma, Hidalgo, a 6 de abril de 2026.

El Comité Tutorial


Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar
Director de Tesis


Dr. Gian Arturo Álvarez Romero


Dra. María Elena Pérez Hernández


Dra. Maricruz Sánchez Zavala


Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área Académica de Química

"Amor, Orden y Progreso"



Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo
Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo
México C.P. 42184
Teléfono: 52 (771) 71 26 00 Ext: 40085, 40087
aaq_icbi@uaeh.edu.mx

uaeh.edu.mx



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área Académica de Química

OFICIO DE INCORPORACIÓN AL REPOSITORIO DE TESIS

Número de control: ICBI-AAQ/443/2026

Mtro. Jorge E. Peña Zepeda
Director de Bibliotecas y Centro de Información
Presente.

Por medio del presente hago constar que la tesis en formato digital titulada "Estudio in-silico orientado al análisis de interacciones moleculares entre alérgenos de fragancia y receptores olfativos OR5AN1 y OR1A1", que presenta Karen Canseco Sandoval con número de cuenta 390585, es la versión final validada por el comité tutorial y cumple con el oficio de autorización de impresión, por lo que solicito su integración en el repositorio institucional de tesis.

ATENTAMENTE
"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"
Mineral de la Reforma, Hidalgo a 6 de abril de 2026.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Dr. Salvador Pérez Estrada
Coordinador de la Maestría en Química



Karen Canseco Sandoval
Autora de la Tesis

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área Académica de Química

Amor, Orden y Progreso



Ciudad del Conocimiento y el Desarrollo Humano
Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo
México, C.P. 42184
Teléfono: 52-1995-14-10-10-10 / 52-1995-14-10-10-10
444-1412 / 444-1413

uaeh.edu.mx

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de posgrado en la Maestría en Química. De igual forma, extendiendo mi agradecimiento a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca otorgada, la cual fue fundamental para el cumplimiento de este objetivo.

Mi más sincero agradecimiento al doctor Luis Humberto Mendoza Huizar, por guiarme durante esta estancia y por compartir conmigo todos sus conocimientos para hacer posible la realización de este trabajo, le agradezco su infinita paciencia para explicarme cada detalle y por abrirme las puertas del laboratorio tres. Recuerdo que, al llegar, dije que no era química; hoy, gracias a todos los conocimientos que me compartió, puedo decir con orgullo que lo soy.

Agradezco profundamente a los integrantes de mi comité tutorial: a la Dra. Maricruz Sánchez Zavala, al Dr. Giaan Arturo Álvarez Romero y a la Dra. María Elena Páez Hernández, por sus valiosas aportaciones al proyecto y por el tiempo dedicado a la revisión de mis avances cada semestre.

Con amor, agradezco a mi familia, quienes siempre me han impulsado a perseguir mis sueños. A mi madre, María Rubi Sandoval López, por todo su apoyo incondicional para hacer realidad este sueño, por acompañarme e impulsarme incluso en los momentos donde sentía que no podía más. A mi padre, Cesar Canseco Huerta, por enseñarme la constancia en el trabajo, la disciplina y forjarme para ser una mujer de bien, y mostrarme que con disciplina puedo llegar hasta donde me lo proponga. A mi hermana, María de los Ángeles Canseco Sandoval, por escucharme repasar mis presentaciones incansablemente y por su apoyo incondicional durante todo este tiempo. Un agradecimiento especial a mi esposo, Felipe Orozco Granados, por ser mi guía y soporte durante estos dos años, por recordarme constantemente mi capacidad y por impulsarme a crecer profesionalmente. A mi pequeña hija, Ailany Alejandra Orozco Canseco, quien, aunque no estuvo presente durante todo el proceso, pero llegó en el momento perfecto para darme la fuerza y motivación final para superarme, para que el día de mañana se sienta orgullosa de su madre; su

llegada también me enseñó a ser más eficiente, quien a pesar de los desvelos y el sobre esfuerzo para terminar este proceso, me siento orgullosa de que formes parte de este momento.

Finalmente, agradezco a mis compañeros y amigos del laboratorio tres: a Isa, por su apoyo y por escucharme durante el desafío de la química teórica; a Yilma, por hacer divertido el día a día en el laboratorio, a Wendito por compartirme sus conocimientos y resolverme algunas dudas por mensaje. Así como a todos los compañeros de licenciatura del laboratorio 3.

Resumen

Las alergias inducidas por AF representan un problema en el contexto de dermatitis alérgica y sensibilidad química múltiple. En este trabajo se realizó un estudio in silico orientado al análisis de las interacciones moleculares entre diversos alérgenos de fragancia y los receptores olfativos humanos OR5AN1 y OR1A1, con el objetivo de comprender su posible papel en la activación de respuestas biológicas asociadas a procesos alérgicos.

Inicialmente, se evaluaron las propiedades fisicoquímicas de los compuestos mediante la Regla de Cinco de Lipinski y predicciones ADMET, determinando su perfil de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad. Posteriormente, se llevaron a cabo estudios de acoplamiento molecular para identificar afinidades de unión y residuos clave en el sitio activo de los receptores. Los complejos más representativos fueron sometidos a simulaciones de dinámica molecular para analizar su estabilidad conformacional a lo largo del tiempo.

Adicionalmente, se realizó un estudio de reactividad electrónica empleando teoría del funcional de la densidad (DFT) al nivel ω B97XD/6-311++G(2d,2p), evaluando descriptores globales y locales de reactividad, funciones de Fukui, orbitales moleculares de frontera (HOMO–LUMO) y mapas de potencial electrostático, con especial énfasis en el linalol y sus hidroperóxidos.

Los resultados sugieren que ciertos alérgenos presentan interacciones estables y energéticamente favorables con los receptores olfativos estudiados, además de mostrar sitios reactivos que podrían facilitar procesos de oxidación y formación de especies sensibilizantes. Este estudio aporta evidencia teórica que contribuye a la comprensión molecular de la posible relación entre alérgenos de fragancia y mecanismos asociados a respuestas alérgicas, proporcionando bases para futuras investigaciones experimentales.

Abstract

Fragrance-induced allergies represent an increasing in the context of allergic dermatitis and multiple chemical sensitivity. In this work, an *in silico* study was conducted to analyze the molecular interactions between selected fragrance allergens and the human olfactory receptors OR5AN1 and OR1A1, aiming to understand their potential role in triggering biological responses associated with allergic processes.

Initially, physicochemical properties were evaluated using Lipinski's Rule of Five and ADMET predictions to determine absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity profiles. Molecular docking studies were subsequently performed to identify binding affinities and key residues within the receptor binding sites. The most representative complexes were further subjected to molecular dynamics simulations to assess their conformational stability over time.

Additionally, an electronic reactivity study was carried out using Density Functional Theory (DFT) at the ω B97XD/6-311++G(2d,2p) level. Global and local reactivity descriptors, Fukui functions, frontier molecular orbitals (HOMO–LUMO), and electrostatic potential maps were analyzed, with special emphasis on linalool and its hydroperoxides.

The results indicate that certain fragrance allergens exhibit stable and energetically favorable interactions with the studied olfactory receptors, along with reactive sites that may facilitate oxidation processes and the formation of sensitizing species. This study provides theoretical evidence contributing to the molecular understanding of the potential relationship between fragrance allergens and mechanisms associated with allergic responses, offering a foundation for future experimental research.

Índice de contenido

Índice de figuras	1
Índice de tablas	5
1. CAPÍTULO 1: Antecedentes.....	6
1.1 Alergias	6
1.1.1 Clasificación de hipersensibilidad las reacciones alérgicas.....	7
1.2 Tipos de alergias.....	9
1.2.1 Alergias respiratorias	9
1.2.2 Alergias alimentarias	11
1.2.3 Dermatitis alérgica.....	12
1.3 Tipos de alérgenos.....	14
1.3.1 Alérgenos alimentarios	14
1.3.2 Alérgenos a medicamentos	16
1.3.3 Alérgenos de fragancia e hidroperóxidos.	16
1.4 Relación de los alérgenos de fragancia con la sensibilidad química múltiple.	17
1.4.1 Sensibilidad química múltiple.....	18
1.5 Receptores olfativos OR5AN1 y OR1A1	18
1.5.1 Homología de proteínas	19
1.5.2 Tipos de homología.....	20
1.6 Justificación.....	20
1.7 Hipótesis.....	21
1.8 Objetivos	21
1.8.2 Objetivos específicos	21
2 CAPÍTULO 2: Fundamentos teóricos	23
2.1 Reglas de Lipinski y propiedades ADMET	23
2.2 Modelado molecular.....	24
2.3 La ecuación de Schrödinger	25
2.3.1 Métodos <i>ab initio</i>	26
2.4 Método Hartree - Fock.....	27
2.5 Funciones de base.....	30
2.6 Métodos semiempíricos.....	32
2.7 Teoría del funcional de la densidad.....	32
2.7.1 Parámetros de reactividad	36

2.8	Acoplamiento molecular	38
2.9	Dinámica molecular	40
3	CAPÍTULO 3: Metodología	42
4	CAPÍTULO 4: Resultados: Reglas de cinco de Lipinski y propiedades ADMET	44
4.1	Regla de 5 de Lipinski (Propiedades fisicoquímicas)	45
4.2	Propiedades ADMET	47
5	CAPÍTULO 5: Resultados	59
5.1	Acoplamiento molecular de los alérgenos de fragancia con los receptores olfativos.	59
5.2	Homología	67
5.2.1	Acoplamiento molecular de AF con los homólogos	68
5.3	Simulación de dinámica molecular	72
6	CAPÍTULO 6: Resultados: Reactividad del linalol y sus hidroperóxidos.	82
6.1	Descriptores globales de reactividad.	82
6.2	Descriptores locales de reactividad utilizando el análisis poblacional de Hirshfeld.	84
6.2.1	Descriptores locales de reactividad mediante diferencias de densidades.	108
6.3	Orbitales moleculares de frontera HOMO-LUMO	111
6.4	Mapas de potencial electrostático.	113
7	CAPÍTULO 7: Resultados: Reactividad de los alérgenos de fragancia.	118
7.1	Descriptores globales de reactividad.	118
7.2	Descriptores locales de reactividad	120
7.2.1	Descriptores locales de reactividad mediante diferencias de densidades.	165
7.3	Orbitales moleculares de frontera	170
7.4	Mapas de potencial electrostático	173
8	CAPÍTULO 8: Conclusiones generales	177
9	CAPÍTULO 9 Perspectivas	180
10	BIBLIOGRAFÍA	181
11	ANEXOS	190

Índice de figuras

Figura 1.1 Mecanismo de la alergia. IgE: inmunoglobina E; Th2: células T de tipo 2; B: linfocitos B; CPA: célula presentadora de antígeno, tomada de Figura 1 de [9]	7
Figura 2.1 Metodología de acoplamiento molecular, tomada de Figura 1 de [119]	39
Figura 4.1 Predicción in silico de las propiedades ADMET absorción de CoCa-2. ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 4.2 Predicción in silico de las propiedades ADMET absorción de F20%.	49
Figura 4.3 Predicción in silico de las propiedades ADMET distribución de VD.	50
Figura 4.4 Predicción in silico de las propiedades ADMET distribución de Fu.	51
Figura 4.5 Predicción in silico de las propiedades ADMET excreción de CL.	54
Figura 4.6 Predicción in silico de las propiedades ADMET excreción de $T_{1/2}$	54
Figura 4.7 Predicción in silico de las propiedades ADMET toxicidad de AMES.	56
Figura 4.8 Predicción in silico de las propiedades ADMET toxicidad de carcinogeno.	56
Figura 4.9 Predicción in silico de las propiedades ADMET toxicidad de irritación de ojos.	57
Figura 4.10 Predicción in silico de las propiedades ADMET toxicidad de irritación de toxicidad respiratoria.	57
Figura 5.1 Resultados de docking con el receptor olfativo OR5AN1, el color verde representa la molécula con la energía de unión más negativa, el negro las moléculas que interactúan con el sitio de unión del receptor y el rojo las moléculas que no interactúan con el sitio de unión.	61
Figura 5.2 a) sitio de unión de unión del receptor olfativo OR5AN1 y b) mapeo 2D de las interacciones receptor-ligando para lyral.	62
Figura 5.3 Resultados de docking con el receptor olfativo OR1A1 el color verde representa la molécula con la energía de unión más negativa que si interactúa con el sitio de unión, el negro las moléculas que interactúan con el sitio de unión del receptor y el rojo las moléculas que no interactúan con el sitio de unión.	64
Figura 5.4 a) sitio de unión de unión del receptor olfativo OR1A1 y b) mapeo 2D de las interacciones receptor-ligando para farnesol.	65
Figura 5.5 Resultados de docking con el receptor histamina H2, el negro representa las moléculas que se unen e interactúan con el sitio de unión, el verde la que muestra la unión más favorable y el resto de las moléculas aquellas que no interactúan con el sitio de unión.	69
Figura 5.6 a) sitio de unión de unión del receptor histamina H2 y b) mapeo 2D de las interacciones receptor-ligando para geraniol.	70
Figura 5.7 RMSD del complejo linalol con el receptor olfativo OR1A1 durante 100 ns.	72
Figura 5.8 RMSD del complejo 6-hidroperoxi-2,6-dimetilocta-2,7-dien-1-ol con el receptor olfativo OR1A1 durante 100 ns.	73
Figura 5.9 RMSD del complejo 7-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,5-dien-3-ol con el receptor olfativo OR1A1 durante 100 ns.	74
Figura 5.10 RMSD del complejo 7-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,5-dien-3-ol con el receptor histamina H2 durante 100 ns.	75
Figura 5.11 RMSD del complejo geraniol con el receptor olfativo OR1A1 durante 100 ns.	76
Figura 5.12 RMSD del complejo linalol con el receptor olfativo OR5AN1 durante 300 ns.	77
Figura 5.13 RMSD del complejo linalol con el receptor olfativo OR5AN1 durante 21 ns.	78
Figura 5.14 RMSD del complejo citronelol con el receptor olfativo OR5AN1 durante 100 ns.	79
Figura 5.15 RMSD del complejo lyral con el receptor olfativo OR5AN1 durante 100 ns.	80

Figura 5.16 RMSD del complejo geraniol con el receptor histamina H2 durante 100 ns.....	81
Figura 6.1 Estructura de linalol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	85
Figura 6.2 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de linalol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando la población Hirshfeld.	86
Figura 6.3 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de linalol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando la población Hirshfeld.	86
Figura 6.4 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de linalol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando la población Hirshfeld. .	87
Figura 6.5 Estructura de 2,2,6-Trimetil-6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	88
Figura 6.6 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,2,6-Trimetil 6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	89
Figura 6.7 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,2,6-Trimetil 6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	89
Figura 6.8 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 2,2,6-Trimetil 6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	90
Figura 6.9 Estructura de 2,2,6-Trimetil-6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	90
Figura 6.10 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2-(5-metil-5-viniltetrahidrofuran-2 il) propan-2-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	91
Figura 6.11 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2-(5-metil-5-viniltetrahidrofuran-2 il) propan-2-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	92
Figura 6.12 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 2-(5-metil-5-viniltetrahidrofuran-2 il) propan-2-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	92
Figura 6.13 Estructura de 2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	93
Figura 6.14 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	94
Figura 6.15 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	94
Figura 6.16 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	95
Figura 6.17 Estructura de 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	95
Figura 6.18 alores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	96

Figura 6.19 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	97
Figura 6.20 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	97
Figura 6.21 Estructura de 2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	98
Figura 6.22 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	99
Figura 6.23 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	99
Figura 6.24 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	100
Figura 6.25 Estructura de 2,6-Dimetilocta-2,7-dieno-1,6-diol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	100
Figura 6.26 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-dimethylocta-2,7-diene-1,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	101
Figura 6.27 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-dimethylocta-2,7-diene-1,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	102
Figura 6.28 Valores para ataques por radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 2,6-dimethylocta-2,7-diene-1,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	102
Figura 6.29 Estructura de 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	103
Figura 6.30 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	104
Figura 6.31 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	104
Figura 6.32 Valores para ataques por radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	105
Figura 6.33 Estructura de 6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	105
Figura 6.34 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	106

Figura 6.35 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	107
Figura 6.36 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	107
Figura 6.37 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).	113
Figura 7.1 Estructura de geraniol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	120
Figura 7.2 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula geraniol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	121
Figura 7.3Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula geraniol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	122
Figura 7.4 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula geraniol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	122
Figura 7.5 Estructura de cumarina optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	123
Figura 7.6 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula cumarina en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	124
Figura 7.7 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula cumarina en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	124
Figura 7.8 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula cumarina en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	125
Figura 7.9 Estructura de citronelol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	125
Figura 7.10 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula citronelol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	126
Figura 7.11 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula citronelol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	127
Figura 7.12 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula citronelol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	127
Figura 7.13 Estructura de citronelol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	128
Figura 7.14 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula citral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	129
Figura 7.15 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula citral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	129

Figura 7.16 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula citral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	130
Figura 7.17 Estructura de cinamaldehído optimizada a un nivel de teoría ωB97XD/6-311G++(2d,2p)..	130
Figura 7.18 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula cinamaldehído en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	131
Figura 7.19 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula cinamaldehído en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	132
Figura 7.20 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula cinamaldehído en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	132
Figura 7.21 Estructura de carvacrol optimizada a un nivel de teoría ωB97XD/6-311G++(2d,2p).	133
Figura 7.22 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula carvacrol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	134
Figura 7.23 Figura 4: Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula carvacrol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	134
Figura 7.24 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula carvacrol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	135
Figura 7.25 Estructura de alcohol furfurílico optimizada a un nivel de teoría ωB97XD/6-311G++(2d,2p).	135
Figura 7.26 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula alcohol furfurílico en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	136
Figura 7.27 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula alcohol furfurílico en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	137
Figura 7.28 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula alcohol furfurílico en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	137
Figura 7.29 Estructura de acrilato de etilo optimizada a un nivel de teoría ωB97XD/6-311G++(2d,2p).	138
Figura 7.30 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula acrilato de etilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	139
Figura 7.31 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula acrilato de etilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	139
Figura 7.32 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula acrilato de etilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	140
Figura 7.33 Estructura de acetato de bencilo optimizada a un nivel de teoría ωB97XD/6-311G++(2d,2p).	140

Figura 7.34 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula acetato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	141
Figura 7.35 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula acetato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	142
Figura 7.36 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula acetato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	142
Figura 7.37 Estructura de limoneno optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	143
Figura 7.38 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula limoneno en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	144
Figura 7.39 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula limoneno en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	144
Figura 7.40 Valores para ataques de radicales de función Fukui condensada de la molécula limoneno en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	145
Figura 7.41 Estructura de lyral optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	145
Figura 7.42 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula lyral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	146
Figura 7.43 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula lyral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	147
Figura 7.44 Valores para ataques por radicales libres de función Fukui condensada de la molécula lyral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	147
Figura 7.45 Estructura de lilial optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	148
Figura 7.46 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula lilial en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	149
Figura 7.47 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula lilial en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	149
Figura 7.48 Valores para ataques por radicales libres de función Fukui condensada de la molécula lilial en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	150
Figura 7.49 Estructura de isoeugenol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	150
Figura 7.50 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula isoeugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	151
Figura 7.51 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula isoeugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	152

Figura 7.52 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula isoeugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	152
Figura 7.53 Estructura de hidroxicitronelal optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	153
Figura 7.54 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula hidroxicitronelal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	154
Figura 7.55 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula hidroxicitronelal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	154
Figura 7.56 Valores para ataques por radicales libres de función Fukui condensada de la molécula hidroxicitronelal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	155
Figura 7.57 Estructura de hidroxicitronelal optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	155
Figura 7.58 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula farnesol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	156
Figura 7.59 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula farnesol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	157
Figura 7.60 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula farnesol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	157
Figura 7.61 Estructura de eugenol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	158
Figura 7.62 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula eugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	159
Figura 7.63 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula eugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	159
Figura 7.64 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula eugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	160
Figura 7.65 Estructura de salicilato de bencilo optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	160
Figura 7.66 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula salicilato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	161
Figura 7.67 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula salicilato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	162
Figura 7.68 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula salicilato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	162

Figura 7.69 Estructura de (4-metoxifenil)metanol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).	163
Figura 7.70 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula (4-metoxiofenil)metanol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	164
Figura 7.71 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula (4-metoxifenil)metanol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	164
Figura 7.72 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula (4-metoxifenil)metanol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.	165
Figura 7.73 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).	172
Figura 7.74 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).	173

Índice de tablas

Tabla 2.1 Diferentes bases STO y sus características. [107]	31
Tabla 4.1 Alérgenos de fragancia.	44
Tabla 4.2 Propiedades fisicoquímicas de los alérgenos de fragancia donde nHA: número de aceptores de enlaces de hidrogeno, nHD: número de donadores de enlace de hidrogeno y LogP: coeficiente de partición en octanol.....	46
Tabla 4.3 Predicción in silico de las propiedades ADMET metabolismo.	52
Tabla 5.1 Interacciones moleculares entre AF y el receptor olfativo OR5AN1	63
Tabla 5.2 Interacciones moleculares entre AF y el receptor olfativo OR1A1.	66
Tabla 5.3 Interacciones moleculares entre AF y el receptor de histamina H2.....	70
Tabla 6.1 Descriptores globales de reactividad calculados con el nivel de teoría ω B7XD/6-311++G(2d,2p).	84
Tabla 6.2 Descriptores locales de reactividad mediante diferencia de densidades a un nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).....	110
Tabla 6.3 Mapa de potencial electrostático del linalol y los hidroperóxidos a un nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).	115
Tabla 7.1 Descriptores globales de reactividad calculados con el nivel de teoría ω B7XD/6-311++G(2d,2p).	119
Tabla 7.2 Sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos f(-), electrofílicos f(+) y de radicales libres f(0), de los AF evaluados a un nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).....	168
Tabla 7.3 Mapa de potencial electrostático de los alérgenos de fragancia a un nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).	175

CAPÍTULO 1: Antecedentes

1.1 Alergias

Las alergias son reacciones de hipersensibilidad del sistema inmunológico [1] frente a sustancias que no se consideran dañinas al estar en contacto con ellas [1], son también conocidas como alérgenos, pueden ser de origen natural o sintético[2]. Normalmente las enfermedades alérgicas son ocasionadas por factores genéticos o ambientales [3], en 2009, diversos estudios revelaron que aproximadamente entre 15% y 30% de la población mundial padecía algún tipo de alergia [4], y para el año 2025, la Organización Mundial de Salud (OMS) reporta un incremento que oscila del 25% al 35% de la población que padece esta afección [5]. Debido a que existen distintos tipos de alérgenos que las ocasionan, la sintomatología puede variar ampliamente e incluir manifestaciones en las vías respiratorias, el sistema gastrointestinal y la piel, por mencionar algunos [1].

El mecanismo de la alergia surge en dos etapas que no ocurren simultáneamente [1]; la fase I, conocida como fase de sensibilización, inicia cuando el alérgeno está en contacto con el individuo, pero no causa ningún tipo de reacción clínica evidente [6]. En condiciones no alérgicas, el linfocito B genera anticuerpos IgG; sin embargo, las personas sensibilizadas empiezan a generar anticuerpos IgE [1]. La fase II se manifiesta cuando el organismo se expone nuevamente al mismo alérgeno [7]; su reconocimiento por la inmunoglobulina IgE causa la liberación de histamina en mastocitos y basófilos [1], [6] ocasionando una reacción inflamatoria y distintas sintomatologías [7].

Aunque el origen exacto de las enfermedades alérgicas no está del todo claro, se le atribuye a la atopia [4] que es la tendencia hereditaria a desarrollar alergias, considerándose el principal factor de riesgo lo que se caracteriza por una respuesta exagerada de anticuerpos IgE ante alérgenos específicos. Las personas atópicas tienen entre 10 y 20 veces más probabilidades de presentar alergias en comparación con quienes no tienen esta predisposición [4, 8]; sin embargo, no todas las personas con atopia desarrollan manifestaciones clínicas de alérgicas.

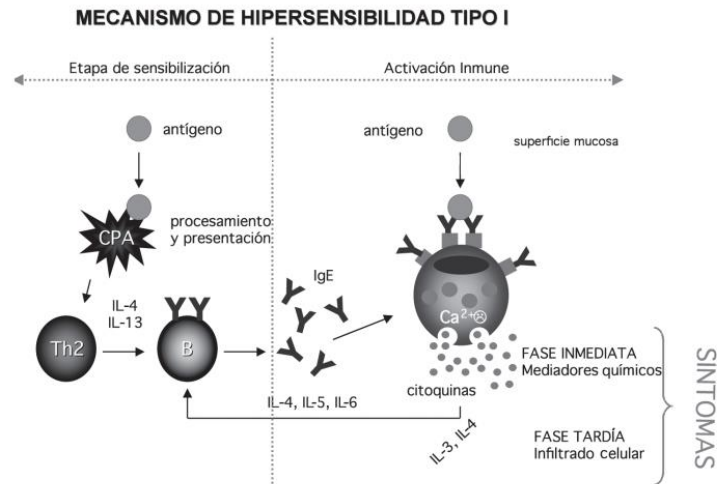


Figura 1.1 Mecanismo de la alergia. IgE: inmunoglobulina E; Th2: células T de tipo 2; B: linfocitos B; CPA: célula presentadora de antígeno, tomada de Figura 1 de [9].

1.1.1 Clasificación de hipersensibilidad de las reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas se clasifican de acuerdo a su respuesta de hipersensibilidad y mecanismo de acción [9]. Estas se clasifican en hipersensibilidad tipo I, que surge de manera inmediata es causando anafilaxia [10]; reacciones de hipersensibilidad tipo II (citotóxica), en la que anticuerpos se unen a células del cuerpo activando células citotóxicas, causando destrucción de células o tejidos [11]. Por otro lado, las reacciones de hipersensibilidad tipo III están relacionadas con respuestas frente a antígenos solubles que no interactúan directamente con los tejidos del huésped, sino que se combinan con anticuerpos en la sangre, lo que puede generar reacciones inflamatorias [10]. Finalmente también se clasifican en reacciones de tipo IV o hipersensibilidad retardada, donde a diferencia de las reacciones de tipo 1 y 3 no ocurre de manera inmediata sino que toma un par de horas para generar reacción [11]. A continuación, se detallan cada uno de estos tipos.

a) Hipersensibilidad tipo I

La hipersensibilidad tipo I o hipersensibilidad inmediata es mediada por los anticuerpos IgE [12]. Es una reacción del sistema inmunológico causada inmediatamente después de estar en contacto con un alérgeno ya sea de forma oral, inhalada o parenteral. En esta fase los alérgenos son reconocidos por las células, lo que estimula los linfocitos Th2 liberando linfocitos B que generen anticuerpos IgE que se fijan a los mastocitos y basófilos, a esta primera etapa se le llama sensibilización [13]; en la segunda etapa cuando se está en contacto nuevamente con el alérgeno

se produce la desgranulación de mastocitos y basófilos [7], liberando mediadores inflamatorios, entre ellos la histamina, lo que produce reacciones inflamatorias causando síntomas leves como estornudos, salpullidos, prurito hasta casos más graves donde se produce anafilaxia. La hipersensibilidad tipo I afecta generalmente las vías respiratorias, piel, tracto digestivo, por mencionar algunas [12], [13] o bien se encuentra relacionada con asma alérgica, conjuntivitis, rinitis u algún tipo de alergia.

b) Hipersensibilidad tipo II

La hipersensibilidad tipo II o reacción celular medida por anticuerpos también conocida como reacción citotóxica presenta un mecanismo de acción por parte de los anticuerpos IgG o IgM. En este tipo de reacción, el anticuerpo se une al antígeno directamente [14]; en muchas ocasiones estas reacciones son la patogenia de muchas enfermedades autoinmunes [15]. En este proceso el sistema inmunológico identifica como elementos ajenos ciertas estructuras de las células o de la matriz extracelular, desencadenando una reacción inmunitaria en la que participan anticuerpos IgG con capacidad citotóxica [16].

Algunos ejemplos de las reacciones hipersensibilidad tipo II son las reacciones transfusionales [17], donde los anticuerpos de la sangre reaccionan con antígenos extraños que se encuentran en las células del donante [17]. Esto ocurre porque las proteínas de la membrana de los eritrocitos tienen variantes alternativas de un gen [17]; si el receptor presenta una variante diferente a la del donante su sistema inmunitario la puede reconocer como extraña, desencadenando respuesta medida por anticuerpos [17].

Otro ejemplo de este tipo de reacciones es la enfermedad hemolítica del recién nacido [16]; en esta reacción el sistema inmune de la madre reconoce como extraños a los componentes celulares de la matriz celular induciendo una respuesta inmunológica medida por anticuerpos de tipo IgG [16].

c) Hipersensibilidad tipo III

La hipersensibilidad de tipo III se caracteriza por la formación de complejos inmunes provocando el deterioro de los tejidos del cuerpo [18]. Estos complejos se acumulan en lugares como vasos sanguíneos, riñones o articulaciones, debido a un exceso de antígeno o fallos en su eliminación [11]; estos depósitos activan el sistema del complemento generando sustancias inflamatorias

provocando daño tisular y procesos inflamatorios crónicos. Este tipo de hipersensibilidad se asocia con enfermedades como lupus eritematoso sistémico [15]. Algunas personas son más propensas a la hipersensibilidad tipo III, debido a tendencias hereditarias o procesos patológicos [19]

1.2 Tipos de alergias

Las alergias pueden desarrollarse como consecuencia de la exposición a una amplia variedad de sustancias, se desencadenan distintos tipos de reacciones alérgicas, cada una con síntomas y características particulares, algunos de estos tipos incluyen aquellas alergias relacionadas con alimentos, insectos, medicamentos, productos químicos y factores ambientales. Cada tipo de alergia tiene sus propias causas y factores de riesgo, lo que requiere un diferente enfoque para su diagnóstico y tratamiento [20], [21]. El reconocimiento oportuno de estas reacciones resulta crucial para prevenir reacciones graves, permitiendo mejorar la calidad de vida de las personas afectadas [21].

1.2.1 Alergias respiratorias

La prevalencia de enfermedades alérgicas está en aumento, aproximadamente entre el 10% y 30% de la población mundial padece algún tipo de alergia [4, 22], siendo la alergia respiratoria la más común [22], como asma y rinitis alérgica [4]. Las alergias respiratorias tienen lugar cuando una persona sensibilizada inhala partículas capaces de ocasionar una reacción inmunológica dando lugar a procesos inflamatorios en las vías respiratorias, desencadenando la rinitis alérgica y al asma bronquial [1].

La rinitis alérgica es una enfermedad producida por la inflamación de las mucosas de las fosas nasales presentando algunos síntomas como congestión nasal, dificultad respiratoria, estornudos [23]. Este proceso inflamatorio se encuentra mediado por IgE [24]. La manifestación clínica varía dependiendo de la duración del contacto con los alérgenos así como de la edad y del nivel de afectación [25].

Algunos de los factores de riesgo para manifestar rinitis alérgica (RA) se reportan que pueden ser la introducción temprana de alimentos, consumo de tabaco tanto paterno como materno durante el

primer año de vida del menor, herencia genética, o la presencia de mascotas como perros durante el primer año [26].

- Clasificación de la rinitis alérgica

La rinitis alérgica se puede subdividir en tres clases, 1) estacional, 2) perenne, 3) laboral; esta clasificación se encuentra en función de la exposición a los agentes causados [27].

- 1) Estacional: Es una reacción alérgica que ocurre en determinadas épocas del año, es causada por una gran variedad de alérgenos [28], como el polen de árboles y flores, gramíneas, malezas y esporas de moho [27]. La rinitis estacional viene acompañada de síntomas como: estornudos, rinorrea matutino o nocturno, congestión nasal y dificultad para respirar [25]. Para el diagnóstico de rinitis alérgica en la mayoría de los casos se da mediante síntomas presentados en el paciente o a partir de pruebas que permita corroborar la rinitis alérgica, se pueden hacer mediciones IgE , citología nasal, pruebas cutáneas entre otras [29]. El tratamiento principalmente se basan la disminución del contacto con alérgenos manteniendo ciertos hábitos de higiene o por medio de tratamientos farmacológicos como los corticoides, debido a que permiten mejorar los síntomas. Por otro lado, también se dan antihistamínicos, ya que controlan los síntomas que son producidos por la histamina u algunos otros como descongestionantes [29].
- 2) Perenne: A diferencia de la rinitis alérgica estacional, que ocurre en temporadas específicas, la RA perenne es persistente a lo largo del año, debido a que es causada por alérgenos presentes de manera constante [30], como ácaros del polvo, mascotas, hongos, cucarachas, entre otros [31]. Entre los síntomas más comunes de RA perenne se encuentran congestión nasal crónica, rinorrea acuosa, prurito nasal, estornudos frecuentes y otras complicaciones como sinusitis, exacerbaciones del asma, por mencionar algunos [31]. El diagnóstico es igual a RA estacional que se da siguiendo el patrón de síntomas a lo largo del año, y realizando diversos test cutáneos que permitan identificar alérgenos y mediciones de anticuerpo IgE [32]. El tratamiento se basa en el control ambiental, lo cual es eficaz para eliminar los síntomas, o mediante medicamentos como antihistamínicos, corticoides o descongestionantes [32].

- 3) Laboral: La rinitis alérgica laboral es desencadenada por la exposición a alérgenos o irritantes en el entorno de trabajo [33]. A menudo las personas que padecen esta afección se encuentran relacionadas con sectores agrícolas, industria alimentaria, construcción y laboratorios clínicos por mencionar algunos [34]. Los síntomas que se presentan son exactamente iguales que los síntomas de RA estacional y RA perenne, para su diagnóstico se siguen los mismos pasos que en los casos anteriores mediante un monitoreo de síntomas o mediciones de anticuerpos IgE [33].

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, cuya prevalencia se ha incrementado a lo largo del tiempo en todo el mundo [35], es una enfermedad que afecta a personas de todas las edades, de forma general se reportan más de 250,000 muertes anuales por asma bronquial [36]. Puede causar sintomatologías como disnea, tos, opresión en el torácica [37]; esta enfermedad puede ser causada por algunos alérgenos como el polen, el polvo, ácaros y el moho [38], sin embargo, también puede ser provocada por irritantes como humo de tabaco, productos químicos y aromas que pueden ocasionar irritaciones en las vías respiratorias [39].

1.2.2 Alergias alimentarias

Los alimentos son sustancias ajenas al organismo que nos proporcionan, nutrientes, energía y sabores gratificantes [1], las personas con predisposición genética pueden generar reacciones produciendo alergias alimentarias [40].

La alergia alimentaria se caracteriza por ser una reacción de hipersensibilidad, medida por los mecanismos inmunológicos que tienen lugar en individuos sensibles después de estar en contacto con el alérgeno [41], a lo largo del tiempo se ha notado un incremento considerable de este tipo de alergia [41], a pesar de que la genética es la causa principal de esta enfermedad, el aumento que se ha producido es probablemente debido a otras causas [42], como la exposición temprana de los niños a los alimentos, el aumento de higiene, la contaminación atmosférica, la influencia, y el estilo de vida en otros países, como deficiencia de la vitamina D, el consumo excesivo de grasas y el consumo reducido de antioxidantes [42].

La alergia alimentaria es considerada un problema de salud frecuente [43]; sin embargo, solo un tercio de las reacciones reportadas se confirman mediante estudios alergológicos [1], de acuerdo con las estadísticas verificadas se calcula que entre el 1% y 3% de la población padece alergias a algún tipo de alimento [1]. Se ha reportado que los alimentos que más producen reacciones alérgicas son la leche, el huevo, el cacahuete, el pescado, los mariscos, la soya, el trigo y las legumbres [1], [44], sin embargo esto puede variar de acuerdo a la edad y el entorno en el que nos desarrollamos [45]. Cuando las alergias alimentarias se producen en la lactancia a menudo estas suelen desaparecer de manera natural [1], sin embargo en niños entre los 5 y 8 años de edad que enfrentan alergias a cacahuates o frutos secos estas alergias suelen ser persistentes a largo plazo [1].

Las reacciones alérgicas por alimentos pueden aparecer 2 horas después de la ingesta pero normalmente ocurre entre los primeros 30-60 minutos [1], incluso ingiriendo el alimento en poca cantidad. La alergia alimentaria se clasifica en dos: alergias alimentarias medidas por IgE y alergias alimentarias no medidas por IgE. Las alergias alimentarias medidas por IgE (hipersensibilidad tipo I) se caracterizan por presentar inmediatamente los síntomas de esta reacción [46], afectando principalmente la piel, aparato respiratorio, gastrointestinal e incluso anafilaxias [47]. Mientras que las no medidas por IgE (hipersensibilidad tipo IV) a menudo son retardadas no se presentan los síntomas de forma inmediata pueden aparecer incluso días después de haber ingerido el alimento [46]; los síntomas más comunes se presentan el aparato digestivo, aunque también existen cuadros bien definidos como enterocolitis inducida por sustancias alimentarias, proctocolitis alérgica o las enteropatías, sin embargo, en otros casos se presentan cuadros más inespecíficos que afectan a los recién nacidos.

1.2.3 Dermatitis alérgica

La dermatitis alérgica o eccema de contacto, es uno de los trastornos dermatológicos más frecuentes [48]. Se considera una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV, por inmunidad celular, se caracteriza por lesiones eccematosas típicas, ocurre cuando el sistema inmunológico reconoce una sustancia externa dañina como tóxica [49]. Algunas sustancias irritantes pueden incluir ácidos, disolventes, jabones, detergentes, plantas, entre otros.

Algunas de las sustancias mencionadas anteriormente pueden causar daños en la piel, unos de los síntomas principales son la picazón y la espagiosis [50], este tipo de dermatitis debido a la activación de la inmunidad dada por un antígeno, que produce el desarrollo de células T efectoras. El alérgeno se une a la epidermis que lo transporta a los queratinocitos epidérmicos y liberan sustancias inflamatorias como citoquinas proinflamatorias [50]. Para que esta reacción alérgica ocurra es necesario que el individuo este previamente sensibilizado entre 10 y 15 días en lo que se vuelve alérgico para que cuando presente una nueva exposición se manifieste una reacción alérgica [50].

La dermatitis alérgica de contacto afecta entre el 16% y el 28% de los adultos y entre 13% y el 23% de los niños [1] a menudo afecta con mayor frecuencia mujeres por el uso constante de bisutería, cosméticos, perfumes, así como el uso de tintes, barnices entre otros [1], [22], aunque en menor medida los hombres también pueden ser afectados por la dermatitis alérgica principalmente aquellos que se dedican a la construcción y a la industria metalúrgica [22]. Habitualmente el desarrollo de la dermatitis alérgica de contacto es la exposición directa a la piel con productos que contienen sustancias alérgicas, es difícil distinguir entre la dermatitis irritativa y la dermatitis alérgica, aunque la irritativa se caracteriza por irritar únicamente la zona de contacto que se manifieste de forma rápida y se acompaña de dolor o picazón [1].

Existen diversas sustancias que pueden causar esta afección, el níquel es la sustancia que más produce reacciones alérgicas tanto en niños como en adultos, debido a que muchos productos contienen níquel como por ejemplo tijeras, llaves, herramientas, monedas entre otros. La sudoración y el contacto con alguno de estos productos facilita la adsorción y se manifiestan lesiones [1]. El cobalto también puede producir reacciones de este tipo debido a que es utilizado para la fabricación de porcelanas y cerámicas [49].

Para la detección de dermatitis alérgica de contacto es necesario la realización de pruebas que permitan corroborar la alergia; una vez realizada esta prueba se recomienda evitar el contacto con sustancias que causen malestar. En los resultados de la prueba se especifica cuál es la sustancia o sustancias que causan dicha afección, así como los nombres con los que son etiquetados o los

sinónimos de estas [1], [50], para tratar la inflamación ocasionada por la dermatitis alérgica se utilizan corticoides o cremas, gel y espuma en forma de pomada.

1.3 Tipos de alérgenos

Un alérgeno es cualquier molécula que estimula la producción de anticuerpos IgE [51]. Generalmente los alérgenos suelen ser moléculas relativamente grandes, que tienen como finalidad causar alergias, sin embargo, algunas moléculas pequeñas también causan alergias y se conocen como haptenos [1] para que esto ocurra los haptenos deben unirse a alguna proteína que sirva de transporte ante el sistema inmunitario.

El organismo reconoce los alérgenos por medio de los anticuerpos IgE, cabe mencionar que cada anticuerpo reconoce únicamente a un alérgeno específico y solo reconoce un grupo exclusivo de átomos, y a este grupo específico se le conoce como epítomos o determinantes alérgénicos [1], [51]. Aún se desconoce por qué algunas moléculas causan alergias y otras no, lo que se ha observado es que cuanto más diferentes sean las moléculas del organismo son más propensas a reaccionar causando alergias, mientras más epítomos estén presentes en las moléculas son más susceptibles a reaccionar. Por último, la similitud de las proteínas, es decir si una proteína es muy similar a otra que causa alergias es buena candidata para ser alérgica [1], [22].

Algunas de las reacciones alérgicas se explican por el fenómeno de la reactividad cruzada, que es la unión de anticuerpos a moléculas diferentes que presentan características estructurales similares [51], es decir alguna persona alérgica a algún alimento presenta pruebas positivas a otros alérgenos debido a la similitud en las estructuras.

1.3.1 Alérgenos alimentarios

Los alérgenos alimentarios son generalmente proteínas presentes en ciertos alimentos que pueden causar reacciones alérgicas en personas previamente sensibilizadas. Lo anterior ocurre porque el sistema inmunológico identifica de manera errónea a estas proteínas como dañinas, ocasionando la liberación de histamina, dando lugar a los síntomas que acompañan las reacciones alérgicas [52].

Los alérgenos alimentarios se pueden clasificar según su origen: alérgenos de origen vegetal y alérgenos de origen animal [53].

Entre los alimentos de origen animal que causan alergias se encuentra la leche de vaca, debido a que cuenta con al menos 25 proteínas séricas y cisteínas [1], los alérgenos que a menudo inducen alergias medidas por IgE son las proteínas del suero de la leche de vaca, entre los alérgenos más importantes se encuentran alfa-lactoalbúmina y la beta-lactoglobulina [1], [52]. La mayoría de los pacientes que padecen alergias a la leche son sensibilizados por más de un alérgeno, se ha observado reactividad cruzada de la leche de cabra, oveja y yegua con la leche de vaca [52].

Por otro lado, el huevo también es un alimento que con frecuencia causa alergias, se sabe que la clara de huevo es más alergénica que la yema del mismo. Los alérgenos más importantes de la clara son ovoalbúmina, ovomucoide, lisozima y ovotransferrina respectivamente [54]. Mientras que la yema es menos alergénica mostrando dos proteínas implicadas en personas que suelen ser alérgicas a la yema como son, α -livetina y la proteína YGP-42 [54]. En algunos casos, la sensibilización respiratoria a proteínas aviares puede preceder al desarrollo de reacciones alérgicas tras la ingesta de huevo o carne de pollo, especialmente cuando estos alimentos no se encuentran adecuadamente cocidos.

El pescado también se considera un alimento altamente alergénico, hasta el momento se sabe que los alérgenos que se encuentran en el pescado pertenecen a un grupo de proteínas conocidas como parvalbuminas [55]. Aunque a menudo las alergias ocasionadas por mariscos son más frecuentes que por pescado; dentro de los mariscos los que más destacan por desencadenar reacciones alérgicas son los crustáceos, como camarones, cangrejo y langosta, los alérgenos que causan reacciones por los mariscos son glicoproteínas hidrosolubles que forman parte de la familia tropomiosina [55].

Entre los alimentos de origen vegetal que son alergénicos se encuentra las frutas y las verduras, cualquier vegetal puede causar reacciones alérgicas, sin embargo, los que se conocen como los causantes de reacciones alérgicas son el melocotón, albaricoque, ciruela, cereza, fresa, manzana,

kiwi entre otros [1], el principal alérgeno que se encuentra en las frutas y verduras son las proteínas de transferencia de lípidos [56].

1.3.2 Alérgenos a medicamentos

La alergia a medicamentos es una reacción extraña del organismo al estar en contacto con fármacos [1]. Los medicamentos tienen dos partes: el principio activo, que es la parte del medicamento la cual cumple la función en el organismo y el excipiente, que es la sustancia inerte que se utiliza como diluyente o vehículo farmacéutico [57]. Entre sus excipientes se pueden encontrar alérgenos como proteínas lácteas, lactosa, proteínas del huevo, derivados de proteínas, mariscos, soya, gluten y compuestos aromatizantes [57], aunque también en el principio activo se encuentran presentes los alérgenos. Los principios activos que con frecuencia causan alergias son las penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), anticonvulsivos, anestésicos locales y los medios de contraste yodados [58]. En particular los antibióticos β -lactámicos representan hasta el 50% de los casos de reacciones alérgicas a medicamentos [1], seguido de AINEs.

1.3.3 Alérgenos de fragancia e hidroperóxidos.

Recientemente, se ha identificado un tipo de alergia relacionado con compuestos volátiles y aromáticos presentes en productos de uso cotidiano, conocidos como alérgenos de fragancia (AF) [2]. Los AF son compuestos químicos que se encuentran en perfumes, cosméticos, productos de limpieza, artículos de higiene personal y otros materiales perfumados y pueden provocar reacciones alérgicas en personas sensibles [59]. Aunque las fragancias suelen ser agradables, contienen ingredientes que pueden causar efectos adversos en algunos individuos [60].

La región Europea reveló que al menos el 5% de la población presenta una respuesta alérgica a los AF [61]. La exposición frecuente a estos alérgenos se relaciona con la cantidad de productos perfumados a los que nos encontramos expuestos en la vida diaria, debido a que se utilizan principalmente para enmascarar malos olores, mejorar propiedades antibacterianas o haciendo productos más atractivos [59].

Los alérgenos de fragancia son sustancias químicas presentes en productos con aromas particulares como juguetes, productos de limpieza, productos higiénicos, cosméticos, etc. [62], a lo largo de nuestras vidas cotidianas los alérgenos de fragancia han estado presentes en lo que nos rodea. Sin embargo, se han reportado que presentan efectos secundarios, tales como irritación en los ojos y en ocasiones ocasionan problemas pulmonares, migraña, enfermedades endocrinas, etc. [63].

Algunas de las fragancias que más se utilizan forman parte de la familia de los terpenos [64], entre ellos el linalol (3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol) que es un terpeno natural que se encuentra en las plantas como geranio, lavanda, palo de rosa entre otras [65]. Este terpeno es considerado un alérgeno débil, sin embargo se ha demostrado recientemente que el linalol se auto oxida con la exposición al aire [67], dando lugar a productos oxidados llamados hidroperóxidos, así como óxidos de furano y piranóxidos [68]. Sin embargo los óxidos de furano y piranóxidos no mostraron un potencial de sensibilización significativo en comparación con los hidroperóxidos [69]. En 2005 se realizaron pruebas de parche de las especies oxidadas del linalol, esta prueba se realizó a 1511 personas de las cuales el 1.3% mostro respuestas alérgicas a alguno de estos hidroperóxidos [65].

1.4 Relación de los alérgenos de fragancia con la sensibilidad química múltiple.

La relación entre alérgenos de fragancia y sensibilidad química se fundamenta en que la exposición continua a productos con fragancias que contienen estos compuestos puede contribuir al desarrollo y la exacerbación de la sensibilidad química en individuos predispuestos.

La sensibilidad química múltiple (SQM) es una enfermedad multisintomática, multisistémica y multiorgánica [70] que se caracteriza por la pérdida a la tolerancia a productos químicos que se consideran no tóxicos en bajas concentraciones [71], puede manifestarse con síntomas variados, como fatiga, dolores de cabeza, irritación ocular, dificultades respiratorias y otros malestares, lo que puede afectar significativamente la calidad de vida de las personas que la padecen [72].

Aunque la etiología exacta de este padecimiento aún no se encuentra completamente esclarecida, se ha asociado con el uso de perfumes, disolventes, productos de limpieza y otros productos de uso cotidiano [73], [74], en los cuales los AF están presentes. Lo anterior sugiere que los AF pueden ser un factor desencadenante en el desarrollo de la SQM al producir respuestas fisiológicas o

inmunológicas exacerbadas en individuos sensibles [75]. La comprensión de la relación entre estas es esencial para abordar la SQM.

1.4.1 Sensibilidad química múltiple.

La sensibilidad química múltiple, también conocida como intolerancia ambiental idiopática, es una afección crónica que se caracteriza por tener variedad de síntomas que aparecen tras la exposición de sustancias químicas en bajas concentraciones, que se consideran no tóxicas para el organismo [76]. Las personas que padecen SQM suelen experimentar cambios drásticos en su vida, que se ven reflejados al reducir drásticamente su capacidad laboral y social.

En las últimas décadas se ha observado un aumento significativo de esta afección, se cree que esto se debe al uso excesivo de sustancias químicas en productos de uso cotidiano, a la coexistencia con otros problemas de salud, y a un mayor conocimiento para diagnosticar SQM [76]. No obstante, las causas que se asocian con este padecimiento aún no se han definidas con certeza, se tienen algunas hipótesis, padecimientos psicológicos o psiquiátricos, la genética, las respuestas olfativas a productos que se encuentran relacionados con alérgenos de fragancia, entre otros [77].

La SQM es una condición polisintomática que puede afectar distintos órganos o sistemas como el sistema respiratorio, nerviosos, musculo esquelético, el sistema cardiovascular, la vista, entre otros [78]. Los síntomas que caracterizan a la SQM son: odinofagia, boca seca, picor, dolor de cabeza, náuseas, pérdida de memoria, afonía, disnea, dolor torácico, pesadez, molestias nasales y, en casos más graves, dificultad respiratoria severa [78].

Actualmente, uno existe un tratamiento específico para la SQM debido a que aún se desconoce la causa raíz de este síndrome, el manejo clínico se basa principalmente en el tratamiento sintomático individualizado de los pacientes.

1.5 Receptores olfativos OR5AN1 y OR1A1

El olfato es un proceso biológico que involucra moléculas volátiles que interactúan con proteínas especializadas conocidas como receptores olfativos, lo que permite la transducción de señales

químicas en impulsos nerviosos responsables del reconocimiento de olores. Los receptores olfatorios (ORs) pertenecen a una amplia familia de receptores de membrana asociados a proteínas G, cuya función es identificar moléculas odorantes y activar los mecanismos de señalización cerebral [79]. Estos receptores se localizan específicamente en los cilios de las neuronas olfativas primarias, ubicadas en el epitelio olfativo de la cavidad nasal. Las neuronas olfativas (OSN) son células nerviosas altamente especializadas que se distribuyen en el epitelio olfativo, una capa mucosa que reviste las vías respiratorias superiores.

Los receptores olfativos son proteínas con una conformación estructural definida que permite la interacción específica con las moléculas odorantes, de acuerdo con el modelo “llave-cerradura” [80]. En promedio, el genoma humano contiene 900 genes de receptores olfativos [79], cuando los compuestos odorantes se unen a los receptores olfativos se activa la proteína G, iniciando la cascada de señalización olfativa. Los receptores olfativos humanos OR5AN1 y OR1A1 son proteínas específicas que se encuentran en el epitelio y permite detectar moléculas odorantes.

1.5.1 Homología de proteínas

Las proteínas son biomoléculas formadas por carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno, las cuales desempeñan un papel importante en los seres vivos ya que son las biomoléculas que tienen la capacidad de desempeñar funciones diversas [81]. Están constituidas por aminoácidos (aa), que son moléculas orgánicas que contienen un grupo amino ($-NH_2$) y un grupo carboxilo ($-COOH$) y estos se encuentran unidos por enlaces peptídicos. Todas las proteínas tienen una misma estructura química común que consta de una cadena lineal de aminoácidos, lo que las hace diferentes unas de otras es la estructura primaria que es la secuencia de los aminoácidos que la conforman [82].

La homología es la similitud entre las secuencias de aminoácidos o estructura tridimensional de dos o más proteínas, debido a que descienden de un ancestro común [83]. Dos proteínas se consideran homólogas si tienen alta similitud en su secuencia o estructura. No obstante, no siempre existe una similitud significativa entre secuencias homólogas. Existen numerosos alineamientos de proteínas homólogas que, aunque no muestran una similitud significativa en sus secuencias, pueden identificarse como homólogas gracias a una clara similitud estructural estadísticamente relevante o mediante su relación con secuencias intermedias que sí presentan una

fuerte correspondencia. Así, cuando un análisis de similitud detecta un emparejamiento con significancia estadística, puede inferirse con seguridad que las secuencias son homólogas; sin embargo, la ausencia de un resultado significativo en búsquedas en bases de datos no descarta por completo la posibilidad de que exista homología [84]. Las herramientas bioinformáticas como BLAST, FASTA y HMMER emplean modelos estadísticos que permiten estimar la probabilidad de obtener alineamientos por azar, reduciendo así la aparición de falsos positivos[84].

1.5.2 Tipos de homología

La homología se puede dividir en secuencias homólogas ortólogas y secuencias homólogas parálogas. Los ortólogos son proteínas homólogas que presentan una diferencia de especie, es decir presentan la misma secuencia genética en diferentes organismos [85]. Las secuencias ortólogas brindan información de utilidad de la taxonomía del organismo, en algunas ocasiones las secuencias pueden ser muy altas si las especies se han separado recientemente, por el contrario, si las especies se han separado evolutivamente la similitud de secuencias puede haber disminuido, en este caso la secuencia que dará lugar a centros catalíticos de la proteína serán conservadas [85].

Por el contrario de los ortólogos se encuentran los parálogos, estos son genes con alto grado de identidad pero que ambos se encuentran dentro de una misma especie, es decir uno de estos apareció por duplicación del otro, lo que disminuye la evolución en una de las copias lo que permite acumular mutaciones sin que se pierda función de este gen, dando lugar a proteínas que tienen una función similar [86]. Por ejemplo, la familia de la hemoglobina son genes parálogos que presentan especificidad funcional, la β -hemoglobina se sintetiza preferentemente en fetos, mientras que α -hemoglobina en adultos [86].

1.6 Justificación

La sensibilidad química múltiple se manifiesta al estar en contacto con sustancias que se encuentran en diversos artículos de uso cotidiano en concentraciones que no se consideran tóxicas para la población, afectando la calidad de vida de quienes la padecen. Por esta razón, es importante investigar los alérgenos de fragancia para entender las propiedades moleculares que podrían estar asociados con el desarrollo o la exacerbación de la sensibilidad química múltiple.

Las alergias representan un problema de salud pública que afecta aproximadamente al 20% [33] de la población mundial, se sabe que estas alergias son ocasionadas por distintos tipos de alérgenos, actualmente se ha detectado que una cantidad de la población presenta sensibilidad química múltiple asociada a la exposición a alérgenos de fragancia [75]. En este contexto, la comprensión de la interacción de dichos alérgenos con los receptores olfativos resulta fundamental, ya que puede ayudar a reconocer que alérgenos de fragancia podrían ser causantes de la sensibilidad química múltiple.

1.7 Hipótesis

La determinación de descriptores de reactividad y estabilidad, evaluados mediante las teorías aceptadas de la mecánica cuántica, acoplamiento y dinámica molecular, permitirá el análisis de la interacción entre alérgenos de fragancia y receptores olfativos con el fin de evaluar posibles interacciones a nivel molecular asociadas al desarrollo de la sensibilidad química múltiple.

1.8 Objetivos

1.8.1.1 Objetivo general

Analizar, mediante descriptores moleculares globales y locales, la reactividad de los alérgenos de fragancia y los compuestos asociados con la sensibilidad química múltiple, con el fin de identificar patrones comunes entre ellos y comprender las propiedades moleculares que contribuyen a esta sensibilidad. Además, se estudiarán las interacciones moleculares entre los alérgenos de fragancia y los receptores olfativos mediante *docking* molecular, lo que permitirá determinar las energías de unión entre estas moléculas

1.8.2 Objetivos específicos

1. Realizar una búsqueda bibliográfica en base de datos científicas y académicas confiables que permita identificar los nombres y estructuras de alérgenos de fragancia relacionados con la SQM y que se encuentran presentes en artículos de uso cotidiano.
2. Hacer un estudio de acoplamiento (receptor-ligando) entre alérgenos de fragancia y los receptores olfativos, utilizando técnicas de *docking* molecular para analizar las interacciones moleculares, identificar las energías de unión y evaluar los posibles mecanismos por los cuales los alérgenos pueden inducir respuestas alérgicas.

3. Analizar la toxicidad de las moléculas optimizadas mediante el uso de descriptores de reactividad derivados de la DFT (Teoría del Funcional de Densidad), evaluando sus posibles efectos adversos a nivel molecular, identificando grupos funcionales responsables de la toxicidad y determinando sus interacciones con sistemas biológicos mediante modelos predictivos de toxicidad.
4. Estudiar las interacciones entre los alérgenos de fragancia seleccionados y al menos 5 moléculas objetivo en el sistema inmunológico (receptores) que presenten una homología de al menos el 40% con los receptores olfativos, para comprender los posibles mecanismos de activación del sistema inmunológico y su relación con las respuestas alérgicas inducidas por estos alérgenos, así como para identificar posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de la sensibilidad a fragancias.

CAPÍTULO 2: Fundamentos teóricos

2.1 Reglas de Lipinski y propiedades ADMET

La regla de los cinco de Lipinski (RO5) fue introducida hace 20 años como un conjunto de criterios para evaluar la probabilidad de que una molécula presente una adecuada biodisponibilidad oral. Lipinski identificó que algunas propiedades fisicoquímicas eran comunes dentro de los compuestos seleccionados del análisis de 2245 compuestos al inicio de la fase II [87], esta regla enfatiza en las propiedades adsorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET).

Uno de los parámetros fundamentales es el peso molecular se debe encontrar en un límite que debe ser inferior a 500 Da, lo que garantiza que el compuesto no sea demasiado grande dado que moléculas grandes presentan dificultades para atravesar las membranas celulares [88] ya que la membrana celular se encuentra formada por una bicapa fosfolipídica y las moléculas pequeñas tienen mayor probabilidad de atravesarla. Otro parámetro importante de evaluar es el coeficiente de partición entre octanol/agua (LogP) que está relacionado con la hidrofobicidad del compuesto y cuyo valor debe ser menor a 5 [89]. El LogP indica la afinidad relativa de una molécula por un entorno hidrofílico o lipofílico y, cuando se encuentra dentro de los valores establecidos, presenta mayor probabilidad de solubilidad y absorción [89].

Por otro lado, esta regla también considera el número de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno (H). Una molécula no debe tener más de 5 donadores de enlace de H ya que eso puede perjudicar en la absorción del compuesto [89], así mismo, la molécula no puede tener más de 10 aceptores de enlaces de H [89], ya que ocurriría un caso similar al de los aceptores de hidrógeno. En general la RO5 proporciona un enfoque práctico para analizar la similitud morfológica de moléculas orgánicas pequeñas al evaluar los parámetros anteriores se pueden identificar compuestos con características más prometedoras desde el punto de vista de la farmacocinética, sin embargo, que un compuesto cumpla favorablemente con estas reglas no garantiza en su totalidad el éxito farmacológico de una molécula, pero orienta a la selección de posibles moléculas candidatas. según RO5 una molécula no tendría buena disposición oral si viola dos o más de los cuatro criterios mencionados anteriormente [90].

Por su parte las propiedades ADMET permiten identificar la absorción de un compuesto al entrar al torrente sanguíneo esto depende de la solubilidad y la permeabilidad de las membranas, otro factor a considerar es la distribución que nos permite entender como el compuesto se distribuye en todo el cuerpo, así como la unión a barreras plasmáticas y la capacidad que presenta para atravesar la barrera hematoencefálica. El metabolismo es uno de los procesos más importantes ya que es el proceso donde el cuerpo transforma la sustancia formando metabolitos, las enzimas hepáticas son importantes para este proceso. La excreción es el paso en el cual se elimina la sustancia del cuerpo este proceso ocurre principalmente en dos vías ya sea en los riñones a través de la orina o en el hígado a través de la bilis. Por ultimo también es importante evaluar la toxicidad del compuesto, donde se evalúan posibles efectos adversos del compuesto en el organismo tanto a largo como a corto plazo [91].

Aunque la RO5 y las propiedades ADMET no fueron diseñadas para los alérgenos de fragancia, estas son útiles para comprender por qué ciertas moléculas causan alergias. Estas reglas permiten predecir si una molécula puede presentar absorción cutánea que pueda ocasionar dermatitis alérgica, debido a que los alérgenos de fragancia son moléculas pequeñas presentan similitudes en algunas características con los fármacos orales como el bajo peso molecular y la lipofilicidad, lo que permite una fácil penetración cutánea; además, algunas moléculas violan alguna de estas reglas, como el número de donadores de enlace de hidrógeno, lo que explica su capacidad de oxidarse y generar compuestos más alergénicos. Estudiar estas propiedades resulta fundamental para identificar nuevos alérgenos menos reactivos, que permitan diseñar fragancias más seguras.

2.2 Modelado molecular

En los años setenta se tenía la necesidad de encontrar un nuevo campo de conocimiento que permitiera desarrollar moléculas donde se pudiera mostrar su actividad biológica y esto con ayuda de las computadoras, lo que dio lugar a la química computacional [92]. La química computacional hace uso de modelos matemáticos para simular las interacciones entre los átomos basándose parcial o totalmente en las leyes fundamentales de la física [93].

El modelado molecular es un término que abarca técnicas computacionales usadas para poder predecir comportamientos moleculares, el modelado molecular proporciona técnicas cada vez más

exactas para simular, analizar y predecir la estructura 3D y las propiedades fisicoquímicas de las moléculas [94]. Esto resulta especialmente útil para evaluar sistemas moleculares antes de su síntesis, permitiendo descartar compuestos no viables y optimizar recursos como tiempo, materiales y manejo de residuos [95], lo que incrementa su eficiencia frente a los ensayos de laboratorio [95].

Los programas que se encargan de realizar el modelado molecular hacen diversos cálculos teóricos que permiten obtener información mediante distintos elementos fundamentales de cálculo computacional, entre los cuales incluyen: [96]

- Los *métodos de cálculo* que calculan energías y propiedades electrónicas.
- La *optimización de la geometría molecular* permite determinar la estructura de mínima energía y realizar el estudio conformacional.
- *Herramientas y criterios de análisis* se utiliza para realizar la interpretación de resultados, obtenidos a partir de cálculos teóricos.

El modelado molecular se basa en dos principales principios físicos, la mecánica molecular y los métodos de estructura electrónica [96]. La mecánica molecular esta formulada a partir de las leyes de la mecánica clásica, sin considerar explícitamente a los electrones, por otro lado, los métodos de estructura electrónica describen la disposición de los electrones en moléculas, átomos y solidos basándose en las leyes de la mecánica cuántica a través de la ecuación de Schrödinger [97].

2.3 La ecuación de Schrödinger

La mecánica cuántica describe como la materia y la energía se comportan a pequeñas escalas es decir la materia y la energía no se comportan de la manera clásica que se creía [98], a principios del siglo XX las partículas dejaron de verse como algo fijo y se empezaron a ver como ondas muy concentradas de las cuales no se pueden percibir sus movimientos, de esta forma se dieron cuenta que el comportamiento de las partículas se rige por la mecánica cuántica [99]. La ecuación de Schrödinger (ver ecuación 2.1) es la base de la mecánica cuántica y pieza fundamental para los cálculos computacionales donde $\hat{H}$ es el operador Hamiltoniano, ψ la función de onda y E la energía [99].

$$\hat{H}\psi = E\psi \tag{2.1}$$

La función de onda (ψ) describe el comportamiento de los electrones y el núcleo, prediciendo la probabilidad de que se encuentren establecidos en cierta región de la molécula [100], por otro lado, el operador Hamiltoniano ($\hat{H}$) se encuentra relacionado con la energía del sistema, y define el comportamiento de las partículas sobre un campo de potencial, la ecuación 2.2 muestra como está definido el $\hat{H}$ sobre una partícula i . El primer término que conforma a este operador representa la energía cinética y el segundo la energía de repulsión de Coulomb, la variable q_{ij} representa la carga de la partícula i y m_i la masa, mientras que r_{ij} representa la distancia entre estas, finalmente ∇_i^2 es el operador Laplaciano que se representa por la ecuación 2.3 [99].

$$\hat{H} = -\sum_i^{\text{partículas}} \frac{\nabla_i^2}{2m_i} + \sum_{i < j}^{\text{partículas}} \sum \frac{q_{ij}}{r_{ij}} \quad (2.2)$$

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (2.3)$$

Los métodos de estructura electrónica son herramientas teóricas y computacionales que sirven para estudiar la disposición de los electrones en átomos y moléculas [100]. Existen métodos de estructura electrónica los cuales son: 1) Métodos *ab initio*, 2) Métodos semiempíricos y 3) La teoría de los funcionales de la densidad, los cuales se describen a continuación.

2.3.1 Métodos *ab initio*

Los métodos *ab initio* o a primeros principios son técnicas computacionales en química cuántica que permiten estudiar las propiedades de átomos y moléculas, sin recurrir a los datos experimentales, sino basándose en las leyes fundamentales de la mecánica cuántica [101]. Cabe resaltar que estos métodos resuelven la ecuación de Schrödinger de forma aproximada utilizando diferentes niveles de teoría como Hartree-Fock (HF) considerando las interacciones electrónicas promedio [102].

La elección de utilizar métodos *ab initio* depende del equilibrio entre precisión y costo computacional, los métodos HF son relativamente rápidos, pero ignoran la correlación electrónica. En el método HF es posible conocer la función de onda exacta para el átomo de hidrógeno y para algunos átomos con una mayor cantidad de electrones, como helio (2e-) o litio (3e-) además se

pueden calcular funciones de onda, distancias interelectrónicas y frecuencias vibracionales con buena precisión [102].

2.3.1.1 Aproximación de Born-Oppenheimer

Dado que la masa del electrón es menor que la masa del núcleo, podemos decir que el núcleo se mueve de manera más lenta por lo que la aproximación de Born – Oppenheimer supone que los electrones se mueven en un espacio creado por núcleos fijos [103], por lo que es posible separar la función de onda total en una función electrónica y una nuclear por lo que el Hamiltoniano completo para un sistema molecular se describe como:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = -\frac{\hbar^2}{2} \nabla^2 + V \quad (2.4)$$

Donde $\hat{T}$ es la energía cinética y se expresa como se muestra en la ecuación 2.5:

$$\hat{T} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_i^{elec} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \right) - \frac{1}{2} \sum_l^{nuc} M^{-1} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_l^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_l^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_l^2} \right) \quad (2.5)$$

Y $\hat{V}$ es la energía potencial que se expresa como en la ecuación 2.6:

$$\hat{V} = -\sum_i^{elec} \sum_l^{nuc} \frac{Z_l}{|r_i - R_l|} + \sum_i^{elec} \sum_j^{elec} \frac{Z_l}{|r_i - R_l|} + \sum_l^{nuc} \sum_{m < l}^{nuc} \frac{Z_l Z_m}{|R_l - R_m|} \quad (2.6)$$

La aproximación de Born – Oppenheimer permite la solución de las dos partes simultáneamente por lo que es posible construir un Hamiltoniano en el que se omita el término de energía cinética de los dos núcleos [103]. Lo anterior indica que la ecuación de Schrödinger con la nueva expresión del Hamiltoniano se puede expresar como se muestra en la ecuación 2.7.

$$H^{elec} \psi^{elec} = E \psi^{elec} \quad (2.7)$$

2.4 Método Hartree - Fock

El método Hartree – Fock es empleado para resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para átomos donde están involucrados múltiples átomos, moléculas y sólidos, en donde se consideran los núcleos como si fueran fijos, con respecto a los electrones, esto se conoce como la aproximación de Born - Oppenheimer [104]. El objetivo principal es encontrar la función de onda aproximada para un sistema de electrones.

El método de HF se basa en la aproximación de partículas independientes donde la función de onda se representa como el determinante de Slater. El determinante de Slater es una expresión que describe a una función de onda de un sistema multifermiónico idéntico que satisface los requerimientos de antisimetría y el principio de exclusión de Pauli [97].

La función de onda que se obtiene como un producto antisimétrico, para el determinante de Slater el método de HF consiste en encontrar orbitales ϕ que proporcionen la mínima energía del sistema por medio de la siguiente ecuación.

$$F(1)\phi_i(1) = \varepsilon_i\phi_i \quad (2.8)$$

Donde ε_i es la energía del orbital y F el operador de Fock, que se puede calcular a partir de la ecuación 2.9 en donde $h(1)$ es la suma de energía cinética para un electrón más la energía potencial de atracción del electrón con los núcleos [105].

$$F(1) = h(1) + \sum_{j=1}^N [2J_j(1) - K_j(1)] \quad (2.9)$$

El operador de Coulomb, que representa la interacción promediada entre los electrones del sistema, se deriva al suponer una función de onda de orden cero construida como un producto de orbitales monoeléctronicos normalizados ϕ_i , [106] Esta aproximación permite descomponer la ecuación de Schrödinger en n ecuaciones independientes, cada una correspondiente a un solo electrón, donde la función de onda inicial es simplemente el producto de estos n orbitales individuales.

$$\psi = \phi_1(r_1), \phi_2(r_2) \dots \phi_n(r_n) \quad (2.10)$$

El operador F depende de varias funciones propias que no son conocidas inicialmente, por ello la ecuación de HF debe ser resuelta mediante procesos iterativos, lo anterior con la finalidad de obtener la expresión de energía de los orbitales, se multiplica la ecuación 2.8 por ϕ_i , seguido de eso se integra sobre todo el espacio, y considerando el hecho de que ϕ_i está normalizada para cada electrón es decir $\langle \phi_i | \phi_i \rangle = 1$. El cálculo de la energía ε_i se resolvió iterativamente utilizando la ecuación de Schrödinger de un electrón donde se calcula la energía potencial que incluye de manera promedio las repulsiones entre el electrón 1 y 2, 1 y 3..... 1 y n [106].

$$\varepsilon_i = \int \phi_i^* (1) F(1) \phi_i(1) dv_1 \quad (2.11)$$

Dado el análisis anterior la ecuación E_{HF} queda expresada como se muestra en la ecuación (2.12), esto después de dejarlo en términos de sumatoria y de añadir el operador de Fock [106].

$$E_{HF} = 2 \sum_{i=1}^{n/2} \varepsilon_i - \sum_{i=1}^{n/2} \sum_{j=1}^{n/2} (2J_{ij}(1) - K_{ij}(1)) \quad (2.12)$$

Lo que hizo viable el cálculo de los orbitales moleculares fue la propuesta de Roothaan en 1951 en donde los orbitales ϕ_i son una combinación lineal de un conjunto de funciones de base X_s de un electrón.

$$\phi_i = \sum_{s=1}^b C_{si} x_s \quad (2.13)$$

Si b es un numero grande y las funciones X_s son bien elegidas se pueden representar los orbitales moleculares como un error despreciable, se sustituye ϕ_i en la ecuación de HF y después se multiplican por x_s y se integra en todo el espacio y se obtiene la siguiente expresión:

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (2.14)$$

Donde F_{rs} se expresa como:

$$F_{rs} = \langle x_r | F | x_s \rangle \quad (2.15)$$

Y S_{rs} como:

$$S_{rs} = \langle x_r | x_s \rangle \quad (2.16)$$

Forman un sistema de b ecuaciones simultáneas con b incógnitas C_{si} donde $s=1,2,3,\dots,b$, donde se describen los orbitales moleculares de ϕ_i . Para lograr obtener una solución es necesario cumplir la siguiente expresión:

$$\det(F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (2.17)$$

La expresión (2.17) corresponde a una de las ecuaciones conocidas como ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan. Esta versión simplificada recibe el nombre de método de Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (LCAO), que incluye un proceso iterativo para su ortonormalización y mezcla [106].

2.5 Funciones de base

El conjunto de funciones de base permite obtener representaciones de los orbitales de átomos y moléculas, la selección de una base adecuada es importante para obtener resultados con precisión [106], para moléculas diatómicas, estas funciones de base corresponden a orbitales atómicos, algunos localizados en un átomo y otros en sus vecinos, así cada orbital molecular puede describirse mediante una combinación lineal de orbitales atómicos.

Las funciones de base más utilizadas son de dos tipos, 1) Gaussianas y 2) tipo Slater, a medida que aumenta el número de funciones de base la descripción molecular es mejor y la energía total disminuye, a partir de un número moderado de funciones de base, la energía converge de manera lenta al valor límite de Hartree-Fock [106].

En 1930 Slater propuso los denominamos orbitales tipo Slater (STO) que se representan mediante la ecuación 2.18

$$X_{\alpha,n,l,m} = N(n, \alpha) r^{n-1} e^{-\alpha r} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \quad (2.18)$$

Donde n y α son parámetros con variaciones en los cálculos ab initio, el parámetro n es el número cuántico principal y se fija según el nivel energético atómico, se determina mediante la minimización de la energía SCF (*Self-Consistent Field*) del átomo. Para cálculos moleculares, es común emplear los exponentes ya optimizados en átomos individuales, ya que este parámetro está relacionado con la carga nuclear efectiva [107].

En 1950 Boys escribió los orbitales de tipo Gaussiano y pueden escribirse en coordenadas polares como se muestra en la ecuación 2.19 o en coordenadas cartesianas ecuación 2.20.

$$X_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{(2n-2-l)} e^{-\zeta r} \quad (2.19)$$

$$X_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x, y, z) = N x^{l_x} y^{l_y} z^{l_z} e^{-\zeta^2} \quad (2.20)$$

Donde la sumatoria de l_x, l_y, l_z son el tipo de orbital, por ejemplo, cuando la sumatoria de estos es igual a 1 se trata del orbital P y ζ indica el exponente del orbital gaussiano [106]. Los programas

que realizan cálculos de estructura electrónica transforman las coordenadas cartesianas en esféricas, lo anterior para ahorrar recursos computacionales [106]. En cada cálculo es preciso elegir la base correcta, por ejemplo, para los cálculos que emplean una función de onda se prefiere utilizar las funciones de Slater, lo anterior debido a que se describe de manera más apropiada los orbitales moleculares ψ .

La base más pequeña que se conoce se le denomina base mínima, debido a que solo añade las funciones de base necesarias. Para determinar todos los electrones de los átomos neutros, sin embargo, esta base solo permite realizar cálculos de moléculas pequeñas y sistemas moleculares con poca precisión [106]. Debido a las restricciones anteriores se puede mejorar aumentando el tamaño de la base, a estas bases se les conoce como bases doble zeta, por otro lado, la base más completa es la base triple zeta que triplica la base mínima, así se emplean seis funciones s y tres conjuntos de funciones p.

Las bases con polarización evitan el adicionar orbitales con mayor momento angular al requerido para la descripción del estado basal de cada átomo integrando así. Las funciones de polarización, las funciones de base difusas permiten a los orbitales ocupar un espacio mayor, son importantes debido a que describen mejor la parte final de la función de onda y describen mejor los electrones que se encuentran distantes al núcleos [106]. En la tabla 2.1 se muestran las funciones de base.

Tabla 2.1 Diferentes bases STO y sus características. [107]

Nombre de la base	Descripción
Base mínima	Contiene el número exacto de funciones para representar los orbitales atómicos.
Base doble zeta	Contiene dos veces el número de funciones de base mínima
Base Split – Valence	Es una base mínima para los electrones de <i>core</i> de un átomo y una doble zeta para los electrones de valencia.
Base extendida	Es cualquier número mayor a dos funciones para cada orbital atómico.
Base con polarización	Contiene una base doble zeta para los orbitales de <i>core</i> y de valencia es decir que no están ocupadas en el estado fundamental, pero permiten la polarización de la densidad

	electrónica hacia las zonas del enlace de la molécula.
--	--

2.6 Métodos semiempíricos

El inicio de los métodos semiempíricos comenzó en 1970, estos métodos han ido evolucionando a lo largo del tiempo con nuevas aproximaciones y parametrizaciones [108]. Los primeros métodos desarrollados tratan únicamente a los electrones π conjugados. Los métodos semiempíricos se basan en el Hamiltoniano y una función de onda como en los métodos HF, sin embargo estos métodos utilizan aproximaciones y omite integrales debido a que se vincula a los datos experimentales de los *ab initio* [105], [109].

Entre los métodos más conocidos se encuentran en los basados en la aproximación NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*), AM1 (*Austin Model 1*), PM3 (*Parametrization Method 3*) y MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*), que ajustan parámetros para calcular propiedades moleculares como energías de formación, geometrías y potenciales de ionización [109]. Por otro lado, existen otros métodos de semiempíricos como el Hamiltoniano de Hückel extendido (EHT), utilizado en sistemas π -conjugados, y los enfoques DFT semiempíricos, que combinan densidad funcional con parametrización. Aunque son menos precisos que los métodos *ab initio* o DFT convencionales, su eficiencia los hace ideales para sistemas grandes como biomoléculas o materiales, cuando se requieren exploraciones rápidas de superficies de potencial. Sin embargo, su exactitud depende críticamente de la calidad de la parametrización y pueden fallar en sistemas fuera de su dominio de ajuste [106], [109].

2.7 Teoría del funcional de la densidad

La teoría del funcional de la densidad (DFT) se basa en la teoría de que un sistema electrónico puede definirse en términos de su densidad de probabilidad electrónica (ρ), en lugar de usar la función de onda [110]. Para obtener estructura electrónica en átomos Tomas y Fermi utilizaron como variable básica a la densidad electrónica la cual depende únicamente de una coordenada espacial, utilizando métodos estadísticos Tomas y Fermi mostraron que la energía de un sistema se puede expresar como una función de su densidad electrónica. Fue en 1960 cuando se expresó el termino exacto de teoría del funcional de la densidad por Hohenberg y Kohn, ambos propusieron

y demostraron dos teoremas, también se demostró que el modelo de Tomas y Fermi es un caso particular de una teoría más general [111], el primer teorema asegura la existencia de un funcional de la densidad que permite obtener energía del estado basal de un sistema electrónico y se puede expresar como en la ecuación 2.21.

$$E(\rho) = F(\rho) + \int dr v(r)\rho(r) \quad (2.21)$$

Donde $v(r)$ es el potencial externo y $F(\rho)$ se le conoce como el funcional universal ya que no depende directamente del potencial externo y contiene la energía cinética y la interacción electrón-electrón. Por otro lado, el segundo teorema establece un principio variacional (ecuación 2.22) donde la igualdad se satisface solo en el caso de que ρ corresponda a la densidad electrónica del estado basal, sin embargo Hohenberg y Khon no muestran la forma de encontrar el funcional universal exacto, por lo que se tienen solo aproximaciones a esta [111].

$$E(\rho) \geq E(\rho_0) \quad (2.22)$$

Por otro lado, Kohn y Sham desarrollaron una nueva aproximación para el funcional de energía cinética, y es considerada la variante más exitosa de la teoría del funcional de la densidad, en esta aproximación se describe un procedimiento para obtener la densidad electrónica y la energía, basándose en resolver las ecuaciones para un sistema equivalente de electrones sin interacción mutua, el cual es más sencillo de resolver [111].

Kohn y Sham aportaron una formulación sencilla para el funcional, la cual se basó en una relación exacta para la energía de intercambio y una aproximación numérica para la energía de correlación Coulombiana. Ambas corresponden a un sistema homogéneo de electrones y es conocida como aproximación de la densidad local (LSDA por sus siglas en inglés: *Local Spin Density Approximation*) [106]. Sin embargo el funcional LSDA no aproxima correctamente la energía de enlace químico y la estructura de las moléculas [111], dentro de la formulación del orbital, la energía electrónica del estado basal de un sistema compuesto de n electrones y N núcleos puede escribirse como:

$$E[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \psi_i^*(r_1) \nabla_i^2 \psi_i(r_1) dr_1 - \sum_{x=1}^N \int \frac{z_x}{r_{xi}} \rho(r_1) dr_1 + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (2.23)$$

Donde ψ_i^* ($i=1,2,3,4,\dots,n$) son orbitales de Kohn-Sham, la energía cinética de los electrones no interactuantes es representada con el primer término de la ecuación, por otra parte el segundo término toma en cuenta las interacciones núcleo – electrón, el término siguiente tiene que ver con las repulsiones de Coulomb entre r_1 y r_2 , por último el termino final corresponde al intercambio y correlación que representa la corrección de la energía cinética y las correcciones no clásicas para la energía de repulsión electrón – electrón [106].

Para resolver correctamente las ecuaciones, es necesario primero determinar la densidad electrónica del estado basal. La densidad electrónica del estado fundamental en una posición r se puede escribir como un conjunto de orbitales de Kohn-Sham [111] que se puede expresar como se muestra en la ecuación (2.24).

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^n |\psi_i(r)|^2 \quad (2.24)$$

Por otro lado para determinar los orbitales de Kohn-Sham es necesario resolver las ecuaciones de Kohn-Sham, las cuales se pueden obtener aplicando el principio variacional a la energía electrónica $E[\rho]$, con la densidad de carga como se expresa con la ecuación 2.25.

$$\hat{h}_i \psi_i(r_1) = \epsilon_i \psi_i(r_1) \quad (2.25)$$

Donde $\hat{h}_i$ representa el Hamiltoniano de Kohn-Sham y ϵ_i es la energía orbital de Kohn-Sham, por lo que el hamiltoniano se muestra como en la ecuación 2.26, mientras que en la ecuación 2.27 se muestra $V^{XC}(r_1)$ que es el funcional derivado de la energía de intercambio y correlación.

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{x=1}^N \frac{Z_x}{r_{xi}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + V^{XC}(r_1) \quad (2.26)$$

$$V^{XC}[\rho] = \frac{\delta E^{XC}[\rho]}{\delta \rho} \quad (2.27)$$

Para obtener V^{XC} es necesario primero conocer E^{XC} , para calcular V^{XC} se utiliza una forma aproximada del funcional que se mantiene fijo durante toda la iteración que describe la dependencia del E^{XC} con respecto a la densidad electrónica lo que permite resolver la ecuación de Kohn-Sham. Los orbitales de Kohn-Sham en cada iteración se expresan en términos de un conjunto

de funciones base [111]. Es similar a lo que se hace en los cálculos de Hartree-Fock, por lo tanto, la elección del conjunto base es de gran importancia también en los cálculos de DFT.

La energía de intercambio de correlación E^{XC} se divide generalmente en dos términos: un término de intercambio E^X y un término de correlación E^C , el término de intercambio normalmente se asocia con las interacciones entre electrones del mismo espín, mientras que el término de correlación representa esencialmente las interacciones entre electrones de espín opuesto [111]. Los dos términos que conforman la ecuación tanto E^X como E^C son funcionales de la densidad que se conocen como funcional de intercambio y funcional de correlación y dependen únicamente de la densidad electrónica.

$$E^{XC}[\rho] = E^X[\rho] + E^C[\rho] \quad (2.28)$$

La aproximación local de la densidad (LDA) conforma la función de intercambio-correlación de una forma más sencilla, la aproximación LDA parte del principio de que la energía de intercambio-correlación es determinada localmente por la densidad electrónica [111]. Por otro lado, los métodos de gradiente generalizado (AGG) tienen en cuenta las energías de intercambio-correlación y estas no solo dependen de la densidad sino también del gradiente, estos métodos son conocidos como métodos no locales, en un principio Beck se basó en los procedimientos de ajustes numéricos que integran conjuntos de entrenamiento molecular, algunos funcionales que siguen esta teoría y se utilizan para proporcionar energía de atomización y barrera de reacción estos funcionales incluyen a Beck 88, Perdew-Wang, modified-Perdew-Wang, Optx [111].

Slater desarrolló una nueva aproximación denominada aproximación local de densidad de espín (LSDA), en la cual incorporó la dependencia del espín en los funcionales, con el objetivo de corregir las inconsistencias presentes en métodos previos. En general los métodos GGA tienden a expandir y suavizar los enlaces, sin embargo, estos métodos no son tan precisos para describir correctamente aspectos químicos de las moléculas. Actualmente se desarrollaron nuevos funcionales DFT con mejoras para el método GGA, estos métodos se denominaron meta-GGA (M-GGA) y dependen directamente del gradiente de densidad de orden superior derivados de los orbitales de Kohn-Sham ocupados, se desarrollaron varios funcionales M-GGA para el funcional de intercambio, el funcional de correlación o ambos, algunos de estos son B95, KCIS, TPSS y

VSXC [111]. Por otro lado, los métodos de funcionales de densidad híbridos combinan la correlación de intercambio del método GGA con el método Hartree-Fock, los funcionales híbridos han permitido una mejora en las propiedades moleculares un funcional de estos métodos que es muy conocido es el funcional híbrido B3LYP Después de lograr obtener los valores de energía del sistema es posible realizar una serie de definiciones para aplicarlos a nuestros sistemas y obtener información [111].

2.7.1 Parámetros de reactividad

La teoría del funcional de la densidad (DFT) basada en los teoremas de Hohenberg y Kohn [112] es de gran utilidad para calcular parámetros que pueden servir para el análisis de reactividad de un sistema molecular, como es el cálculo de los descriptores globales de reactividad: potencial químico (μ), electronegatividad (χ), dureza (η) y el índice de electrofilicidad (ω).

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\frac{1}{2}(I + A) = \frac{1}{2}(\varepsilon_L + \varepsilon_H) = (\varepsilon_L + \varepsilon_H) \quad (2.29)$$

$$\chi = -\mu \quad (2.30)$$

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = (I - A) = (\varepsilon_L + \varepsilon_H) \quad (2.31)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.32)$$

En las siguientes ecuaciones N corresponde al número de electrones, E la energía, $v(r)$ el potencial externo ejercido por los núcleos. Por otro lado, I y A son el potencial de ionización y la afinidad electrónica, mientras que ε_H es el orbital ocupado de mayor energía (HOMO) y ε_L es el orbital desocupado de menor energía (LUMO).

El potencial químico electrónico (μ) se asocia con la tendencia de los electrones a escapar de la nube electrónica [113], y a su vez también se encuentra relacionado con la electronegatividad (χ) que es la capacidad de la molécula no permitir el escape de sus electrones [114], la dureza η se relaciona con la estabilidad de la molécula [115] puede entenderse como el cambio de distribución electrónica en el sistema [112], y el índice de electrofilicidad global representa la estabilidad del

sistema cuando se encuentra saturado por electrones [116], cuando se tienen valores de ω^+ se trata de un buen aceptor de electrones mientras que para valores más bajos de ω^+ se tiene un buen donador de electrones [112] [115] a partir del índice de electrofilicidad es posible definir el poder de electro-aceptación ω^+ y electro-donación ω^- [115].

$$\omega^- = \frac{(\mu^-)^2}{2\eta} = \frac{\left(-\frac{1}{4}(3I+A)\right)^2}{2(I-A)} = \frac{\left(-\frac{1}{4}(3\varepsilon_L+\varepsilon_H)\right)^2}{2(\varepsilon_L-\varepsilon_H)} \quad (2.33)$$

$$\omega^+ = \frac{(\mu^+)^2}{2\eta} = \frac{\left(-\frac{1}{4}(I+3A)\right)^2}{2(I-A)} = \frac{\left(-\frac{1}{4}(\varepsilon_L+3\varepsilon_H)\right)^2}{2(\varepsilon_L-\varepsilon_H)} \quad (2.34)$$

Los descriptores de reactividad global μ, η, ω, χ , permiten entender la reactividad general de las moléculas, sin embargo para conocer la reactividad específica de cada sitio es necesario conocer los descriptores de reactividad local [117]. La función Fukui (FF) es un parámetro local que se utiliza para identificar los sitios de mayor reactividad de un sistema molecular [113] y se describe con la siguiente ecuación [113]:

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N}\right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu(r)}{\partial v(r)}\right) \quad (2.35)$$

En la ecuación (2.35) $f(r)$ está definida como la derivada de la densidad electrónica $\rho(r)$ con respecto al número de electrones a potencial externo constante $v(r)$, debido a que la FF permite variar el número de electrones se pueden identificar los átomos más susceptibles para ataques nucleofílicos, electrofílicos y por radicales libres[113]. La función Fukui se puede evaluar a través de diferencias finitas empleando cargas atómicas y diferencias finitas. Para el cálculo de FF empleando la aproximación de diferencias finitas se emplean las siguientes ecuaciones, en donde $f^-(r)$, corresponde a un ataque de tipo electrofílico, $f^+(r)$ a un ataque de tipo nucleofílico y $f^0(r)$ a un ataque por radicales libres:

$$f^-(r) = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \quad (2.36)$$

$$f^+(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r) \quad (2.37)$$

$$f^0(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r) \quad (2.38)$$

Donde ρ_N corresponde a la especie neutra, ρ_{N-1} a la catiónica, ρ_{N+1} a la aniónica. En el caso de diferencias finitas empleando cargas atómicas es posible evaluar la FF con las siguientes ecuaciones:

$$f_j^-(r) = q_{j(N-1)} - q_{j(N)} \quad (2.39)$$

$$f_j^+(r) = q_{j(N)} - q_{j(N+1)}(r) \quad (2.40)$$

$$f^0(r) = \frac{1}{2} [q_{j(N-1)} - q_{j(N+1)}] \quad (2.41)$$

2.8 Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular es un método bioinformático que predice computacionalmente la posición más favorable de interacción entre un ligando y un blanco que a menudo es proteico, el acoplamiento tiene dos objetivos principales el primero predice todas las posibles conformaciones que puede adoptar el ligando dentro del sitio activo y el segundo predice las energías de unión entre el ligando y el receptor para cada una de las conformaciones establecidas [118].

Kunts y colaboradores en 1982 fueron los pioneros del acoplamiento molecular y desde entonces se ha convertido en una gran herramienta para la búsqueda tanto de ligandos como de posibles dianas terapéuticas [118], los ligandos son moléculas pequeñas que pueden ser desde hormonas, fármacos, alérgenos hasta compuestos de diferente naturaleza. La teoría de acoplamiento molecular se basa en el principio de llave cerradura de Fischer [119], en un inicio se basaba en el método de acoplamiento molecular, este principio considera que tanto el ligando como el receptor son cuerpos rígidos, más adelante se planteó que el sitio activo de una proteína cambia su conformación dependiendo de las interacciones con el ligando. En el siguiente esquema se puede observar la metodología para el docking molecular.

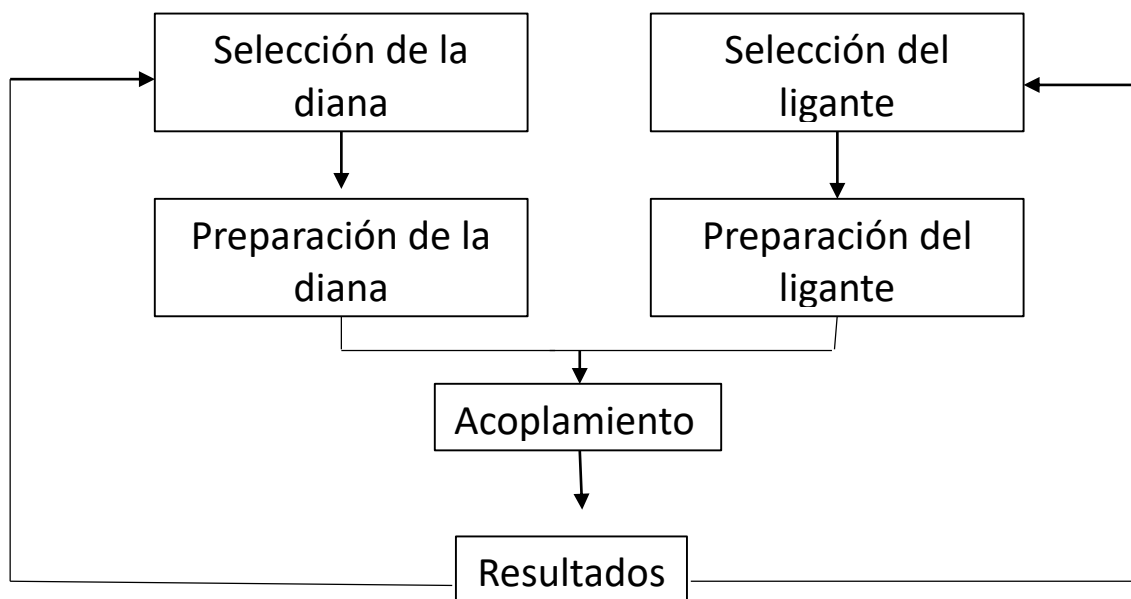


Figura 2.1 Metodología de acoplamiento molecular, tomada de Figura 1 de [119]

Existen tres alternativas para el acoplamiento, 1) acoplamiento rígido – rígido, en este modelo se asume que tanto el receptor como el ligando son rígidos, pero la proteína puede moverse unos grados de libertad, mientras que el ligando se mantiene completamente rígido, es importante considerar que cuando el ligando y el receptor se tratan como cuerpos rígidos, el espacio de búsqueda es limitado, contemplando solo tres grados de libertad de traslación y tres de rotación [120]. 2) acoplamiento rígido - flexible en el cual la proteína es tratada como un cuerpo rígido, pero el ligando tiene la capacidad de explorar los grados de libertad rotacionales y traslacionales, adoptando distintas conformaciones. 3) acoplamiento flexible – flexible donde la proteína se considera totalmente flexible y puede explorar todos los grados de libertad del ligando [120]. En los algoritmos de búsqueda conformacional se aplican los métodos sistemáticos y estocásticos, los métodos sistemáticos promueven variaciones en los parámetros estructurales cambiando la conformación de los ligandos, mientras que en los métodos estocásticos se modifican aleatoriamente los parámetros estructurales de los ligandos esta estrategia evita hallar la solución final en un mínimo de energía local y aumenta la probabilidad de encontrar un mínimo global [120]. Existen algunas herramientas computacionales para realizar docking molecular, algunos programas más utilizados incluyen AutoDock 4, Discovery Studio, USCF dock, Glide, Autodock Vina, DOCK, LeDock [121] por mencionar algunos.

2.9 Dinámica molecular

Además del docking molecular, que predice las interacciones entre un receptor y su ligando en un estado estático, la dinámica molecular, permite estudiar la evolución temporal de esas interacciones. Esta técnica simula el movimiento de átomos y moléculas mediante la resolución numérica de las ecuaciones del movimiento de Newton, lo que permite observar el comportamiento del sistema a nivel atómico en función del tiempo [122].

El principio fundamental se basa en la segunda ley de Newton, que establece que la fuerza F_i que actúa sobre cada átomo i es igual al producto de su masa m_i por su aceleración a_i .

$$F_i = m_i a_i = m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} \quad 2.42$$

Los cálculos cuántico mecánicos necesarios para representar con precisión los movimientos y reacciones químicas de sistemas moleculares grandes resultan extremadamente complejos y demandantes en recursos computacionales, incluso para las supercomputadoras más potentes. Frente a esta limitación, surgieron las simulaciones de dinámica molecular (DM), desarrolladas a finales de la década de 1970 [123], las cuales emplean aproximaciones clásicas basadas en la mecánica newtoniana, para modelar el movimiento de los átomos, permitiendo así reducir significativamente la complejidad computacional sin perder validez física.

El procedimiento general de una simulación de DM inicia cuando se construye un modelo computacional del sistema molecular, posteriormente, se calculan las fuerzas que actúan sobre cada átomo, aplicando ecuaciones derivadas de la segunda ley de Newton, como se muestra en la siguiente ecuación [124].

$$E_{total} = \sum_{enlaces} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{angulos} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{diedros} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{R^{12}_{ij}} - \frac{B_{ij}}{R^6_{ij}} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right] \quad (2.43)$$

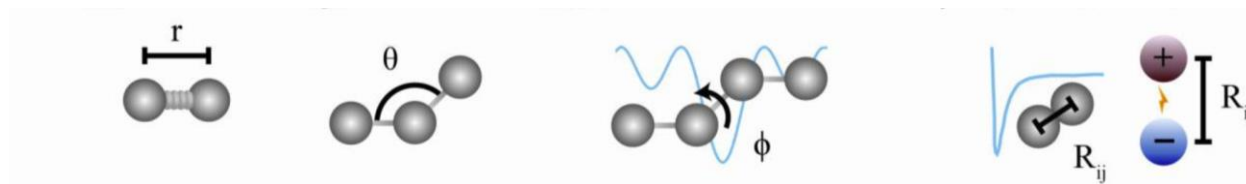


Figura 2.2 Formas de vibración molecular

Estas fuerzas provienen tanto de interacciones entre átomos enlazados como de interacciones no enlazadas. Los enlaces químicos y los ángulos entre átomos se modelan como resortes armónicos virtuales, mientras que los ángulos diedros que representan las rotaciones alrededor de un enlace, se describen mediante una función sinusoidal que aproxima las diferencias de energía entre las conformaciones eclipsada y alternada.

En cuanto a las interacciones no enlazadas, estas se deben principalmente a las fuerzas de van der Waals y a las interacciones electrostáticas. Las primeras se representan mediante el potencial de Lennard-Jones [125], que describe la atracción y repulsión entre átomos en función de su distancia, mientras que las segundas se modelan de acuerdo con la ley de Coulomb, que relaciona las fuerzas entre partículas cargadas eléctricamente.

En las simulaciones de dinámica molecular se emplean diversos campos de fuerza, entre los más utilizados se encuentran AMBER, CHARMM y GROMACS. Aunque difieren principalmente en la manera en que se parametrizan, todos comparten fundamentos teóricos similares y tienden a generar resultados comparables.

Una vez que se han calculado las fuerzas que actúan sobre cada átomo, sus posiciones se actualizan de acuerdo con las leyes del movimiento de Newton. Luego, el tiempo de simulación avanza en intervalos extremadamente pequeños, del orden de una o dos milbillonésimas de segundo, repitiendo este proceso millones de veces para obtener una trayectoria temporal completa del sistema. Dado el enorme volumen de cálculos involucrados, estas simulaciones suelen realizarse en clústeres de computadoras o supercomputadoras que emplean decenas o cientos de procesadores trabajando en paralelo.

CAPÍTULO 3: Metodología

El análisis desarrollado en el presente trabajo inicio con la búsqueda de 42 alérgenos de fragancia de uso cotidiano y 8 hidroperóxidos de linalol, encontrados en la literatura, lo que permitió establecer un conjunto de compuestos relevantes en productos de uso común, que sirvieron como base para los estudios de modelado molecular y análisis computacional. La correcta construcción y optimización de estas moléculas resulta importante para garantizar confiabilidad de los resultados. Las estructuras de los cincuenta compuestos analizados fueron construidas mediante los códigos SMILES reportados en PubChem. La búsqueda conformacional permite tener la certeza de que se tiene la estructura de mínima energía la cual se encuentra presente en la naturaleza los confórmeros utilizados en este trabajo se obtuvieron con Hyperchem [126] que utiliza el campo de fuerza MM+. Seguido a esto las estructuras de mínima energía encontradas (confórmeros) se pre-optimizaron con MOPAC [127] a partir de métodos semiempíricos PM7 haciendo uso del software gabedit [128]. Las geometrías de los alérgenos incluyendo los hidroperóxidos fueron optimizados con métodos cuánticos a un nivel de teoría X/6-311++G(2d,2p) donde (X: B3LYP [129], M06 [130], M06L [131] y ω B97XD [132]) en fase acuosa utilizando el modelo polarizable continuo desarrollado por Tomasi y colaboradores [133], los cálculos que se reportan se realizaron utilizando Gaussian 09 [134], por otro lado los resultados obtenidos se visualizaron con GaussView [135] y Gabedit [128].

El estudio de acoplamiento se realizó empleando el sitio web SwissDock implementado por el instituto de bioinformática [136] y PyRx [137], el complejo y la energía de unión se analizaron utilizando el software Chimera [138] mientras que las interacciones ligando-receptor con Discovery Studio Visualizer 2019 [139]. El análisis de la homología de proteínas se llevó a cabo con el código FASTA y el sitio web BLAST protein [84].

La dinámica molecular se realizó mediante los programas GROMACS [140] y VMD [141] respectivamente, se construye una caja de simulación y se posiciona el complejo proteína-ligando en el centro geométrico, se asegura una separación mínima de 1.0 nm entre los extremos de la proteína y los límites de la caja de simulación, posteriormente se realiza la solvatación del sistema que consiste en agregar moléculas de solvente (agua) a la caja de simulación y se agregan iones de Cl^- si el soluto tiene la carga neta positiva, si es negativa agrega iones de Na^+ lo anterior con la finalidad de equilibrar las cargas en el sistema, cabe resaltar que en este trabajo para la dinámica

molecular se consideraron tres proteínas las cuales fueron solvatadas e ionizadas con distintos números de moléculas, al receptor olfativo OR1A1 se agregaron 28,618 moléculas de agua y 7 iones de Cl^- , a OR5AN1 se agregaron 9,509 moléculas de agua y 1 ion de Cl^- y a la histamina H2 se le añadieron 16,276 moléculas de agua y 10 iones de Cl^- . A continuación, se realiza la minimización de la energía para asegurar el correcto acomodo de los átomos y garantizar una geometría razonable al inicio de la simulación, posterior al paso anterior es necesario equilibrar el sistema antes de la producción de la dinámica molecular para alcanzar condiciones fisiológicamente realistas y ajustar la temperatura y presión respectivamente para ello se realiza en dos etapas la primera se lleva acabo usando el ensamble canónico NVT (número de partículas a temperatura y volumen constante) hasta que la temperatura del sistema alcance el valor deseado, y la segunda etapa se lleva a cabo mediante el ensamble isobárico – isotérmico NPT (número de partículas a temperatura y presión constante) lo que permite estabilizar la presión y alcanzar la densidad deseada. Finalmente se realiza la simulación de la dinámica molecular durante 100 nanosegundos para analizar la estabilidad de las interacciones del complejo.

CAPÍTULO 4: Resultados. Reglas de cinco de Lipinski y propiedades ADMET

El análisis de RO5 y de las propiedades ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad) constituye una herramienta fundamental para evaluar el comportamiento biológico y la biodisponibilidad potencial de compuestos químicos. Para los alérgenos de fragancia y las especies oxidadas del linalol, este estudio permite obtener información relevante sobre su posible interacción con sistemas biológicos, y conocer los posibles riesgos relacionados con su exposición, dando lugar al conocimiento sobre su impacto en la salud humana.

Para este estudio se analizaron 42 moléculas que son alérgenos de fragancia los cuales se reportan en la literatura, estos AF son los más comunes en productos de uso cotidiano, y 8 especies oxidadas del linalol, mismos que se muestran en la tabla 4.1.

Tabla 4.1 Alérgenos de fragancia.

	Alérgenos		Alérgenos
1	3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol (linalol)	26	1-metil-4-propan-2-ilidenociclohexeno (Terpinoleno)
2	(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol (geraniol)	27	1-((3R,3aR,7R,8aS)-3,6,8,8-tetrametil-2,3,4,7,8,8a-hexahidro-1H-3a,7-metanoazulen-5-il)etan-1-ona (Acetil cedreno)
3	2H-cromen-2-ona (cumarina)	28	2-metil-5-prop-1-en-2-ilciclohex-2-en-1-ona (carvona)
4	3,6-dimetilocta-6-en-1-ol (citronelol)	29	Acetato de 3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ilo (Acetato de linalilo)
5	(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienal (citrál)	30	6,6-dimetil-2-metilidenobiciclo[3.1.1]heptano (β - pineno)
6	(2E)-3-fenilprop-2-enal (cinamaldehído)	31	(1R,2R, 4aS, 8aS) -1-[(3R)-3-hidroxi-3-metilpent-4-enil]-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a , 6,7,8-hexahidro-1H - naftalen-2-ol (Sclareol)
7	2-metil-5-(propan-2-il)fenol (carvacrol)	32	(2Z)-2-Metil-5-[(1S,2R,4R)-2-metil-3-metilidenobiciclo[2.2.1]heptan-2-il]pent-2-en-1-ol (β -santalol)
8	Furan-2-ilmetanol (alcohol furfúrilico)	33	2-(4-metilciclohex-3-en-1-il)propan-2-ol (α -Terpineol)
9	Prop-2-enoato (acrilato de etilo)	34	4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (Vainillina)
10	acetato de bencilo	35	1,3,3-trimetil-2-oxabiciclo[2.2.2]octano (Eucalipto)
11	1-metil-4-(1-metiletenil)ciclohexano (limoneno)	36	2-hidroxibenzaldehído (Salicilaldehído)
12	4-(4-hidroxi-4-metilpentil)ciclohex-3-eno-1-carbaldehído (lyral)	37	oct-2-inoato de metilo
13	3-(4-terc-butilfenil)-2-metilpropanal (lilial)	38	Acetato de (2-metil-1-fenilpropan-2-ilo) (Acetato de dimetilbencilcarbinilo)
14	4-metoxi-4-[(E)-prop-1-enil]fenol (isoeugenol)	39	4,6,6,7,8,8-hexamethyl-1,3,4,7-tetrahydrocyclopenta[g]isochromene (hexametilindanopirano)

15	7-hidroxi-3,7-dimetiloctanal (hidroxicitronelal)	40	(E)-1-(2,6,6-trimetilciclohexen-1-il)but-2-en-1-ona (Damascona)
16	(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-ol (farnesol)	41	3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilpropanal (Helional)
17	2-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)fenol (eugenol)	42	2,4-dihidroxi-3,6-dimetilbenzoato de metilo (Evernyl)
18	2-hidroxibenzoato de bencilo (salicilato de bencilo)	43	2,2,6-Trimetil-6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol
19	(4-metoxifenil)metanol (alcohol anisílico)	44	2-(5-metil-5viniltetrahidrofuran-2-il)propan-2-ol
20	(3E)-3-metil-4-(2,2,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)but-3-en-2-ona (alpha isometil ionona)	45	2,6-dimetiloct-1,7-dien-3,6-diol
21	1,7,7-Trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (Alcanfor)	46	6-hidroxi-2,6-dimetiloct-1,7-dien-3,6-diol
22	(2E)-2-bencilidenoheptan-1-ol (Alcohol amilcinamílico)	47	2,6-dimetiloct-3,7-dien-2,6-diol
23	Acetato de [(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil] (Acetato de geranilo)	48	2,6-dimetiloct-2,7-dien-1,6-diol
24	2-(3-oxo-2-pentilciclopentil)acetato de metilo (Hediona)	49	7-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,5-dien-3-ol
25	(2S,5R)-5-metil-2-propan-2-ilciclohexan-1-ol (Mentol)	50	6-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,7dien-3-ol

4.1 Regla de 5 de Lipinski (Propiedades fisicoquímicas)

Se analizaron las propiedades químicas y farmacocinéticas de cada una de las moléculas estudiadas. El análisis *in-silico* de las cincuenta moléculas clasificadas como alérgenos de fragancia realizado mediante la página web ADMETLab 2.0, señala que todas cumplen con los criterios establecidos por la RO5 desde el punto de vista que las propiedades fisicoquímicas indica que todas las moléculas analizadas presentan un peso molecular ≤ 500 Da, como se puede observar en la primera columna de la tabla 4.2, por otro lado, el logP indica el coeficiente de partición de un compuesto en dos fases indica que tan soluble es una molécula un logP ≤ 5 , representa el número de donantes de enlaces de hidrógeno ≤ 5 , número de aceptores de enlaces de hidrógeno ≤ 10 , de acuerdo con los resultados obtenidos se sugiere que las cincuenta moléculas analizadas en la tabla presentan características favorables para la permeabilidad y absorción oral, debido a que todas las moléculas cumplen con los criterios de que tienen ≤ 5 donantes de enlaces de hidrógeno y ≤ 10 aceptores de hidrógeno (ver tabla 4.2). Dado que ninguno de los compuestos evaluados viola esta regla se puede decir que estos alérgenos comparten un perfil químico similar que favorece la absorción y paso a través de las barreras biológicas, esto podría explicar su capacidad para interactuar con las dianas biológicas del organismo contribuyendo a lo que podría relacionarse con la capacidad para provocar reacciones alérgicas a personas sensibles.

Tabla 4.2 Propiedades fisicoquímicas de los alérgenos de fragancia donde nHA: número de aceptores de enlaces de hidrógeno, nHD: número de donadores de enlace de hidrógeno y LogP: coeficiente de partición en octanol.

Molécula	Peso molecular g/mol	nHA	nHD	LogP
1	154.14	1	1	2.98
2	154.14	1	1	2.95
3	146.04	2	0	1.67
4	156.15	1	1	3.14
5	152.12	1	0	2.79
6	132.06	1	0	1.75
7	150.01	1	1	3.25
8	98.04	2	1	0.35
9	150.07	2	0	1.24
10	100.05	2	0	2.03
11	136.13	0	0	4.36
12	210.16	2	1	2.05
13	204.50	1	0	3.82
14	164.08	2	1	2.00
15	172.15	2	1	1.29
16	222.20	1	1	4.70
17	164.08	2	1	2.29
18	228.08	2	1	1.66
19	138.07	2	1	1.14
20	206.17	1	0	4.20
21	152.12	1	0	2.58
22	314.22	2	0	4.59
23	196.15	2	0	3.68
24	226.16	3	0	2.66
25	204.15	1	1	3.62
26	136.13	0	0	4.40
27	246.20	1	0	4.46
28	150.10	1	0	2.52
29	196.15	2	0	3.29
30	136.13	0	0	3.62
31	308.27	2	2	4.35
32	220.18	1	1	3.24
33	154.14	1	1	3.08
34	152.05	3	1	1.09
35	154.14	1	0	2.58
36	228.08	3	1	3.65
37	154.10	2	0	3.09
38	192.12	2	0	2.85
39	158.20	1	0	5.00
40	192.15	1	0	3.94
41	192.08	3	0	1.85

42	196.07	4	2	2.51
43	170.13	2	1	1.65
44	170.13	2	1	1.76
45	170.13	2	2	1.07
46	168.12	2	1	1.01
47	170.13	2	2	1.04
48	179.13	2	2	1.05
49	186.13	3	2	0.83
50	186.13	3	2	1.03

4.2 Propiedades ADMET

Las figuras 4.1 y 4.2 muestra los resultados de absorción para cada una de las moléculas analizadas, en el apartado de absorción se evaluó el valor de permeabilidad de las células CaCo-2 a pesar de que indica la permeabilidad intestinal, también nos indica la capacidad de cruzar barreras epiteliales que comparten similitudes con las barreras epiteliales respiratorias (nasales y pulmonares) [142]. En la figura 4.2 se muestra el valor de F20% que es la biodisponibilidad que indica la persistencia del alérgeno en el cuerpo.

La figura 4.1 muestra los resultados de permeabilidad intestinal (CaCo-2), de acuerdo a los valores establecidos por ADMETlab 2.0 una molécula presenta buena permeabilidad, es decir excelente capacidad para atravesar barreras epiteliales cuando los valores son $> -5.15 \log P_{app}$ en 10^{-6} cm/s, y observamos que las 50 moléculas analizadas presentan resultados más altos a ese valor, destacando la molécula hexametilindanopurano (39) que se muestra en color verde en la figura. Lo anterior sugiere que posiblemente los alérgenos no llegan solo a la nariz, sino que tienen la capacidad de atravesar las barreras nasales y llegar al torrente sanguíneo, distribuirse en el organismo y ocasionar reacciones sistémicas si el sistema inmunológico lo reconoce como una amenaza. Además, evaluamos la fracción del compuesto que queda en el cuerpo después de 20 horas F20%, como se muestra en la figura 4.2, lo que indirectamente nos dice si el compuesto se queda o se va rápido, de acuerdo con los rangos establecidos aquellas moléculas como (1)linalol 0.13 y (13)lilial 0.25 que muestran valores entre 0-0.3 indican que se excretan rápido es decir para linalol en 20 horas solo permanece el 13% de la dosis original en el organismo, por el contrario aquellas moléculas que se encuentran en el rango 0.31-0.7 como (6)cinamaldehído 0.31 y (24)Hediona 0.53, señala que en 20 horas el 53% de hedionda aún se encuentra en el organismo lo

que indica que el compuesto tiene una eliminación moderadamente lenta lo que puede llevar a una acumulación tras exposiciones repetidas, finalmente aquellas moléculas con valores más altos de 0.71-1 como (4)citronelol 0.93 y (17)eugenol 0.73 revelan una eliminación lenta presentando un alto potencial de acumulación en el organismo.

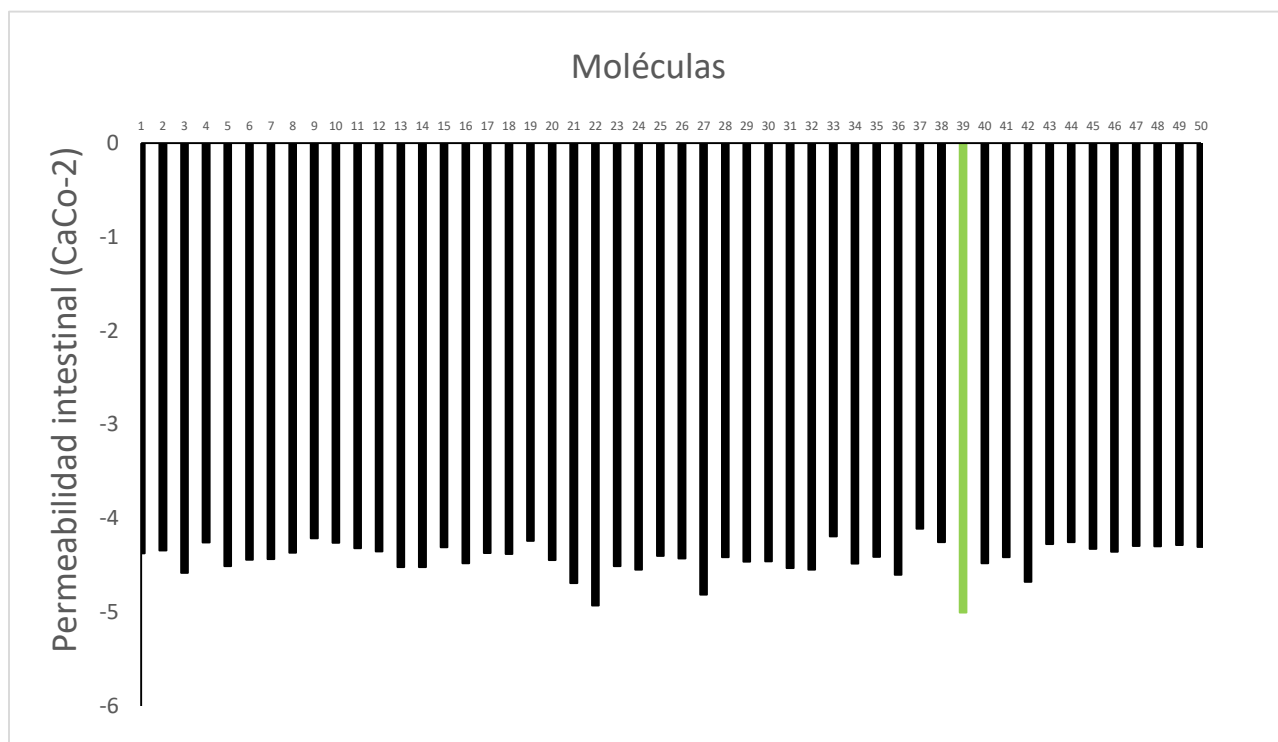


Figura 4.1 Predicción in silico de las propiedades ADMET absorción de CoCa-2, el color verde indica la molécula con mayor permeabilidad intestinal.

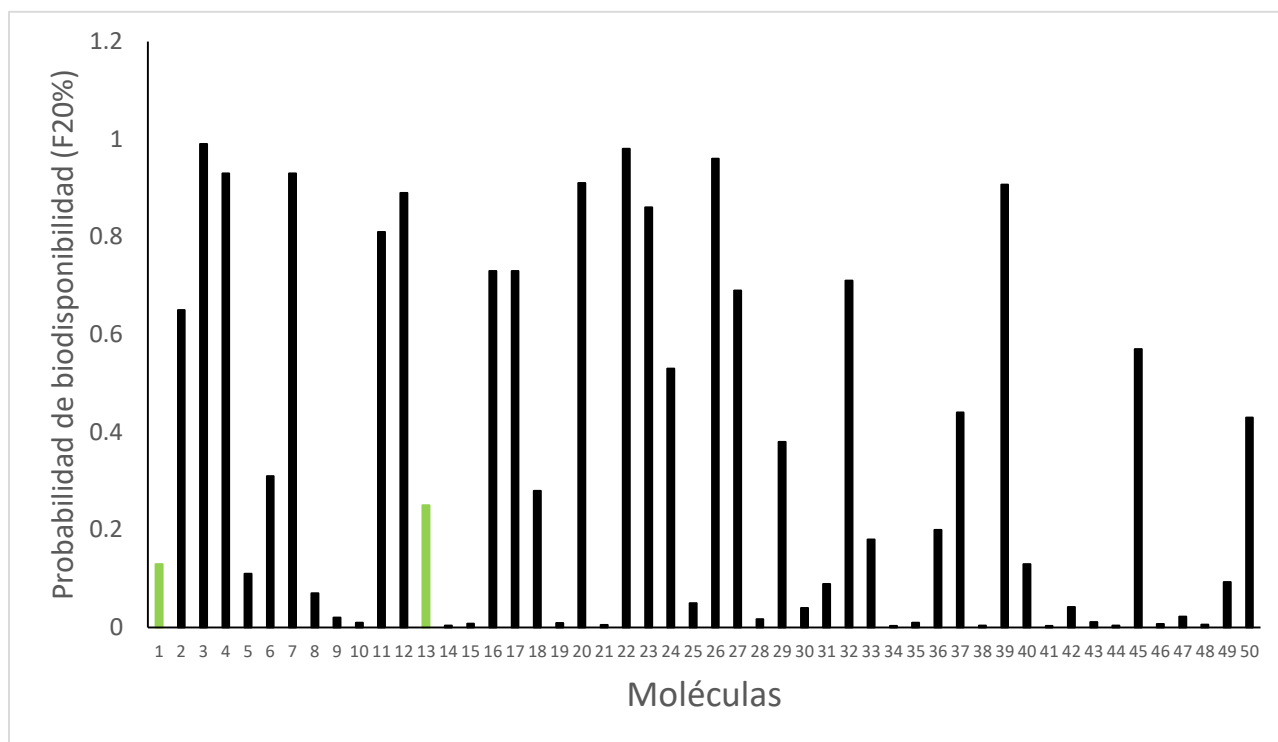


Figura 4.2 Predicción in silico de las propiedades ADMET absorción de F20%, el verde indica moléculas que se excretan rápido del organismo.

La distribución señala hasta dónde puede viajar el alérgeno en el cuerpo después de absorberse, y esto sugiere el posible daño potencial que puede ocasionar, si se distribuye ampliamente puede llegar a la piel, hígado, pulmones ocasionando reacciones sistémicas. Para ello se consideran dos parámetros importantes, volumen de distribución (VD) que indica cuanto se esparce el compuesto en el cuerpo fuera de la sangre y la fracción del compuesto no unida a proteínas (FU) que revela cuanto alérgeno está libre para interactuar con el sistema inmunológico.

La figura 4.3 muestra los resultados obtenidos de volumen de distribución. Por el contrario de los fármacos, en el caso de alérgenos es preferible tener un VD bajo <0.3 L/Kg ya que eso revela que se queda mayormente en la sangre y no entra a los tejidos por lo que tiene un bajo riesgo sistémico, mientras que si los valores son >1.0 L/Kg sugiere que se pueden acumular en tejidos grasos y órganos por lo que podría aludir a un mayor riesgo de alergias. De los cincuenta compuestos analizados se observó que 35 de estos tienen valores >1.0 L/Kg como (1)linalol 1.60 L/Kg y (2)geraniol 1.98 L/Kg mientras que los otros 15 compuestos como lo son (17)eugenol 0.83 L/Kg y (18) salicilato de bencilo 0.89 L/Kg se muestran en un riesgo moderado, es decir se encuentra en

la sangre y en líquidos extracelulares. Por otro lado, la figura 4.4 muestra los resultados de F_u aquellos compuestos que se encuentren en un valor $F_u < 10\%$ como (11)limoneno 9.24% e (14)isoeugenol 6.60% indica que hay una baja disponibilidad libre es decir más del 90% está unido a proteínas en sangre y se libera lentamente sin acumulación. Sin embargo aquellos compuestos que se encuentran en valores entre 10 y 30% es que hay una disponibilidad moderada como (3)cumarina 12.25% y (5)citral 10.90% lo que indica que hay una mayor cantidad de alérgeno libre que puede unirse a tejidos y/u órganos. Finalmente las moléculas que se encuentran en valores $>30\%$ como (15)hidroxicitronelal 72.46% y (21)alcanfor 35.44% lo que señala que hay una mayor cantidad de alérgeno libre por lo que presenta una mayor probabilidad a interactuar con el sistema inmunológico.

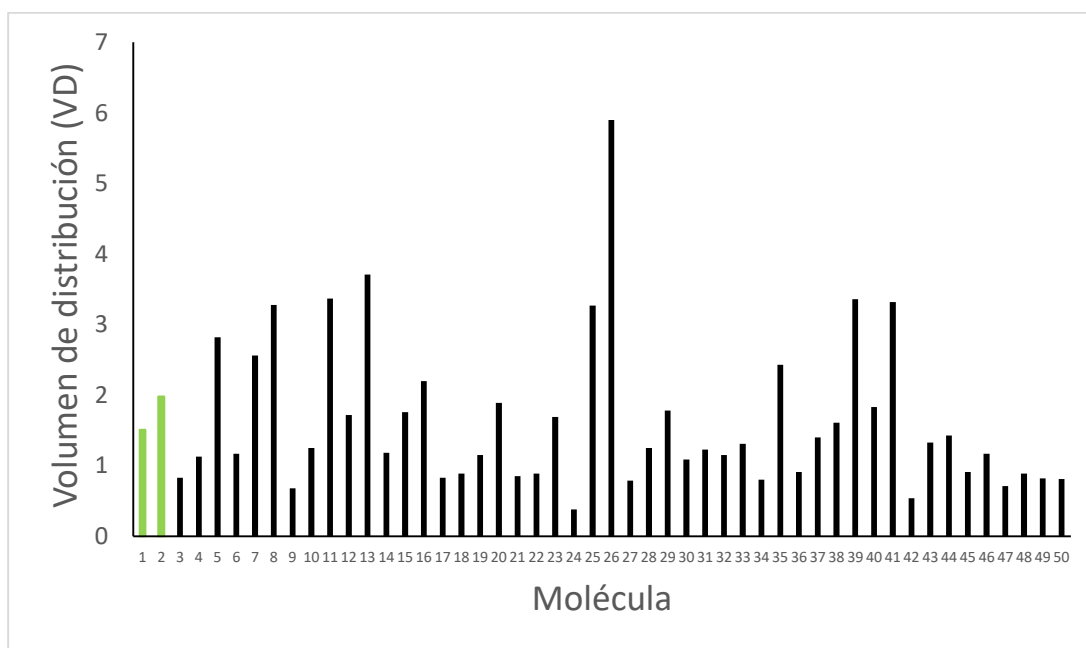


Figura 4.3 Predicción in silico de las propiedades ADMET distribución de VD, el color verde señala moléculas con menor riesgo de alergenicidad.

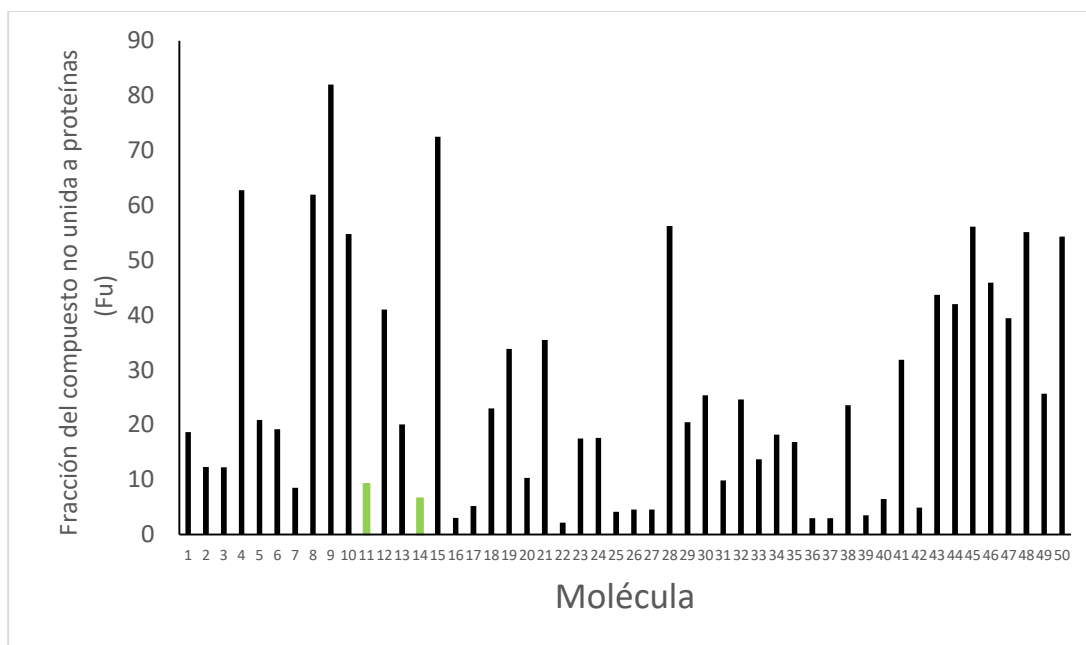


Figura 4.4 Predicción in silico de las propiedades ADMET distribución de Fu, el color verde señala compuestos con baja disponibilidad libre en el organismo.

Analizar el metabolismo en los alérgenos de fragancia es necesario para comprender su potencial de sensibilización, esto debido a que muchos alérgenos no son sensibilizantes por si mismos pero sus metabolitos formados en el cuerpo o en la piel pueden convertirse en compuestos más reactivos que se unen a proteínas desencadenando una respuesta alérgica al ser metabolizadas por enzimas del CYP450.

En la tabla 4.3 muestra el resultado de la evaluación de 50 moléculas, donde se observa que un alto porcentaje de estas actúan como enzimas de CYPC19, CYPC9 y CYP3A4, lo que sugiere que su biotransformación por rutas metabólicas específicas son capaz de generar productos sensibilizantes en contraste con el porcentaje de moléculas que actúan como inhibidores, que resulta menor, lo que sugiere que estos alérgenos no participan significativamente con el metabolismo de otros compuestos, pero si son transformados, dado los resultados indica que aunque la capacidad inhibitoria es baja el riesgo de interacciones metabólicos es reducido, pero podrían ser importantes para la sensibilización en personas expuestas a estos alérgenos de fragancia.

Tabla 4.3 Predicción in silico de las propiedades ADMET metabolismo.

Molécula	CYP1A2 inhibidor	CYP1A2 sustrato	CYP2C19 inhibidor	CYP2C19 sustrato	CYP2C9 inhibidor	CYP2C9 sustrato	CYP2D6 inhibidor	CYP2D6 sustrato	CYP3A4 inhibidor	CYP3A4 sustrato
1	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
2	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
3	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO
4	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO
5	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
6	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO
7	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
8	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO
9	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
10	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI
11	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
12	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO
13	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI
14	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
15	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
16	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO
17	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI
18	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO
19	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI
20	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
21	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
22	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO
23	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO
24	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
25	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO
26	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
27	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
28	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
29	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI
30	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO
31	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI
32	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
33	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
34	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO
35	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
36	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
37	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI
38	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI
39	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI
40	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
41	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI

42	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
43	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
44	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
45	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
46	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
47	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
48	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO
49	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO
50	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO

La excreción en compuestos como alérgenos de fragancia es necesario ya que permite evaluar como el cuerpo los elimina y procesa, para ello se consideran dos parámetros CL que mide la eficiencia con la que el cuerpo elimina un compuesto y el tiempo de vida media $T_{1/2}$ indica cuanto tiempo tarda el cuerpo en eliminar el 50% de la sustancia es importante para entender la persistencia del compuesto en el organismo.

La figura 4.5 muestra los valores de CL. De acuerdo con los valores establecidos por ADMETLab 2.0 un valor >5 ml/min/kg indica que el compuesto se elimina rápidamente del organismo aquellas moléculas con valores mayor a 5 ml/min/kg como (34)vanilina 9.65 ml/min/kg y (36)salicilaldehído 13.76 ml/min/kg, que sugiere que el compuesto se elimina rápido de la sangre y se puede excretar por vía hepática o renal, por otro lado, moléculas con valores <5 ml/min/kg su eliminación del organismo es más lenta, como el caso de (27)acetil cedreno 3.972 ml/min/kg y (31)sclareol 4.886 ml/min/kg.

La figura 4.6 muestra el tiempo de vida media $T_{1/2}$ para alérgenos de fragancia se prefiere que se elimine rápido para disminuir el riesgo de interacciones con el sistema inmunológico, los valores establecidos para evaluar $T_{1/2}$ son $T_{1/2} \leq 3h$ probabilidad (0.7 – 1.0) indica el compuesto se elimina rápido lo que sugiere que no se acumula en el cuerpo, moléculas como (8) alcohol furfúrilico 0.89 y (42) evernyl 0.85, muestran una eliminación rápida lo que sugiere que no se quedan en el organismo por un largo tiempo, por otro lado, cuando los valores se encuentran dentro de estos rangos $T_{1/2} > 3h$ probabilidad (0 – 0.7) señala que el compuesto se va de forma más lenta lo que sugiere que se queda mayor tiempo aumentando el riesgo de interactuar con el sistema inmunitario, como el caso (22) alcohol amilcinamilico 0.03 y (28) carbona 0.63, lo que indica una eliminación lenta del organismo y mayor probabilidad de interactuar con el sistema inmunitario.

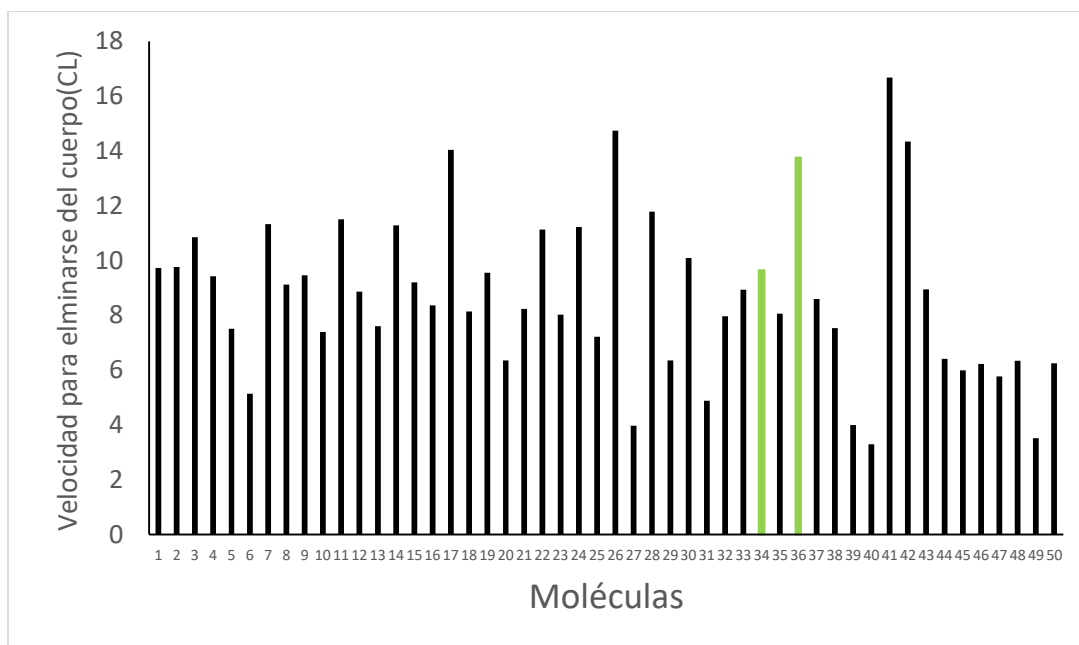


Figura 4.5 Predicción in silico de las propiedades ADMET excreción de CL, el verde señala compuestos que se eliminan rápido de la sangre del cuerpo.

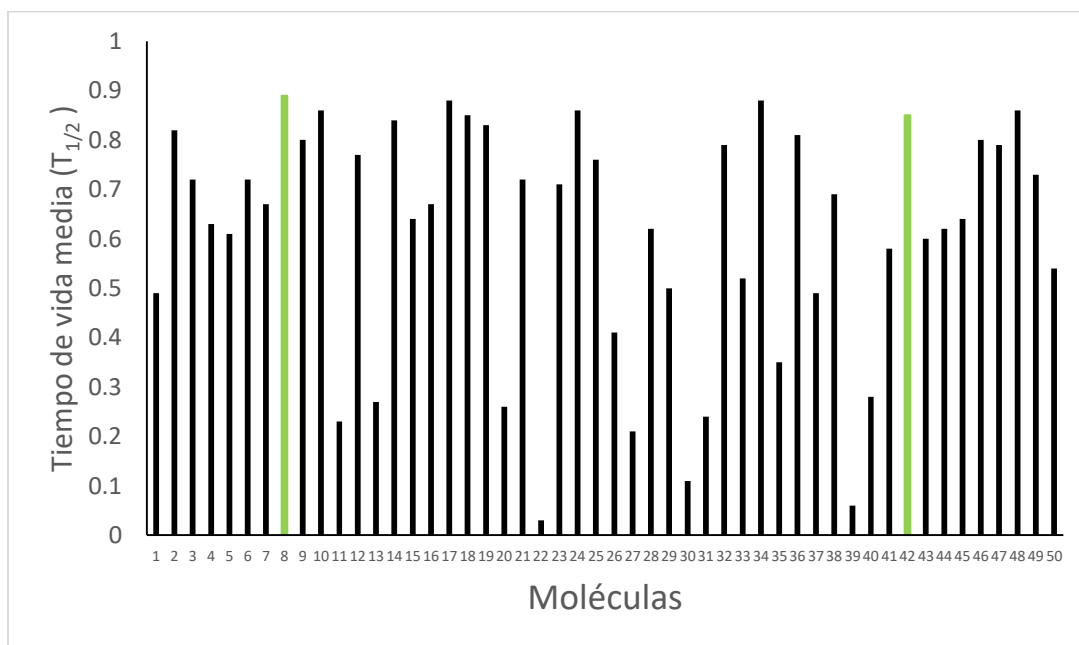


Figura 4.6 Predicción in silico de las propiedades ADMET excreción de T_{1/2}, el color verde indica moléculas que no se acumulan en el organismo.

La toxicidad es el último parámetro a evaluar dentro de las propiedades ADMET, y es importante para el análisis de alérgenos de fragancia, dentro de la toxicidad existen algunas variables que son importantes a considerar para evaluar la posible toxicidad de los alérgenos de fragancia, en la literatura hemos encontrado que estos compuestos no se consideran tóxicos y se encuentran permitidos en productos de uso cotidiano a bajas concentraciones [60], con la finalidad de corroborar esta información se realiza la predicción *in silico* de la toxicidad de estas moléculas, y se analizan las variables como AMES que representa la mutagenicidad media según esta prueba, las probabilidades de que sea cancerígeno, de que muestre irritación de ojos y su posible toxicidad respiratoria.

En la figura 4.7 se aprecian los resultados de la prueba AMES las moléculas que muestran resultados de 0 - 0.3 como (13) lilial 0.01 y (14) isoeugenol 0.075 la probabilidad de ser mutagénicas es casi nula, por su parte moléculas como (5) citral 0.427 que se encuentran dentro de los valores de 0.3 - 0.7 muestran una moderada probabilidad de serlo y las moléculas que se encuentran dentro del rango 0.7 – 1 como lo son (49) 7-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,5-dien-3-ol 0.873 y (50) 6-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,7dien-3-ol 0.817 son mayormente probables de ser mutagénicas lo que sugiere que estos compuesto podría dañar el ADN.

En la figura 4.8 se ilustran los resultados de la probabilidad de que los compuestos sean cancerígenos se observa que 39 compuestos muestran una baja probabilidad de ser cancerígenos, sin embargo 11 compuestos muestran valores mayores a 0.7 lo que indica una probabilidad mayor de ser cancerígenos como (4) cumarina 0.837 y (5) citronelol 0.880. La figura 4.9 muestra los resultados de la probabilidad que los compuestos ocasionen irritación de ojos, observamos que solo 3 moléculas (22) Hediona 0.114, (24) acetato de geranilo 0.607 y (43) 2,2,6-Trimetil-6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol 0.646 muestran valores de 0 - 0.7 lo que indica que la probabilidad de ocasionar irritación es baja, mientras que el resto de las moléculas muestran valores más altos como (1) linalol 0.988 y (2) geraniol 0.986 lo que sugiere una alta probabilidad a causar irritación en ojos. Por ultimo en la figura 4.10 se observan los resultados de la probabilidad de que tengan toxicidad respiratoria, aquellas moléculas que se encuentran en los valores de 0 – 0.7 como (9) acrilato de etilo 0.311 y (17) eugenol 0.511 muestran una moderada probabilidad ocasionar

toxicidad respiratoria, por el contrario, aquellas moléculas que se encuentran dentro 0.7 – 1 como (21) alcanfor 0.867 y (22) alcoholamilcinamico 0.834 presentan una mayor probabilidad.

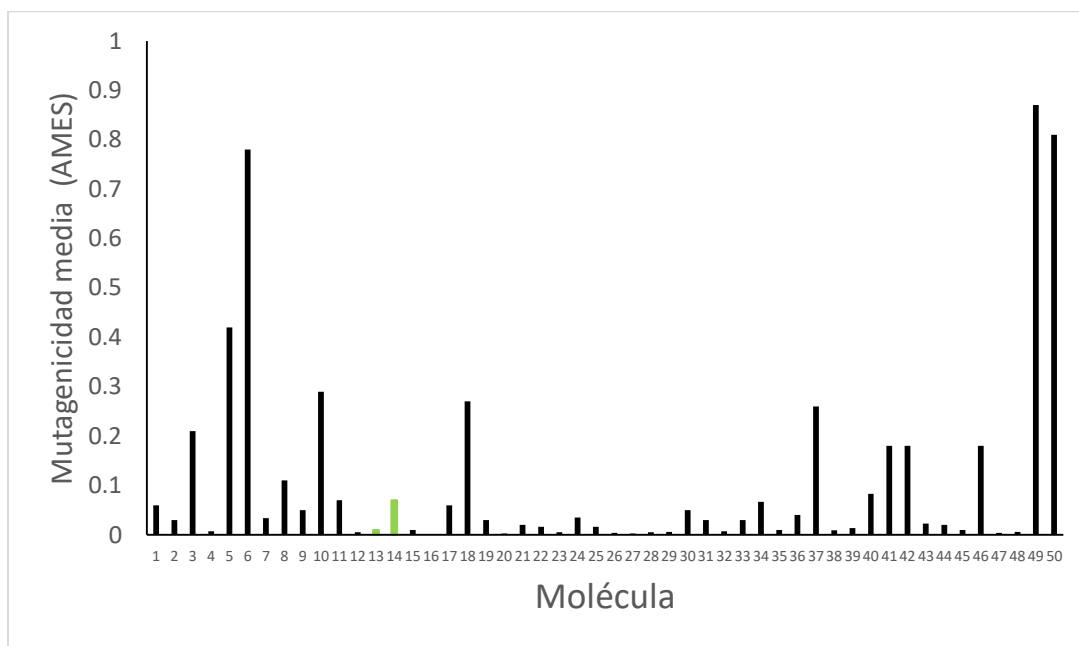


Figura 4.7 Predicción in silico de las propiedades ADMET toxicidad de AMES, moléculas de color verde indican una casi nula probabilidad de ser mutagénicas.

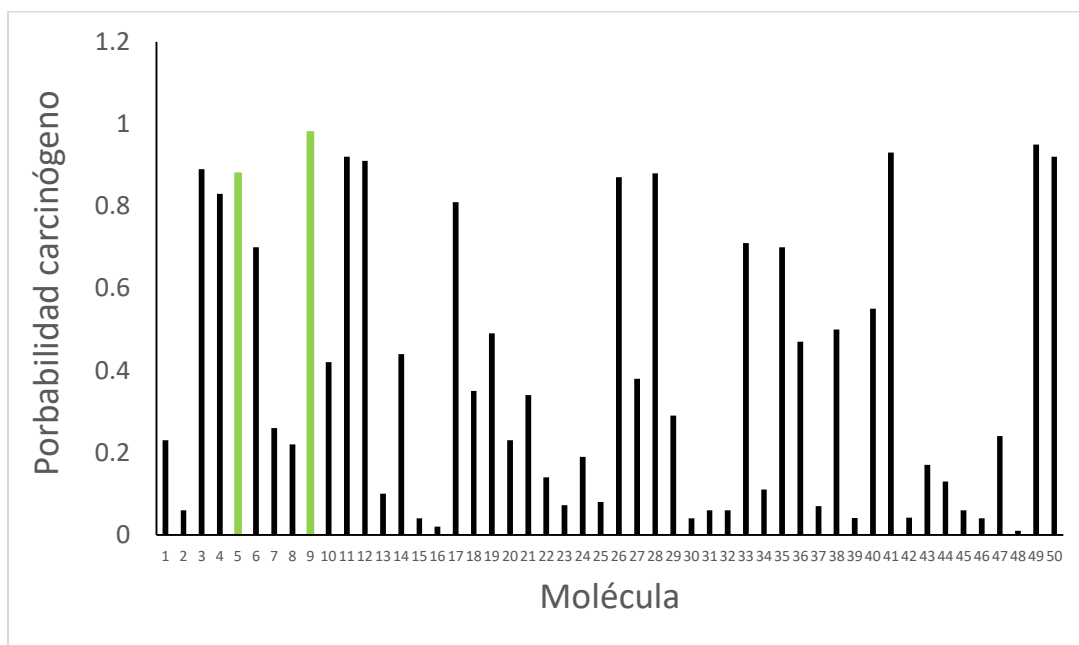


Figura 4.8 Predicción in silico de las propiedades ADMET toxicidad de carcinógeno, moléculas en verde señalan mayor probabilidad de ser cancerinógenas..

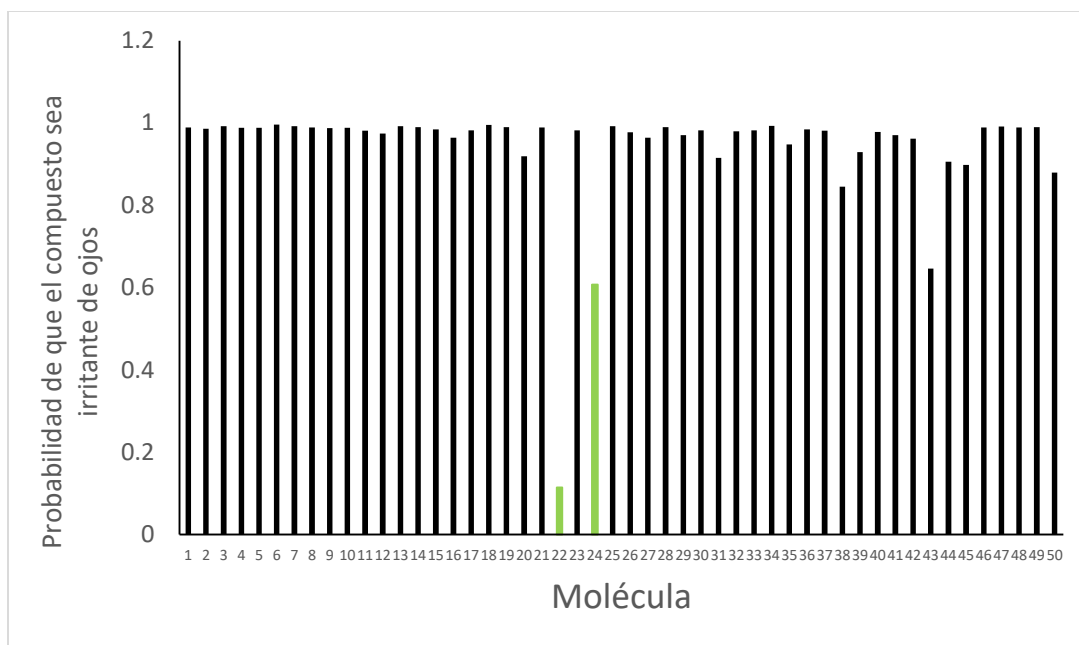


Figura 4.9 Predicción in silico de las propiedades ADMET toxicidad de irritación de ojos, el verde indica moléculas con baja probabilidad de ser irritantes de ojos.

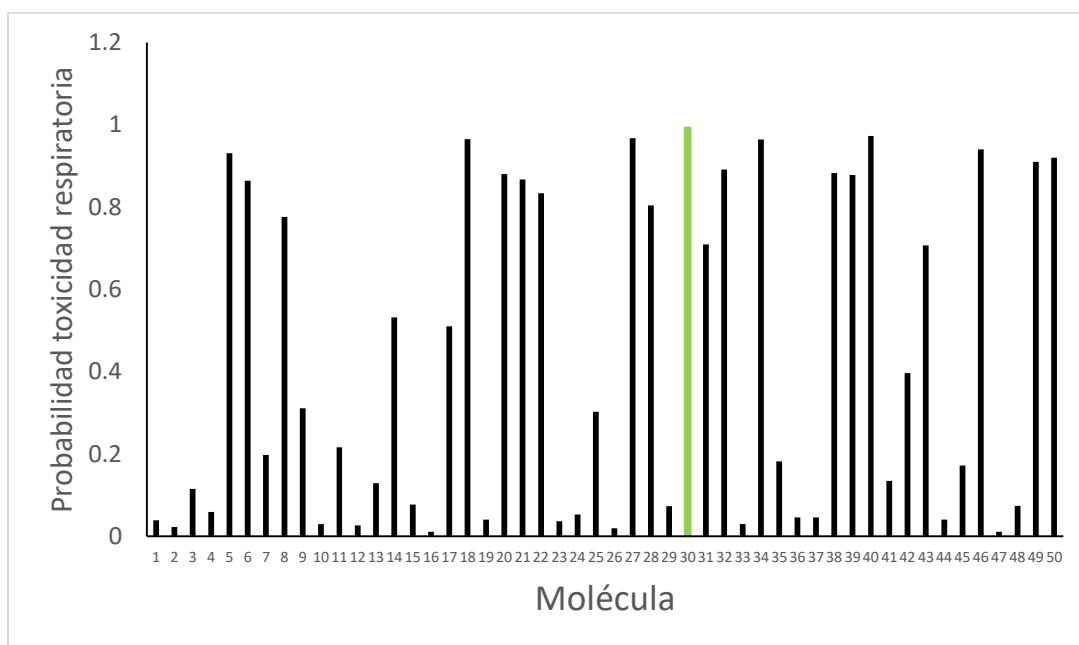


Figura 4.10 Predicción in silico de las propiedades ADMET toxicidad de irritación de toxicidad respiratoria, el verde muestra la molécula con mayor probabilidad de ser toxica al ser inhalada.

Los resultados de las propiedades ADMET evaluadas en este capítulo indicaron que los alérgenos de fragancia presentan variedad en cuanto a adsorción, distribución, metabolismo y excreción, observamos que algunas moléculas se absorben mejor que otras, los resultados de metabolismo señalan que más del 50% de las moléculas son metabolizadas como sustratos, en cuanto a toxicidad se obtuvo que aproximadamente el 90% de los compuestos analizados presentan índices de irritación de ojos. Sin embargo, estas propiedades por sí solas no explican el mecanismo molecular sensibilización alérgica. Para profundizar en este mecanismo es necesario determinar la interacción molecular específica entre estos alérgenos y los receptores olfativos que permita predecir la afinidad de unión y el modo de interacción entre estos con el fin de identificar posibles complejos estables que pudieran estar implicados en el desencadenamiento de la SQM.

CAPÍTULO 5: Resultados

5.1 Acoplamiento molecular de los alérgenos de fragancia con los receptores olfativos.

Una de las herramientas clave para analizar la interacción ligando - receptor que permite identificar la unión de moléculas pequeñas a macromoléculas como receptores olfativos es el acoplamiento molecular [143], cuyo objetivo es predecir la afinidad de unión entre receptores y ligandos mediante la generación de un modelo estructural complejo [144]. Entre las principales aplicaciones del acoplamiento molecular, resalta el diseño de fármacos asistido computacionalmente, así como conocer la activación o inhibición de proteínas al estar en contacto con micromoléculas [118]. Lo que nos permite facilitar la comprensión de mecanismos de interacción molecular que resulta necesario para la predicción de sitios de unión [144].

En este trabajo se analizó el acoplamiento molecular de cincuenta compuestos los cuales se encuentran enlistados en la tabla 4.1. Cabe mencionar que la selección de los primeros cuarenta y dos AF se llevó a cabo a partir de la búsqueda en artículos de uso cotidiano utilizados en México, los cuales se encuentran en perfumes, artículos de limpieza, de aseo personal, juguetes, artículos de bebé entre otros, estos AF ya se reportan en la literatura [60][145]. Los ocho compuestos restantes son especies oxidadas del linalol [146], debido a que en la literatura ya se encuentra establecido que el linalol en presencia del aire se autooxida y se reconoce como una causa frecuente de alergias de contacto a fragancias [65] [147], así como a otras reacciones alérgicas dando positivo a las pruebas de parche realizadas [148].

Se evaluaron dos receptores olfativos OR5AN1 y OR1A1, debido a que en la literatura ya está reportado que son capaces de activarse en presencia de fragancias como (R)-muscona [149]. El sitio de unión del receptor OR1A1 se encontró reportado en la literatura [149], y se corroboró con el sitio web PrankWeb [150], encontrado que los aminoácidos que conforman el sitio catalítico son TYR178, MET174, PHE173, TYR250, GLY108, VAL254, TYR276, VAL203, TYR258, MET199, ILE181, GLY202, ASN155, ASN109, HSE159, ILE105, PHE206, ASP180. Por su parte Lucky Ahmed y colaboradores [149] también reportan el sitio de unión del receptor olfativo OR5AN1; sin embargo, éste no coincide con los aminoácidos que conforman esta proteína, por lo

que se procedió a encontrarlo con PrankWeb debido al resultado favorable previamente obtenido con el receptor OR1A1. Se encontró que el sitio de unión del receptor olfativo OR5AN1 se conforma de los aminoácidos: LEU13, LYS50, ASN59, TYR7, THR10, ASN208, TYR210, TYR116, PHE112, ASP106, LYS43, ALA12, GLU109.

Los resultados con el receptor OR5AN1 señalan que a pesar de que todos los alérgenos estudiados logran acoplarse espontáneamente con este receptor (ver figura 5.1) no todos interaccionan con el sitio de unión, lo que indica que no son capaces de activar este receptor olfativo, por su parte la molécula lyral (**12**) presenta la energía de unión más negativa $\Delta G = -8.73 \text{ kcal mol}^{-1}$, mostrando interacciones tipo alquil con LEU13 y de puente de hidrógeno con LYS43 y TYR116. El resto de las interacciones que presenta son de tipo Van der Waals, (ver figura 5.2) del mismo modo otras moléculas como carvacrol (**7**) con $\Delta G = -6.18 \text{ kcal mol}^{-1}$, citral (**5**) $\Delta G = -6.42 \text{ kcal mol}^{-1}$, Terpineol (**26**) $\Delta G = -6.67 \text{ kcal mol}^{-1}$, Acetil cedreno (**27**) $\Delta G = -6.72 \text{ kcal mol}^{-1}$, sclareol (**31**) $\Delta G = -7.38 \text{ kcal mol}^{-1}$, vainillina (**34**) $\Delta G = -6.16 \text{ kcal mol}^{-1}$ y evernyl (**42**) $\Delta G = -6.41 \text{ kcal mol}^{-1}$ también muestran interacciones con el sitio de unión.

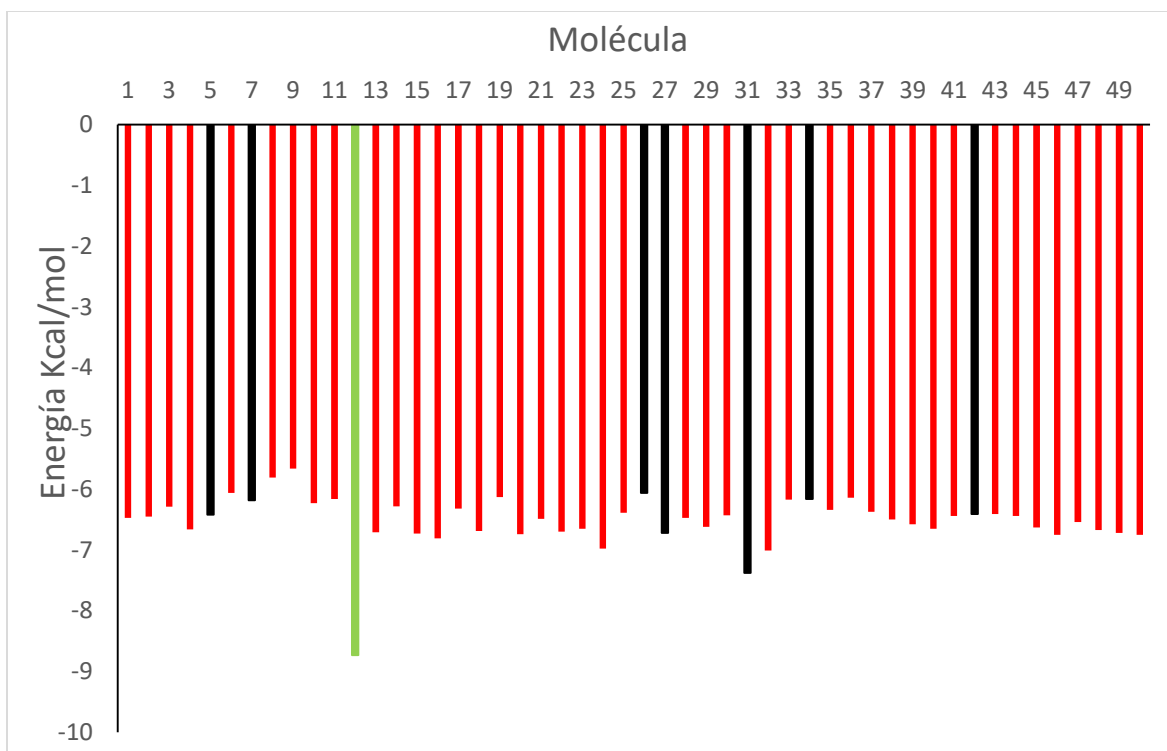


Figura 5.1 Resultados de docking con el receptor olfativo OR5AN1, el color verde representa la molécula con la energía de unión más negativa, el negro las moléculas que interactúan con el sitio de unión del receptor y el rojo las moléculas que no interactúan con el sitio de unión.

Como se muestra en la Tabla 5.1, los residuos identificados en las interacciones moleculares confirman que los siete ligandos evaluados se acoplan de forma estable dentro del bolsillo catalítico del receptor OR5AN1. Se puede apreciar que tres moléculas de las siete que se une al bolsillo catalítico de OR5AN1 interactúan con LUE13, TYR7 y LYS43, cinco con TYR210, tres con ALA12 y dos con GLU109, lo que sugiere que estos aminoácidos son clave para la interacción de los ligandos (AF) con este receptor.

Tabla 5.1 Interacciones moleculares entre AF y el receptor olfativo OR5AN1

Molécula	Residuos
5	LEU13, TYR7, TYR210, TYR116, PHE112, ASP106, LYS43, ALA12.
7	TYR7, TYR116, ALA12, GLU109.
26	THR10, ASN208.
27	LEU13, TYR7, ASN208, TYR210, TYR116, PHE112, LYS43, ALA12, GLU109.
31	LEU13, LYS50, ASN59, TYR7, ASN208, TYR210, TYR116, PHE116, LYS43, ALA12, GLU103.
34	ASN208, TYR210.
42	LYS50, ASN59, TYR107, ASN208, TYR210, TYR116, PHE112, LYS43, ALA12.

Así mismo se evaluó el acoplamiento con el receptor OR1A1, en la figura 5.3 se observa la energía de unión de las cincuenta moléculas AF analizadas, los resultados indican que cuarenta y siete AF se acoplan al bolsillo catalítico, de los cuales se obtiene la energía de unión más negativa con la molécula farnesol (**16**) $\Delta G = -7.71 \text{ kcal mol}^{-1}$. En la figura 5.4 se muestra un mapeo 2D de las interacciones ligando/receptor, observando que presenta interacciones de tipo enlace carbono – hidrogeno con TYR 258, interacciones de puente de hidrógeno con ASP 180 y de tipo alquil con TYR178, GLY108, VAL 254, TYR 276, MET 199, HSE159, PHE206; el resto de las interacciones que exhibe son de Van der Waals. Por otro lado, algunas moléculas como acrilato de etilo (**9**), liral (**12**) y α – isometil ionona (**20**) a pesar de que se acoplan al receptor, no se unen al sitio activo.

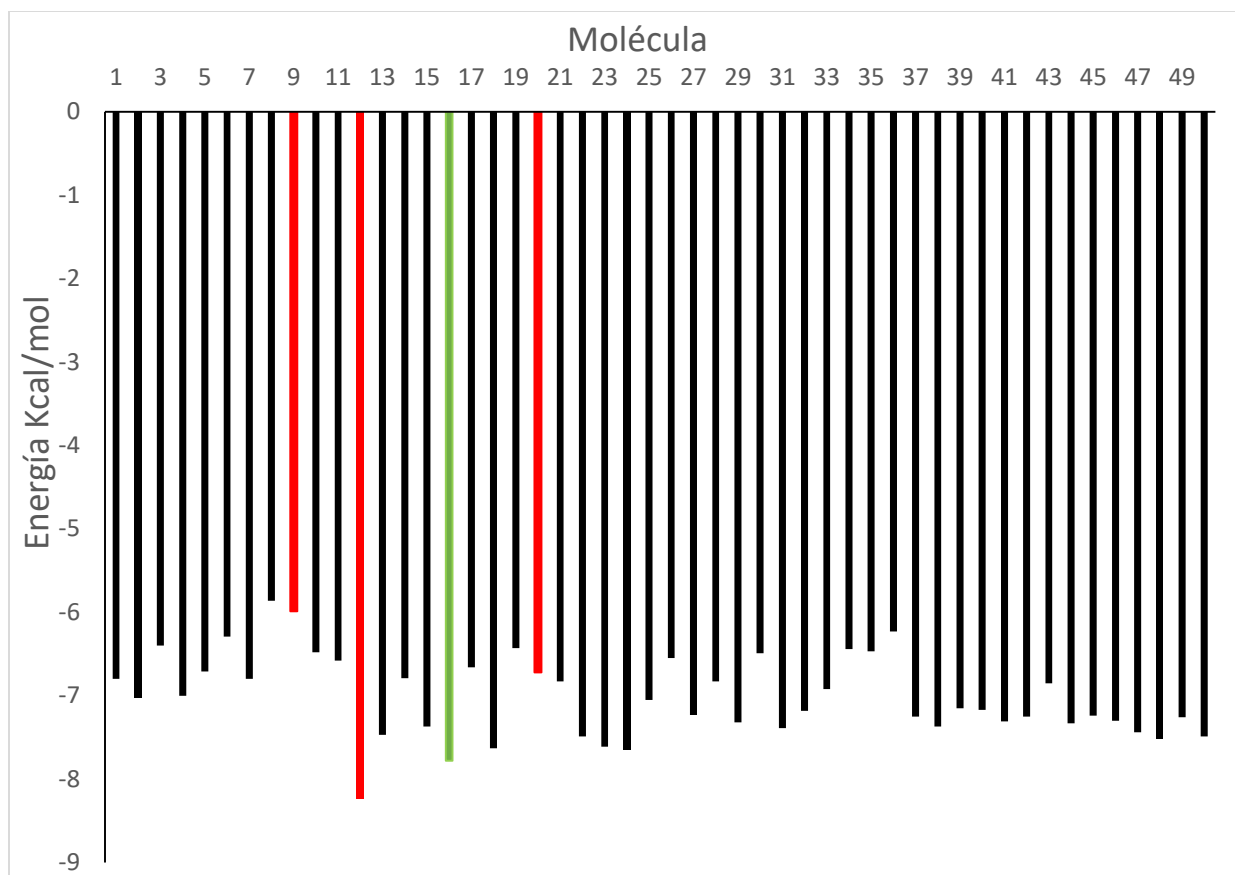
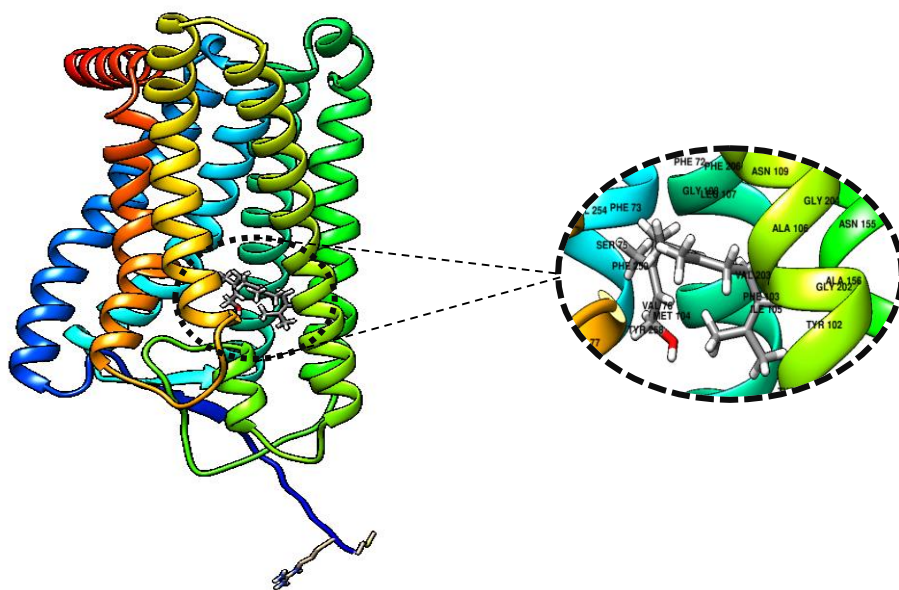


Figura 5.3 Resultados de docking con el receptor olfativo OR1A1 el color verde representa la molécula con la energía de unión más negativa que si interactúa con el sitio de unión, el negro las moléculas que interactúan con el sitio de unión del receptor y el rojo las moléculas que no interactúan con el sitio de unión.

a)



b)

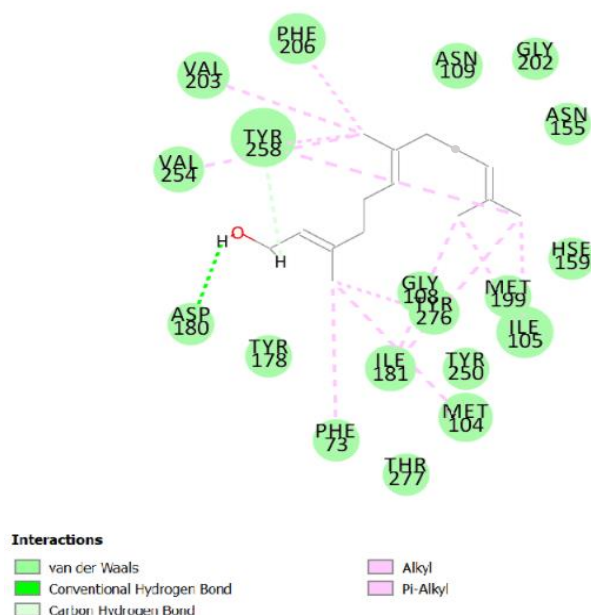


Figura 5.4 a) sitio de unión del receptor olfativo OR1A1 y b) mapeo 2D de las interacciones receptor-ligando para farnesol. Parece que falta un carbono a la molécula de farnesol

En la tabla 5.2, se reportan los resultados de las interacciones AF – OR1A1. Es importante hacer notar que cuarenta y siete compuestos de los cincuenta analizados muestran interacciones con los aminoácidos que forman parte del bolsillo catalítico, se identificaron residuos clave para la unión de los ligandos al receptor, debido a que los compuestos muestran coincidencias entre todos los aminoácidos, sin embargo los que muestran mayor coincidencia entre compuestos se encuentran MET104 que interactuó con veinte AF, VAL254 con veinticuatro compuestos, ILE105 con veinticinco, VAL203 con veintisiete, PHE203 con veintiséis y el que mostro la mayor presencia con veintinueve AF es TYR258, lo que sugiere que estos residuos son importantes para la unión de los AF con OR1A1, en la tabla se reportan los residuos que presentan las interacciones más fuertes tales como puentes de hidrógeno, alquil entre otras, el resto de las interacciones que presentan los AF con el receptor también son parte del sitio de unión, sin embargo, son interacciones débiles de Van der Waals.

Tabla 5.2 Interacciones moleculares entre AF y el receptor olfativo OR1A1.

Molécula	Residuos
1	MET104, PHE73, TYR250, VAL254, TYR276, TYR258, GLY202, ASN109, ILE105, PHE206.
2	MET104, VAL254, TYR276, ILE81, ILE105, PHE206.
3	VAL254, VAL203, TYR258.
4	PHE73, TYR250, GLY108, VAL254, TYR276, VAL203, TYR258, ASN155, PHE206.
5	MET104, PHE73, TYR250, VAL254, TYR276, VAL203, ASN155, HSE159, ILE105, PHE206.
6	VAL254, TYR258, ASN155.
7	MET104, GLY108, VAL254, TYR276, VAL203, ILE105, PHE206, ASN180.
8	VAL203, TYR258, ILE181.
10	VAL254, TYR258, ASN155, ASN109.
11	MET104, PHE73, GLY108, VAL254, TYR276, TYR258, ILE105, PHE206.
13	PHE73, TYR250, VAL254, TYR276, ILE181, ILE105, PHE206.
14	MET104, VAL254, TYR258, ILE105.
15	MET104, ILE105, VAL203.
16	MET104, PHE73, GLY108, VAL254, TYR276, MET199, ILE105, PHE206, ASN155.
17	VAL203, TYR258, MET199, ILE181, ILE105, PHE206.
18	MET104, GLY202, ASN155, ASN109, HSE159.
19	HSE159.
22	MET104, TYR250, GLY108, TYR258, ILE181, ILE105, PHE206
23	MET104, PHE73, VAL254, TYR276, VAL203, TYR258, MET199, GLY202, ILE105, PHE206.
24	TYR176, MET104, VAL203, MET199, ASN109, ILE105, PHE206, ASP190.
25	VAL254, VAL203, TYR258, MET199, ILE181, ILE105, PHE206.
26	VAL254, VAL203, TYR258, MET199, ILE181, PHE206.
28	VAL203, TYR258, MET199, ILE81, ASN155, ILE105, PHE206.
29	TYR250, VAL254, TYR276, VAL203, TYR258, MET199, ASN109, HSE159, ILE105, PHE206.
30	VAL203, TYR258, ILE181, ILE105, PHE206.
33	VAL203, TYR258, MET199, ILE105.
34	MET104, VAL254, TYR258.
36	TYR258, ASP180.
37	TYR178, VAL203, TYR258, MET199, ILE181, ASN155, ASN109, HSE159.
38	VAL203, TYR258, ANS109, HSE159, ILE105, PHE206.
40	TYR250, VAL254, TYR276, VAL203, TYR258, ASN109, PHE206.
41	VAL203, TYR258, MET199, ILE181, GLY202, ASN155, HSE159, ILE105.
42	TYR258, ASP180.
43	VAL203, TYR258, ILE181, GLY202, ASN109, ILE105, PHE206.
44	MET104, VAL203, TYR258, MET199, ILE181, GLY202, HSE159, ILE105, PHE206.

45	MET104, GLY108, TYR276, VAL203, TYR258, MET199, ILE181, ASN155, ASN109, ILE105.
46	TYR178, MET104, PHE73, TYR250, VAL254, TYR276, VAL203, TYR258, MET199, ILE181, GLY202, ASN155, ASN109, HSE159, ILE105, PHE206, ASP180.
47	MET104, VAL203, TYR258, MET199, ILE181, GLY202, ASN109, PHE206.
48	MET104, TYR250, VAL254, TYR276, VAL203, TYR258, MET199, ILE181, PHE206.
49	MET104, VAL254, TYR276, VAL203, TYR258, MET199, ILE181, PHE206.
50	MET104, TYR276, VAL203, ILE181, ILE105, PHE206.

5.2 Homología

La homología proteica denota la relación de ascendencia común entre proteínas, evidenciada por la conservación evolutiva de su secuencia aminoacídica y su estructura terciaria [84], esta similitud estructural-funcional frecuentemente conlleva la preservación de los sitios de unión al ligando, permitiendo el fenómeno de reactividad cruzada donde un mismo ligando puede acoplarse a múltiples receptores homólogos [83] [151]. El análisis de homología es fundamental para esclarecer el mecanismo por el cual los alérgenos de fragancia podrían incurrir en la patogénesis del Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple (SQM). La existencia de homólogos sugiere que los AF poseen la capacidad de unirse no solo a los receptores olfativos, sino también a otras dianas proteicas que comparten el mismo bolsillo catalítico, esta interacción podría desencadenar las manifestaciones sistémicas características de la SQM.

Utilizando el software BLAST, se identificó que el receptor OR5AN1 es homólogo con la cadena R de la proteína Glutación S-transferasa, con una similitud de secuencia del 100%, el glutación S-transferasa es una enzima importante para la destoxificación y protección contra el estrés oxidativo y regulación celular [152], su alteración se ha relacionado con enfermedades como cáncer, metabólicas y enfermedades neurodegenerativas [153].

Del mismo modo se identificó la homología del receptor OR1A1 los resultados mostraron que es homólogo con dos receptores olfativos OR52c con una similitud de secuencia del 33.76% y con el OR51E alcanzando una similitud de secuencia de 31.67%, del mismo modo se encontró que el receptor OR1A1 es homólogo con la histamina H2 con una similitud de secuencia del 24.32% la histamina H2 regula la secreción ácida del estómago, controla el pH estomacal y participa en las

respuestas inmune [154], un mal funcionamiento de esta puede llevar a trastornos gastrointestinales como úlcera péptica reflujo y gastritis [154].

5.2.1 Acoplamiento molecular de AF con los homólogos

El sitio de unión de glutatión s-transferasa (1KO3) se localizó con PrankWeb, los aminoácidos que forman parte del bolsillo catalítico de este receptor son TRP38, LYS44, GLU51, LEU52, GLN64, SER65 y ASP98. Se realizó el docking glutatión s-transferasa con los 50 compuestos que se muestran en la tabla 4.1, sin embargo ninguno de estos compuestos se acopló a glutatión s-transferasa, lo que indica que no hay interacciones entre estos ligandos y el receptor.

Para realizar un correcto análisis del acoplamiento molecular de la histamina H2 (7UL3) es necesario conocer el sitio de unión, mismo que se encontró con PrankWeb, el bolsillo catalítico se compone de los aminoácidos TYR250, TYR278, ASP98, LEU149, TYR182, ASP186, THR190, TRP247, LEU274. Por su parte los resultados de docking señalan que nueve compuestos no se acoplan a la histamina H2 sin embargo 41 moléculas interactúan con el sitio de unión presentando la energía de unión más negativa con el geraniol $\Delta G = -6.68 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ver figura 5.5), donde se muestran interacciones de tipo alquil con TYR 250 y LEU 274, el resto de las interacciones que presenta son de tipo Van der Waals (ver figura 5.6).

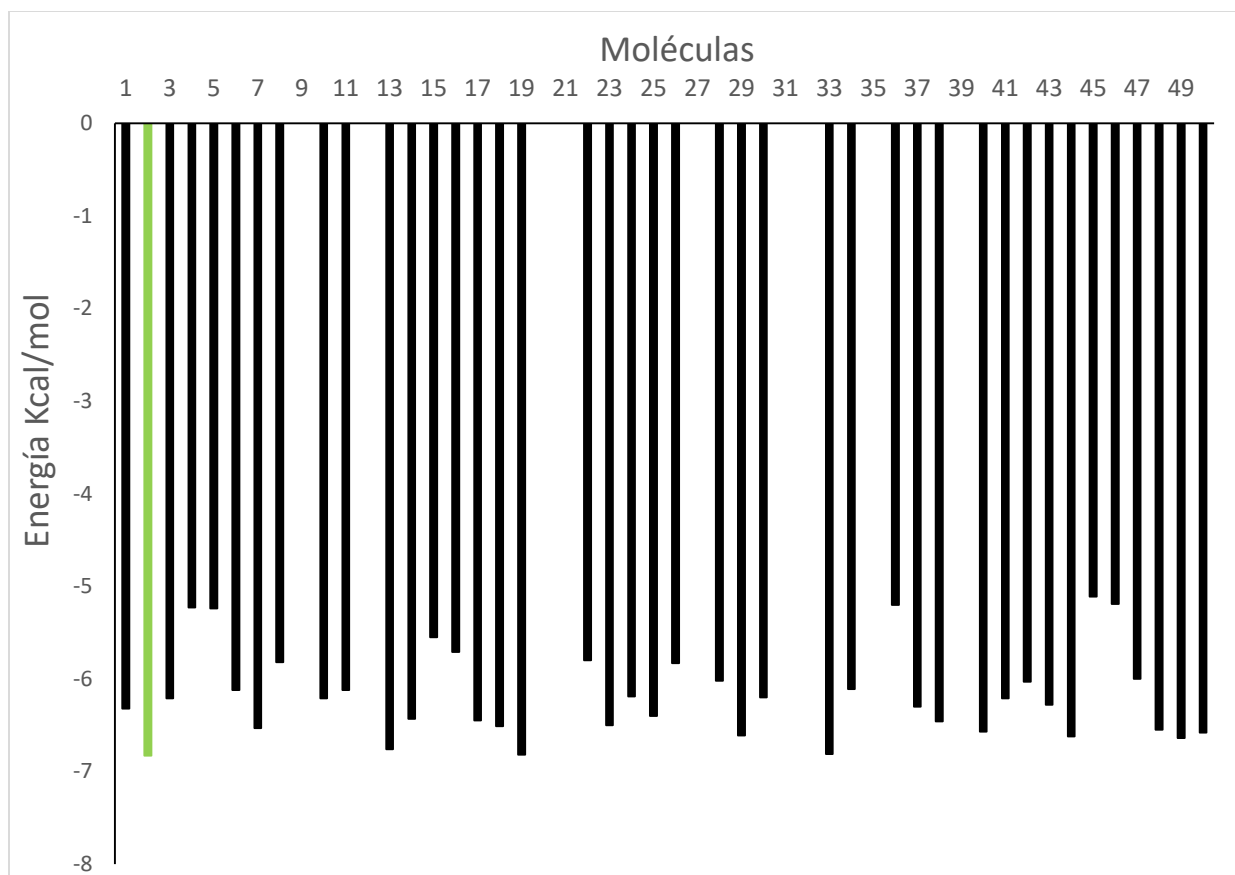
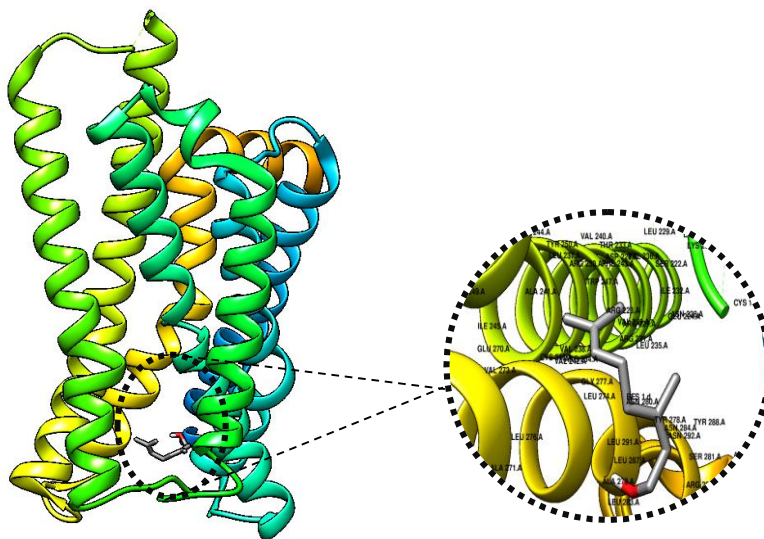


Figura 5.5 Resultados de docking con el receptor histamina H2, el negro representa las moléculas que se unen e interactúan con el sitio de unión, el verde la que muestra la unión más favorable y el resto de las moléculas aquellas que no interactúan con el sitio de unión.

a)



b)

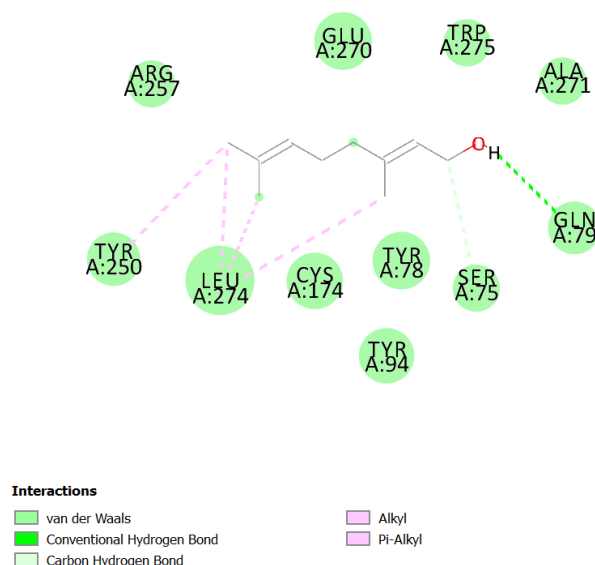


Figura 5.6 a) sitio de unión del receptor histamina H2 y b) mapeo 2D de las interacciones receptor-ligando para geraniol.

La tabla 5.3 muestra los resultados de las interacciones AF – H2. Note que cuarenta y uno de los cincuenta compuestos analizados muestran interacciones con los aminoácidos que forman parte del bolsillo catalítico, se identificaron residuos clave para la unión de estos compuestos al receptor, lo anterior dado que los compuestos muestran coincidencias entre aminoácidos, los que muestran mayor coincidencia entre compuestos se encuentran TYR250 que interactuó con treinta compuestos, TRP247 con veintisiete compuestos, ASP98 con veinticinco, LEU278 Y THR190 con dieciocho, y con algunos compuestos con otros aminoácidos como son TYR278, ASP186, TYR182, LEU149, lo que sugiere que estos residuos son importantes para la unión de estos compuestos analizados en este trabajo con histamina H2, en la tabla se reportan los residuos que presentan las interacciones como puentes de hidrógeno, alquil, de Van der Waals, entre otras.

Tabla 5.3 Interacciones moleculares entre AF y el receptor de histamina H2.

Molécula	Residuos
1	TYR250,ASP98.
2	TYR250, LEU274, THR190.
3	TYR250, ASP186, THR190.
4	TYR250, TYR278, ASP98, TYR182, THR190.
5	TYR250, ASP98, ASP186.

6	TRP247, LEU274, THR190.
7	TYR250, ASP98, TYR182, ASP186.
8	TRP247, THR190.
9	TRP247, LEU274.
10	TYR250, ASP186, THR190.
11	TYR250, ASP98, ASP186, THR190, TRP247.
12	TYR250, ASP98, THR190.
13	TYR278, LEU274, ASP186.
14	TYR278, TRP247.
15	TYR250, TYR278, ASP98, ASP186, THR190, TRP247, LEU274.
16	TYR250, TYR278, ASP98, LEU274.
17	TYR278, ASP98, TRP247.
18	TYR250, ASP98, TRP247.
19	TYR278, TRP247.
20	TYR278, TRP247, LEU274.
22	LEU149, TRP247
23	TYR250, TYR278, ASP98, LEU274.
24	TYR250, TYR278, TRP247, ASP186.
25	TYR250, TYR278, TRP247, LEU274.
26	TYR250, ASP98, ASP186, THR190, TRP247.
28	TYR250, LEU149.
29	TYR250, ASP98, ASP186, THR190, TRP247, LEU274.
30	TYR250, ASP186, THR190.
33	TYR250, ASP98.
36	TYR250, TYR182, ASP186, THR190.
37	TYR250, TYR278, ASP98, ASP186, TRP247, LEU274.
38	TYR250, ASP186, TRP247, LEU274.
40	TYR250, ASP98, ASP186, THR190, TRP247.
41	ASP98, ASP186, TRP247.
42	TYR250, TYR278, ASP98, LEU247
43	TYR250, ASP186, TRP247, LEU274.
44	TYR250, ASP98, TYR182, ASP186, THR190, TRP247.
45	TYR250, ASP98, ASP186, THR190, TRP247.
46	ASP98, TYR182, ASP186, TRP247, LEU274.
47	TYR278, LEU274.
48	TYR250, TYR278, ASP98, TYR182, ASP186, TRP247, LEU274.
49	TYR250, ASP98, TYR182, ASP186, THR190, TRP247, LEU274.
50	ASP98, ASP186, THR190, TRP247.

5.3 Simulación de dinámica molecular

La simulación de dinámica molecular complementa al estudio de acoplamiento molecular, permitiendo evaluar la estabilidad de los complejos proteína-ligando mediante el análisis de sus interacciones atómicas.

Se realizó la dinámica molecular del complejo linalol con el receptor olfativo OR1A1 durante 100 ns, en la figura 5.7 se muestra la desviación media cuadrática (RMSD) por sus siglas en inglés observamos cómo se mantiene la estabilidad del complejo ligando - receptor a lo largo de la simulación, podemos observar que las fluctuaciones no varían más de 2 Å lo que sugiere un RMSD confiable [105], por lo que decimos que este ligando si activa al receptor olfativo OR1A1.

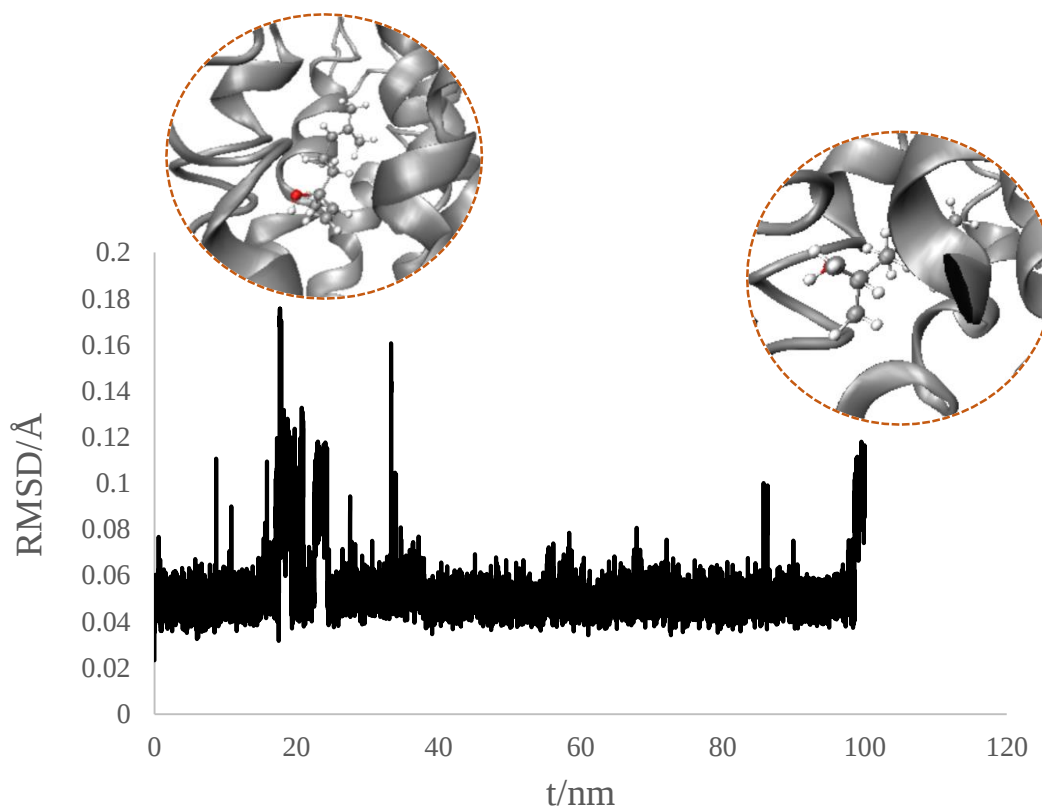


Figura 5.7 RMSD del complejo linalol - OR1A1 durante 100 ns.

Debido a que el complejo linalol-OR1A1 mantiene estabilidad a lo largo de 100 ns, y considerando que las especies oxidadas del linalol son más alergénicas que el linalol, es necesario realizar dinámicas moleculares de estos metabolitos con el receptor OR1A1, para determinar si pueden activarlo de manera eficiente. Por esta razón, se simuló el complejo 6-hidroperoxi-2,6-dimetilocta-2,7-dien-1-ol (hidroperóxido del linalol) unido a OR1A1 durante 100 ns, con el objetivo de evaluar su estabilidad, afinidad y posibles mecanismos de activación del receptor, en la figura 5.8 se muestra el RMSD del complejo, se puede apreciar que las fluctuaciones no son mayores a 2 Å a lo largo de la simulación, el mayor desplazamiento se obtuvo en 1.3 Å lo que indica que este receptor si es activado por 6-hidroperoxi-2,6-dimetilocta-2,7-dien-1-ol.

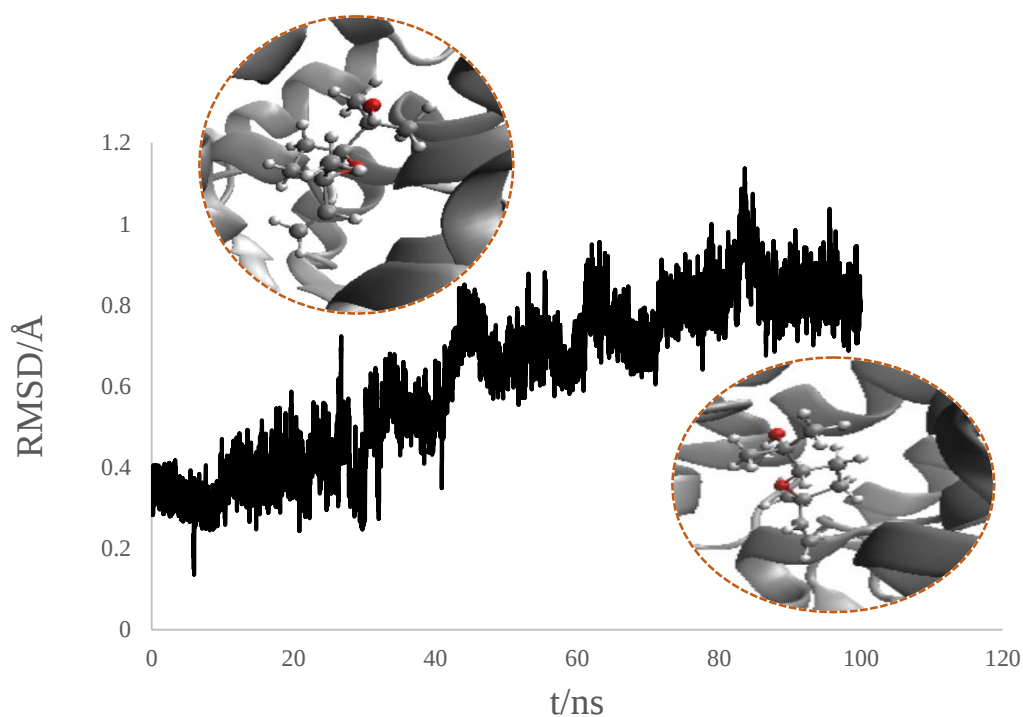


Figura 5.8 RMSD del complejo 6-hidroperoxi-2,6-dimetilocta-2,7-dien-1-ol con el receptor olfativo OR1A1 durante 100 ns.

Además, se realizó la simulación de dinámica molecular (DM) del complejo 7-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,5-dien-3-ol – OR1A1 como se muestra en la figura 5.9, en el RMSD observamos que

este receptor también es activado por este ligante ya que las fluctuaciones no son mayores a 0.6 Å. Además, debido a que en el estudio de acoplamiento con el receptor de histamina H2 con una energía de unión de $\Delta G=6.64$ kcal/mol, se realizó la simulación de DM del complejo H2 – 7-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,5-dien-3-ol, como se muestra en el RMSD de la figura 5.10 mantuvo estabilidad el complejo aproximadamente 7ns, y posteriormente se desplazó 9.5 Å, posteriormente permaneció en el bolsillo catalítico hasta los 49ns y después mantuvo fluctuaciones de 9.7 Å el resto del tiempo, lo que sugiere que 7-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,5-dien-3-ol no activa este receptor.

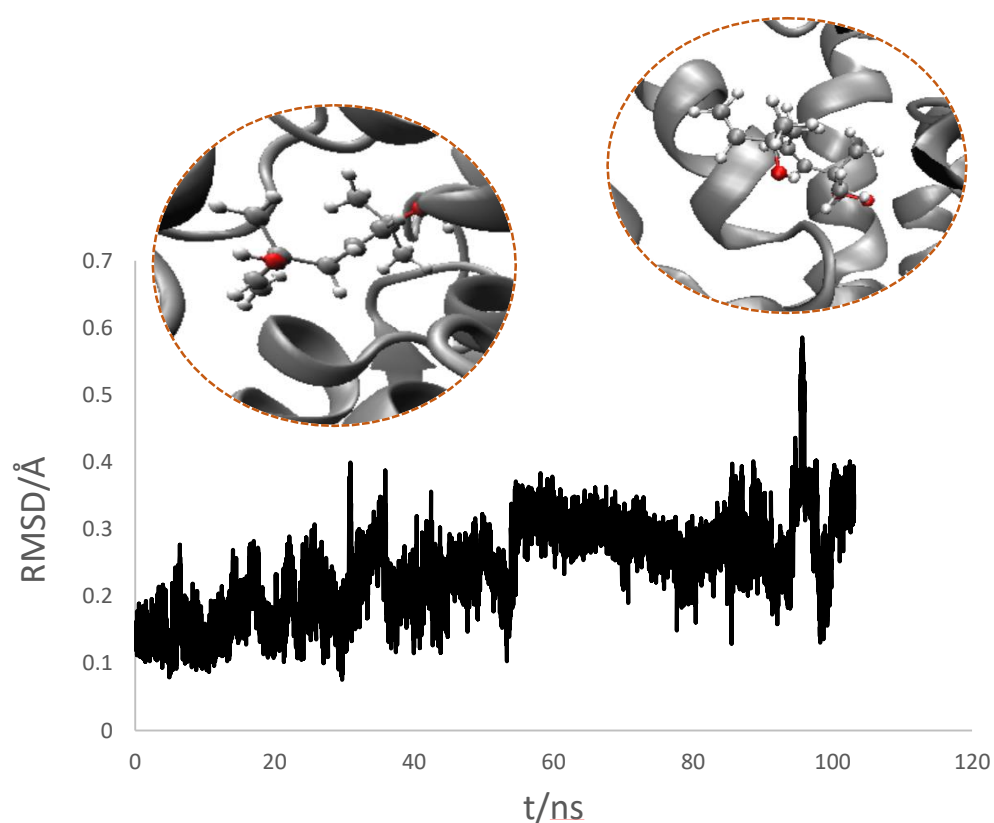


Figura 5.9 RMSD del complejo 7-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,5-dien-3-ol con el receptor olfativo OR1A1 durante 100 ns

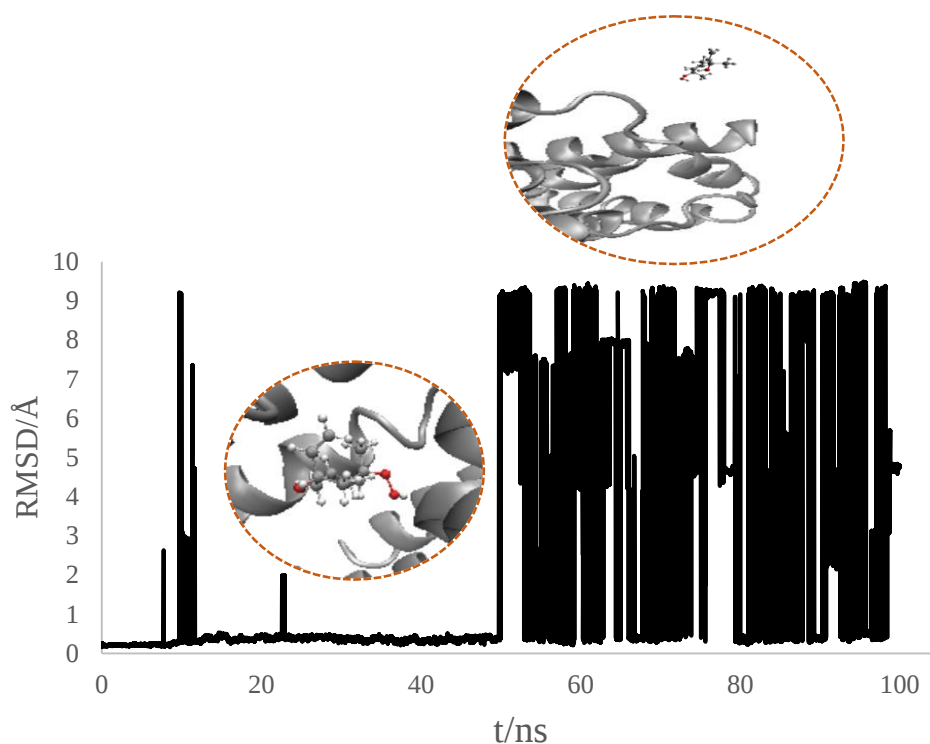


Figura 5.10 RMSD del complejo 7-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-1,5-dien-3-ol con el receptor histamina H2 durante 100 ns.

Se simuló por medio de dinámica molecular al complejo geraniol - OR1A1, en la figura 5.11, se muestra el RMSD de la simulación a lo largo de 100ns, donde se observa que durante todo el tiempo de la simulación se mantuvo la interacción entre el receptor y el ligando, en el RMSD se observa que estas interacciones no fluctuaron ni 2 Å lo que sugiere que el geraniol logra activar al receptor OR1A1.

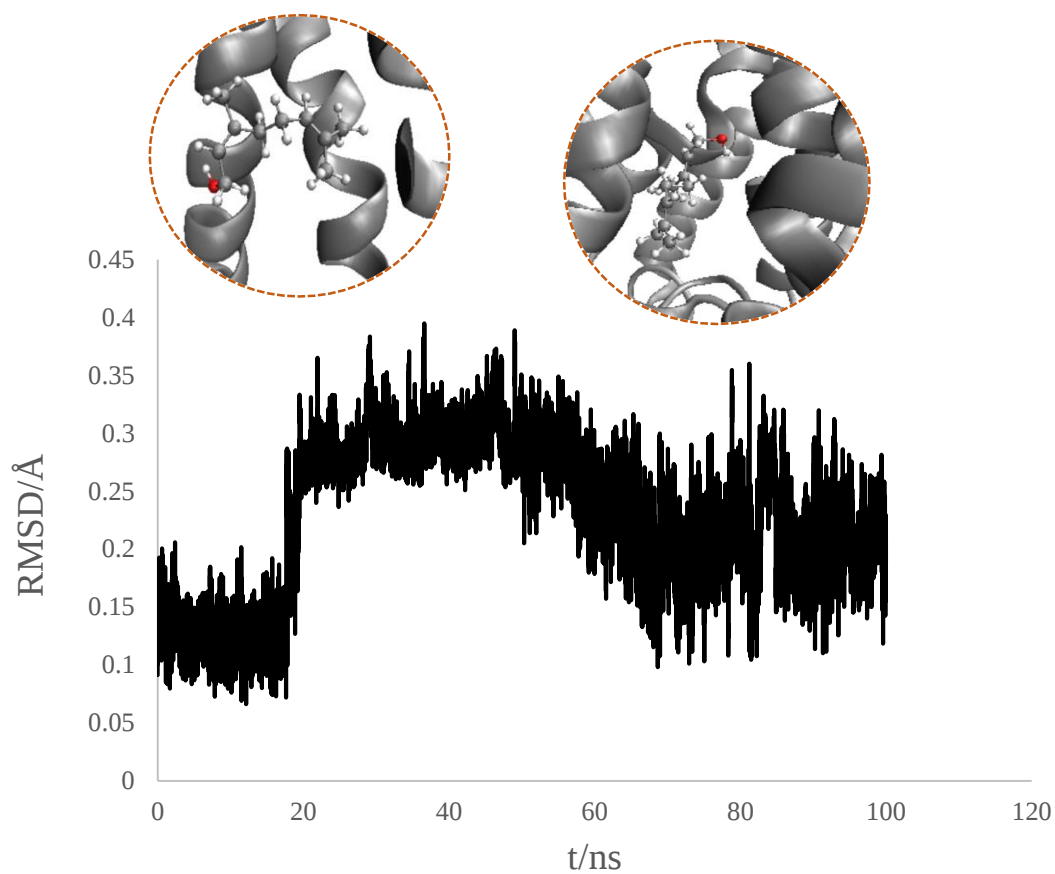


Figura 5.11 RMSD del complejo geraniol con el receptor olfativo OR1A1 durante 100 ns.

Dado que el linalol se acopla tanto al receptor OR1A1 como al receptor OR5AN1, es necesario realizar la dinámica molecular con ambos receptores para verificar si logra activar a ambos, en este análisis se simuló las interacciones del complejo a lo largo de 300 ns. En la figura 5.12 se muestra como varia la estabilidad del complejo a lo largo del tiempo, lo que sugiere que no está alcanzando una conformación estable.

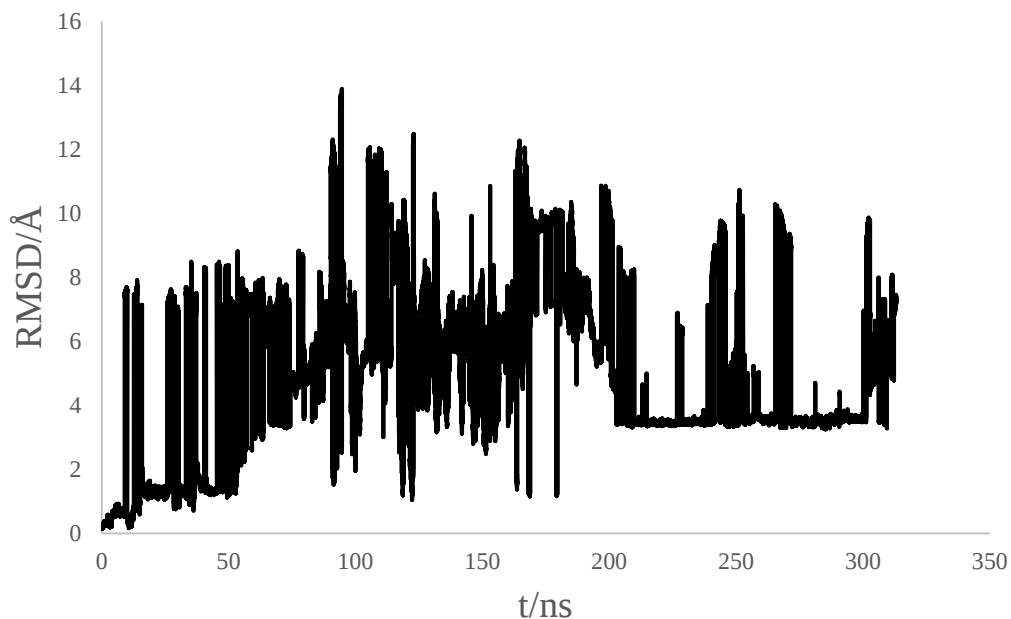


Figura 5.12 RMSD del complejo linalol con el receptor olfativo OR5AN1 durante 300 ns.

Por otro lado, en la figura 5.13 se presenta un acercamiento de la desviación media cuadrática (RMSD) que permita visualizar de forma más precisa lo que está ocurriendo, graficando 21ns, se observa al inicio una estabilidad del complejo, sin embargo, a los 9 nanosegundos la molécula se desplaza de la unión con la proteína aproximadamente 7.5 Å, a pesar de ello alrededor de los 16 nanosegundos regresa a la unión con la proteína, y así se mantiene a lo largo de 300 ns, estos resultados sugieren que esta molécula, no activa este receptor olfativo, ya que no mantiene la estabilidad del complejo a lo largo del tiempo.

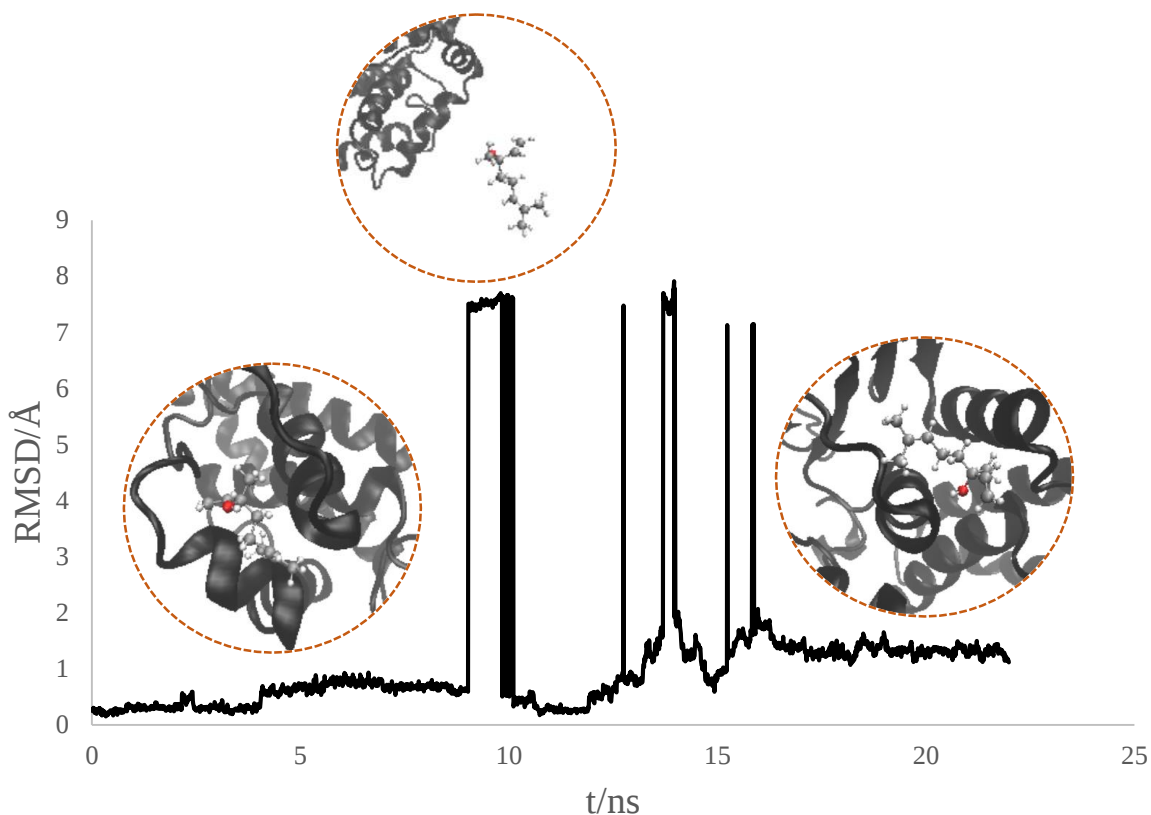


Figura 5.13 RMSD del complejo linalol con el receptor olfativo OR5AN1 durante 21 ns.

Así mismo se realizó la dinámica molecular del complejo citronelol - OR5AN1 en la figura 5.14 se muestra el RMSD a lo largo del tiempo observando que al inicio la molécula se mantuvo estable unida al receptor durante los primeros 75 nanosegundos de la simulación, sin embargo, a los 76 nanosegundos aproximadamente la molécula se desplazó 5.3 Å del receptor, posteriormente a los 83 nanosegundos la molécula regreso al receptor, pero en otro sitio mostrando un aumento en el RMSD de aproximadamente 3 nanosegundos, lo que indica que OR5AN1 no es activado por este compuesto.

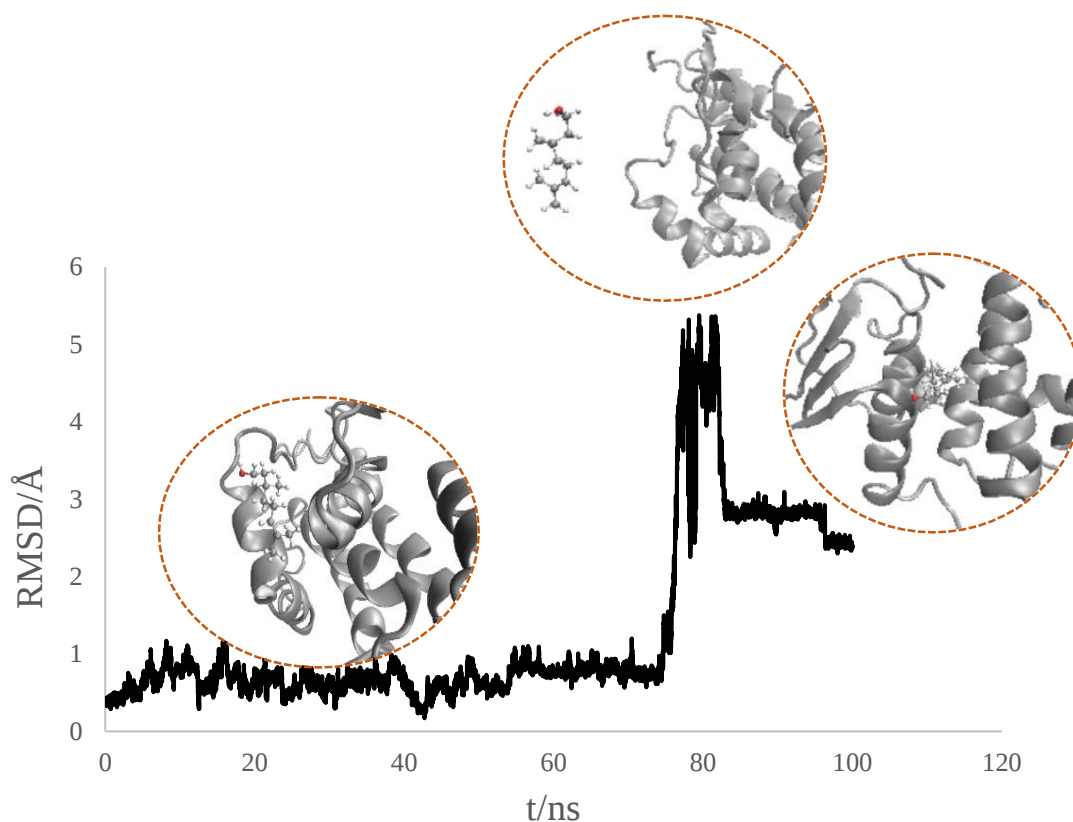


Figura 5.14 RMSD del complejo citronelol con el receptor olfativo OR5AN1 durante 100 ns.

Dado que linalol y citronelol no logran mantener estabilidad con el receptor OR5AN1, se realizó la dinámica del complejo OR5AN1 - liral debido a que en el análisis de docking que se realizó anteriormente resultó ser el más negativo, en la figura 5.15 se muestra el RMSD del complejo, mostrando que durante 41ns mantuvo la interacción menor a 2 Å. Aproximadamente a los 42ns se desplazó 5.1 Å, posteriormente como se observa en el RMSD en los 60ns, regresó, pero a otro sitio que no es el de interés por esta razón podemos decir que el liral no logra activar el receptor olfativo OR5AN1.

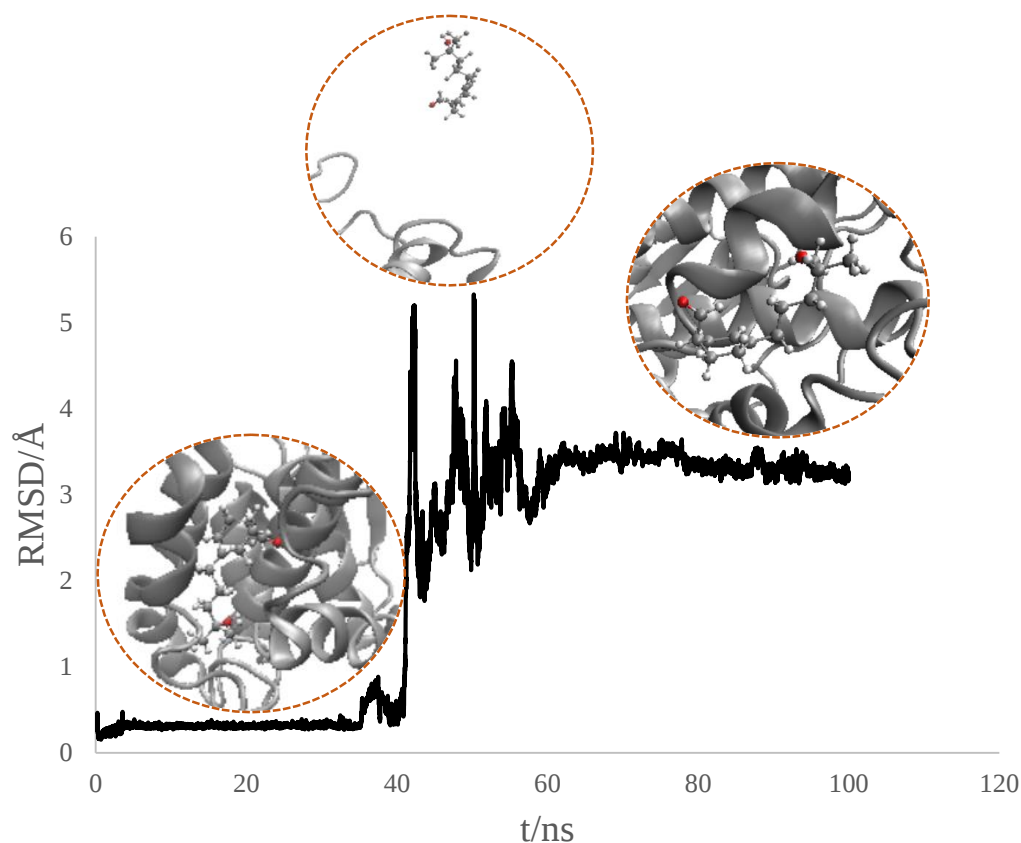


Figura 5.15 RMSD del complejo lyarI con el receptor olfativo OR5AN1 durante 100 ns.

Se realizó una simulación de dinámica molecular para el complejo geraniol - receptor de histamina H_2 . En la Figura 4 se muestra el RMSD a lo largo de 100 ns de simulación. Se observa que, desde el inicio, el complejo presentó fluctuaciones considerables fuera del bolsillo catalítico, alcanzando desviaciones de hasta 10 Å. Posteriormente, a los 35 ns, el sistema mostró una fase de estabilidad; sin embargo, a partir de ese punto las fluctuaciones volvieron a incrementarse en un rango de 4 Å a 10 Å, lo que sugiere que las interacciones entre el ligando y el receptor no se mantienen estables durante toda la simulación, indicando una unión poco persistente a lo largo del tiempo.

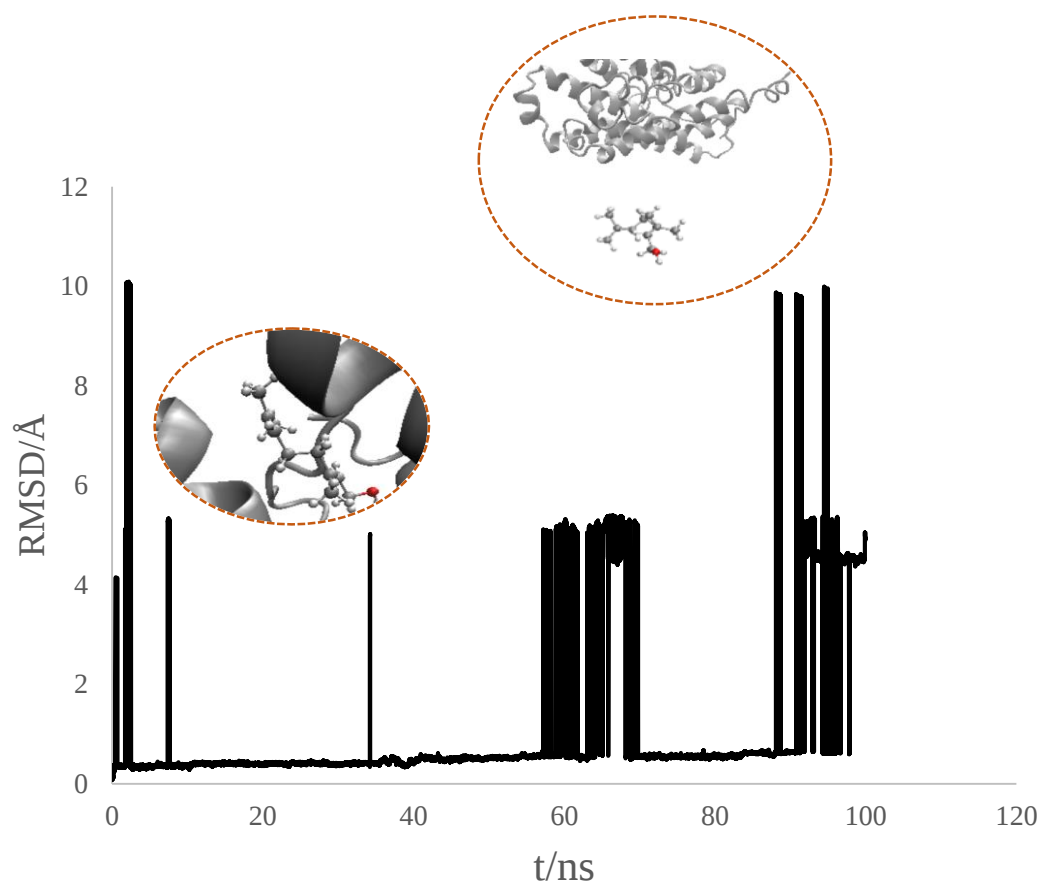


Figura 5.16 RMSD del complejo geraniol con el receptor histamina H2 durante 100 ns.

CAPÍTULO 6: Resultados: Reactividad del linalol y sus hidroperóxidos.

6.1 Descriptores globales de reactividad.

El estudio de la reactividad de las moléculas es fundamental para comprender el comportamiento químico de las mismas y su posible interacción con sistemas biológicos. Analizar la reactividad permite predecir procesos como oxidación, degradación y formación de especies más reactivas, las cuales pueden modificar significativamente las propiedades fisicoquímicas y biológicas de una molécula. En el caso de los AF, para este análisis resulta relevante el estudio de reactividad, ya que permite identificar posibles riesgos asociados a su transformación química y a su potencial impacto en la salud humana.

El linalol es un terpeno natural que se encuentra en algunas plantas de uso cotidiano[65] utilizado como fragancia en productos cosméticos y detergentes. Este terpeno es un alérgeno débil. Recientemente se ha descubierto que el linalol se auto oxida en presencia del aire [67], dando lugar a los hidroperóxidos, [68]. Así, se llevó a a cabo la evaluación de los descriptores globales de reactividad para el linalol y sus ocho derivados oxidados. El análisis de estos descriptores es fundamental, ya que proporciona una visión integral del comportamiento reactivo de las moléculas, revelando su propensión a donar o aceptar electrones, así como su estabilidad química general [155].

Se utilizaron diferentes funcionales para describir la reactividad de las moléculas con la finalidad de modelar adecuadamente las interacciones débiles y fuertes de las mismas, el funcional B3LYP [129], no es capaz de modelar adecuadamente las interacciones débiles, por otra parte el funcional M06, describe adecuadamente interacciones fuertes [130], por su parte los funcionales M06L y ω B97XD, modelan adecuadamente interacciones fuertes [131] [132], cabe resaltar que ω B97XD es ideal para describir interacciones no covalentes, y es útil en sistemas donde estas interacciones son predominantes [132].

En la siguiente tabla se encuentran reportados los resultados de los descriptores globales de reactividad de los 8 compuestos calculados con el nivel de teoría ω B97XD/6-311++(2d,2p). Los resultados exhiben que aquellas moléculas que tienen mayores valores de potencial de ionización

(I) como **(46)** 7.34 eV y **(50)** 7.41 eV presentan menor tendencia a ceder electrones por consecuente son más propensas a donar electrones. Aquellas moléculas que tienen una menor afinidad electrónica (A) como **(44, 50)** 0.13 eV y **(45)** 0.15 eV actúan como buenas aceptoras de electrones. Por otro lado, el potencial químico (μ) es importante debido a que permite entender mejor la reactividad de las moléculas. Las moléculas que tienen un potencial químico más negativo **(46)** -4.64 eV y **(43)** -3.88 eV son más susceptibles a ceder electrones por lo que actúan como buenas donadoras, por ende aquellas moléculas que tienen un potencial químico menos negativo **(1)** -3.39 eV y **(48)** -3.65 eV son débiles a donar electrones, por otra parte la dureza (η) nos brinda información sobre la estabilidad de las moléculas, las que tienen una mayor dureza **(50)** 7.29 eV y **(44)** 7.07 eV, son estables por lo que son menos propensas a sufrir cambios en su densidad electrónica, por otro lado, las moléculas que presentan una menor electronegatividad (χ) como **(1)** 3.39 eV y **(48)** 3.55 eV están predispuestas a ceder electrones por lo que actúan como buenas donadoras, por lo contrario moléculas con alta electronegatividad como es el caso de **(46)** 4.64 eV y **(43)** 3.88 eV, son más susceptibles a actuar como aceptores de electrones. El índice de electronegatividad (ω) también refleja la reactividad de una molécula las que presentan valores altos de ω como **(43)** 1.11 eV y **(46)** 2.00 eV actúan como aceptores de electrones es decir son buenos electrofilos. Mientras que el poder de electro-aceptación (ω^+) avala lo anterior, las que presentan un valor alto de ω^+ tienen una fuerte capacidad para aceptar electrones **(46)** 1.01 eV y **(43)** 0.35 eV. Por último, la diferencia de electrofilicidad brinda información sobre la reactividad global de las moléculas que presentan una diferencia más baja entre ω^+ y ω^- por lo que presentan un equilibrio en cuanto a donar y aceptar electrones. En resumen, los descriptores globales de reactividad, brindan información sobre la reactividad general de las moléculas, estas ocho moléculas que se analizan presentan diversidad en cuanto a electrofilas y nucleofílas, esto es importante para considerar en reacciones donde se existe transferencia de electrones. El mismo análisis descrito anteriormente se realizó para los 3 funcionales restantes evaluados en este trabajo (B3LYP, M06, M06L), estos resultados se muestran en las tablas (A1.1, A1.2 y A1.3) del anexo 1, a pesar de que predicen diferentes moléculas en cuanto a buenos electrofilos y nucleofílos es decir, M06 indica que las moléculas que presentan un potencial químico más negativo son **(43)** -4.67 eV y **(7)** -4.03 eV, por su parte ω B97XD y M06 predicen que las moléculas con mayor dureza es decir mejor estabilidad son **(44)** y **(50)**, por el contrario M06L resalta a las moléculas **(46)** 6.35 eV y **(43)** 6.19 eV, nótese que a pesar de que cada funcional predice distintas moléculas lo que se

debe a las diferentes interacciones que predominan en cada sistema, en los cuatro existe diversidad en cuanto a moléculas electrofílicas y nucleofílicas.

Tabla 6.1 Descriptores globales de reactividad calculados con el nivel de teoría ω B7XD/6-311++G(2d,2p).

Compuesto	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV	$\Delta\omega$ / eV
1	6.54	0.24	-3.39	6.30	3.39	0.91	0.26	1.96	2.22
43	7.27	0.49	-3.88	6.77	3.88	1.11	0.35	2.29	2.65
44	7.20	0.13	-3.67	7.07	3.67	0.95	0.25	2.09	2.34
45	7.16	0.15	-3.65	7.01	3.65	0.95	0.26	2.09	2.34
46	7.34	1.95	-4.64	5.39	4.64	2.00	1.01	3.33	4.33
47	7.14	0.44	-3.79	6.7	3.79	1.07	0.33	2.23	2.56
48	6.83	0.27	-3.55	6.56	3.55	0.96	0.28	2.06	2.33
49	7.26	0.46	-3.86	6.8	3.86	1.09	0.34	2.27	2.61
50	7.41	0.13	-3.77	7.29	3.77	0.98	0.26	2.15	2.41

6.2 Descriptores locales de reactividad utilizando el análisis poblacional de Hirshfeld.

El análisis de la reactividad local de las moléculas permite identificar regiones específicas con mayor probabilidad de participar en procesos químicos, como ataques nucleofílicos, electrofílicos o de radicales libres. A diferencia de los descriptores globales, este enfoque proporciona información detallada a nivel atómico, lo que resulta esencial para comprender los mecanismos de reacción y los sitios preferenciales de interacción en sistemas químicos y biológicos. En este sentido, la función de Fukui constituye una herramienta clave dentro de la teoría del funcional de la densidad para el estudio de la reactividad local.

En esta sección se presentan los resultados de la función Fukui condensada, calculada mediante el método de análisis poblacional de Hirshfeld, utilizando las ecuaciones 2.39-2.41. Los cálculos se realizaron para las moléculas analizadas, empleando los funcionales B3LYP, M06, M06L y ω B97XD.

- **Linalol**

La estructura de linalol (**1**) se optimizó sin restricciones en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) en fase acuosa [156]. (donde X: B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), como se esquematiza en la figura 6.1, los resultados no mostraron discrepancias significativas, en distancias ni en ángulos, en los diferentes niveles de teoría empleados en este trabajo, todos los valores de frecuencia calculados en ambas fases fueron positivos. El hecho de que todos los modos de frecuencia vibratoria fueran reales confirma que las estructuras representan mínimos en la superficie de energía potencial, demostrando así la idoneidad de la metodología para la predicción de propiedades electrónicas.

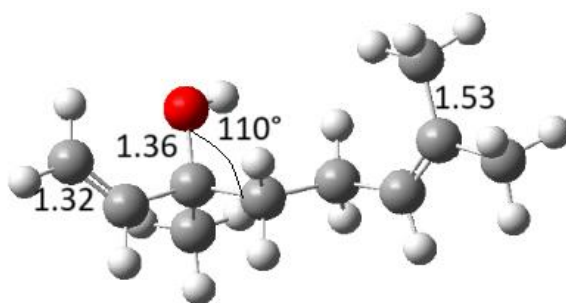


Figura 6.1 Estructura de linalol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

La función Fukui se evaluó mediante el análisis poblacional de Hirshfeld, utilizando cuatro funcionales de la densidad (B3LYP, M06, M06L, ω B97XD). Los resultados identificaron que los sitios más susceptibles para ataques electrofílicos con los funcionales (B3LYP, M06 y M06L) coincidieron en señalar al oxígeno del anillo O3 y el C12 del alqueno, por el contrario, el funcional ω B97XD identificó al O3 del oxano y el C10 del metilo conectado al 9C (ver figura 6.2), en el caso de los ataques nucleofílicos los funcionales B3LYP, M06 y M06L mostraron consenso apuntando a los átomos H22 y H20 del 6C. El funcional ω B97xd también identificó al H20 y al H23 (ver figura 6.3). Finalmente, para los ataques por radicales libres con el funcional B3LYP son el H22 y el O3 del oxano, los funcionales M06 y M06L coincidieron en los átomos H22 y H20 del 6C, el funcional ω B97XD identificó al H23 y al H20 como los sitios más susceptibles (Figura 6.4).

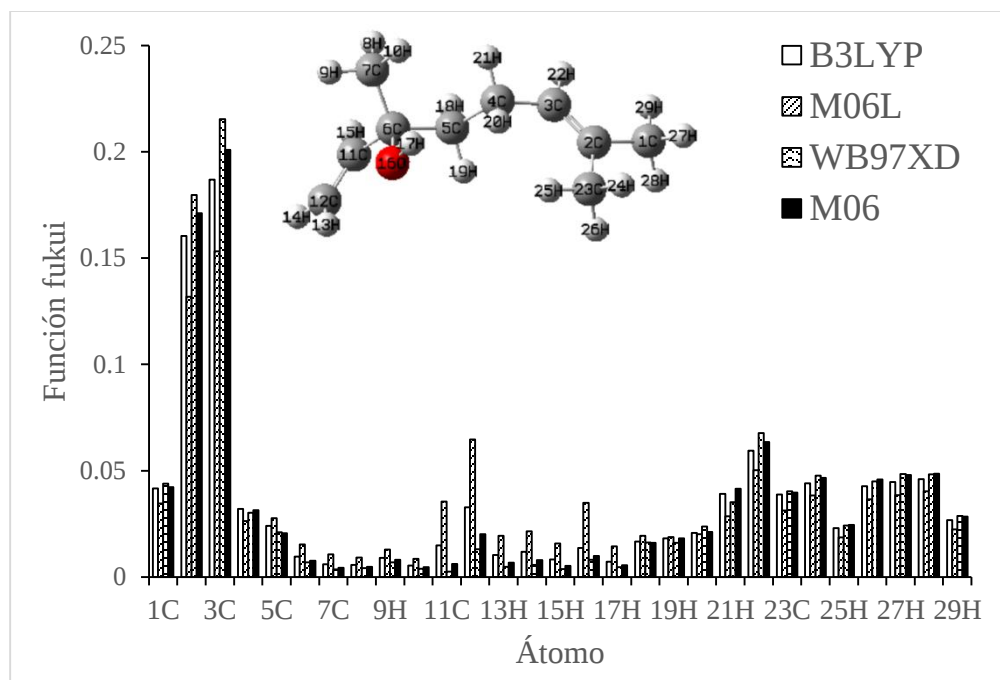


Figura 6.2 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de linalol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando la población Hirshfeld.

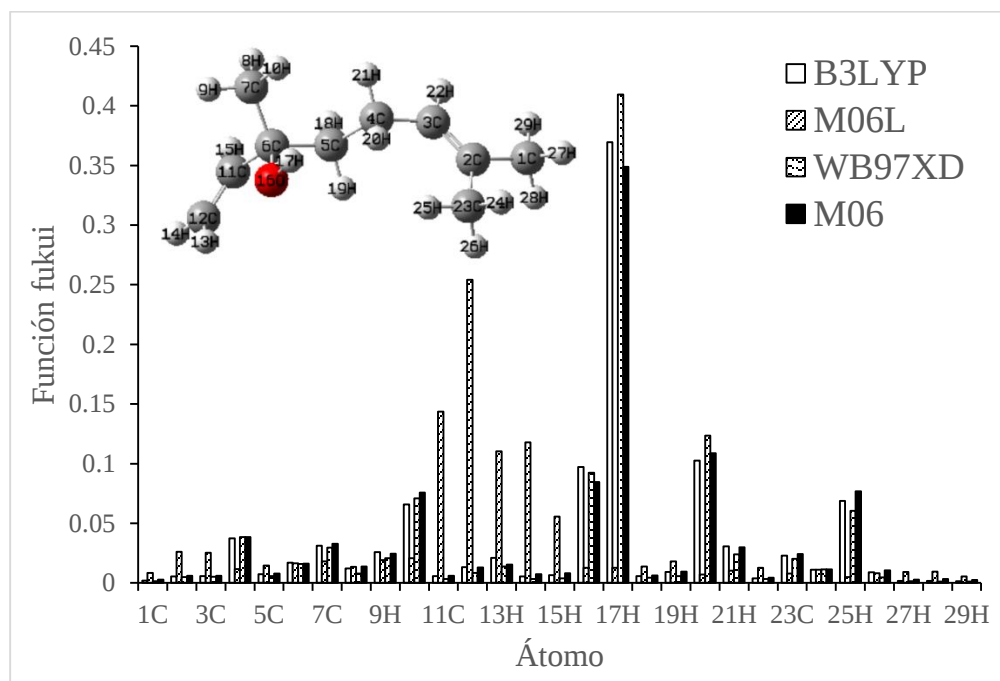


Figura 6.3 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de linalol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando la población Hirshfeld.

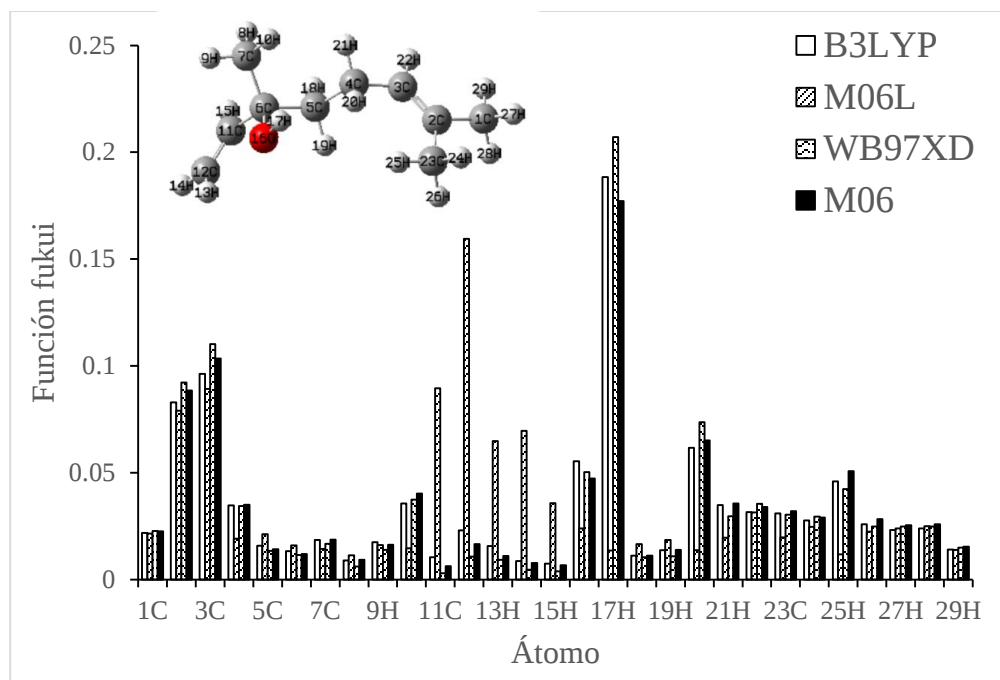


Figura 6.4 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de linalol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando la población Hirshfeld.

- **2,2,6-Trimetil 6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol**

La molécula 2,2,6-Trimetil-6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol (**43**) se optimizó en fase acuosa utilizando varios métodos teóricos (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) con el conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Como se ilustra en la figura 6.5, los resultados obtenidos con los distintos métodos fueron consistentes, sin mostrar diferencias significativas en las distancias o ángulos de los enlaces. Además, todos los cálculos de frecuencia vibracional arrojaron valores reales, lo que confirma que las estructuras optimizadas corresponden a mínimos de energía en la superficie potencial y valida la metodología utilizada para predecir propiedades electrónicas.

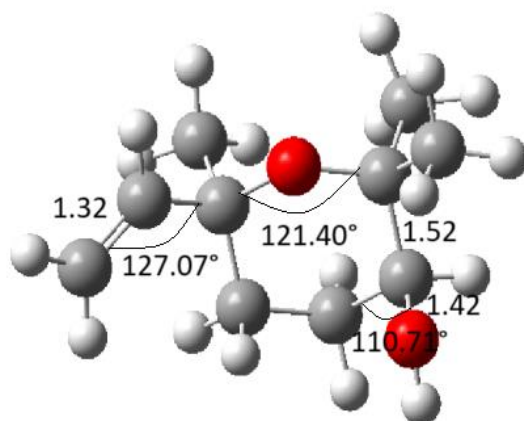


Figura 6.5 Estructura de 2,2,6-Trimetil-6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Se evaluó la función Fukui mediante el análisis poblacional de Hirshfeld, los resultados se muestran para cuatro funcionales (B3LYP, M06, M06L, ω B97XD), los resultados identificaron los sitios más susceptibles a los diferentes tipos de ataques. Los sitios más susceptibles para ataques electrofílicos evaluado con tres funcionales (B3LYP, M06 y M06L), son el O3 que se encuentra en el anillo y el C12 del alqueno, mientras que para el funcional ω B97XD los átomos más susceptibles son el O3 del oxano y el C10 del metilo conectado al 9C (ver figura 6.6), así mismo se obtuvieron resultados para los ataques nucleofílicos con B3LYP, M06 y M06L los átomos más propensos a estos ataques corresponden los átomos H22 y el H20 del C6 mientras que con el funcional ω B97xd identifica a los átomos H23 y H20 (ver figura 6.7), finalmente para los ataques por radicales libres, con el funcional B3LYP son el H22 y el O3 del oxano, mientras que con los funcionales M06 y M06L, son el 22H y el 20H del 6C, finalmente ω B97XD los sitios más susceptibles para estos ataques son H23 y O3 (ver figura 6.8).

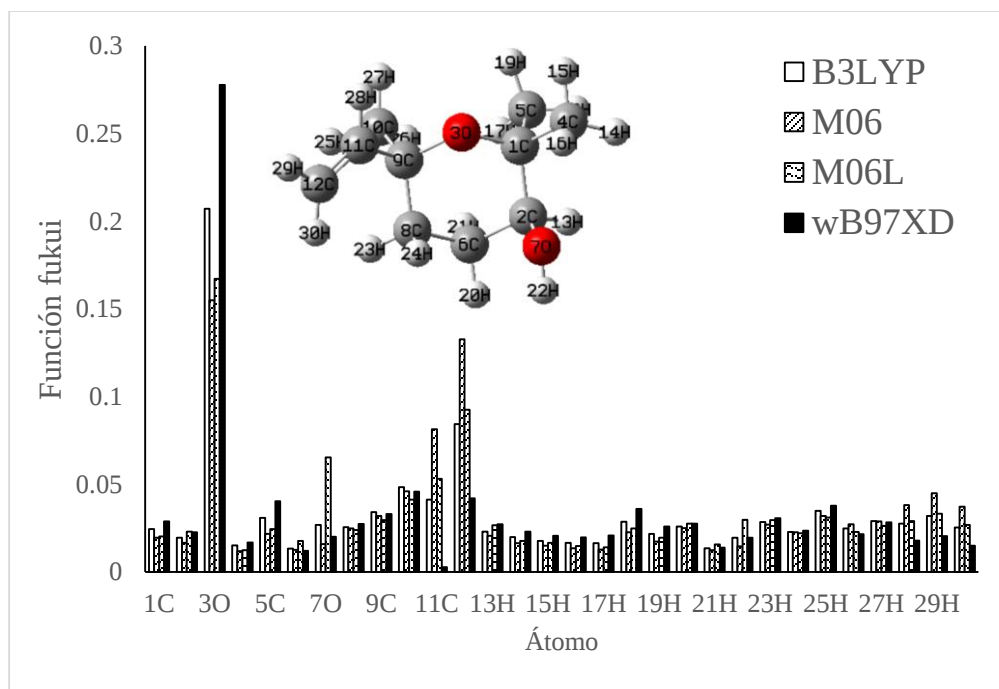


Figura 6.6 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,2,6-Trimetil 6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

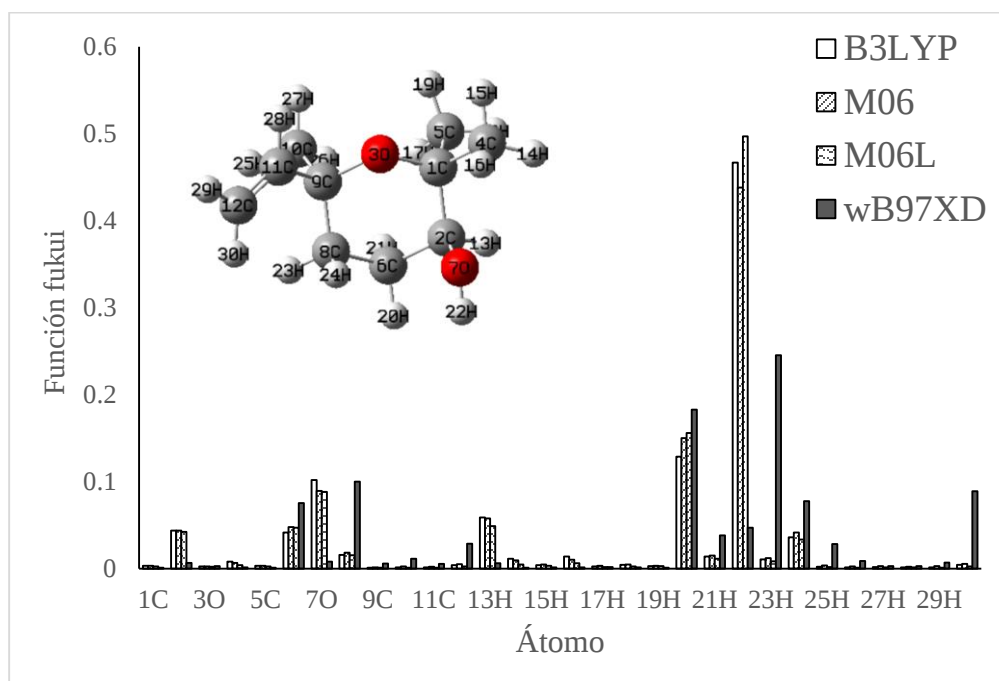


Figura 6.7 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,2,6-Trimetil 6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

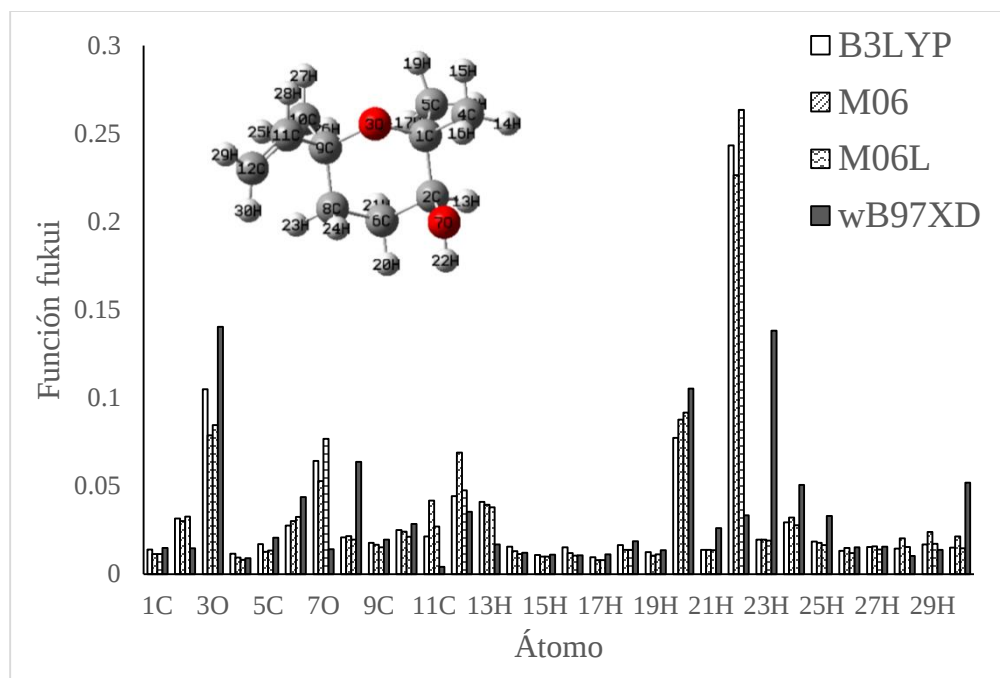


Figura 6.8 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 2,2,6-Trimetil 6-viniltetrahydro-2H-piran-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **2-(5-metil-5-viniltetrahidrofuran-2 il) propan-2-ol**

La molécula 2-(5-metil-5-viniltetrahidrofuran-2 il) propan-2-ol (**44**) se optimizó en fase acuosa utilizando los funcionales (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) con el conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Como se muestra en la figura 6.9, los resultados obtenidos con los distintos funcionales no muestran diferencias significativas en las distancias o ángulos de los enlaces. Además, se evaluaron las frecuencias vibracionales, los resultados muestran valores reales, lo que confirma que las estructuras optimizadas corresponden a mínimos de energía en la superficie potencial.

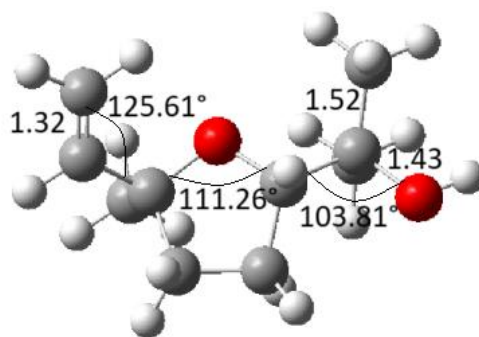


Figura 6.9 Estructura de 2,2,6-Trimetil-6-viniltetrahydro-2H-piran-3-ol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Además, es posible evaluar la FF que permita identificar puntualmente los sitios más reactivos a través de la función Fukui condensada utilizando el análisis poblacional de Hirshfeld. Los centros más susceptibles a ataques electrofílicos evaluados con los funcionales B3LYP, M06L y ω B97XD se muestran en la figura 6.10 que corresponden a los átomos C12 que conforma el grupo alqueno y O1 del furano, por su parte el funcional M06 señala como los átomos más propensos para ataques electrofílicos al C12 y C11, por otro lado, se evaluaros los sitios más propensos para ataques nucleofílicos (ver figura 6.11), los resultados evaluados con los funcionales ω B97XD y M06L muestran que los sitios más susceptibles son C12 y H14, con el funcional M06 se tienen los átomos que corresponden al H19 del C8 y el H26 del C10, para el funcional B3LYP se encuentran el 12C y el H29. Finalmente se evaluaron los sitios más susceptibles para ataques por radicales libres con los funcionales B3LYP se encuentran los átomos que corresponden al C12 del alqueno y H29 del mismo, para el funcional M06 los átomos que conforman el grupo alqueno y para los otros dos funcionales corresponden a los átomos 12C y 14H (ver figura 6.12)

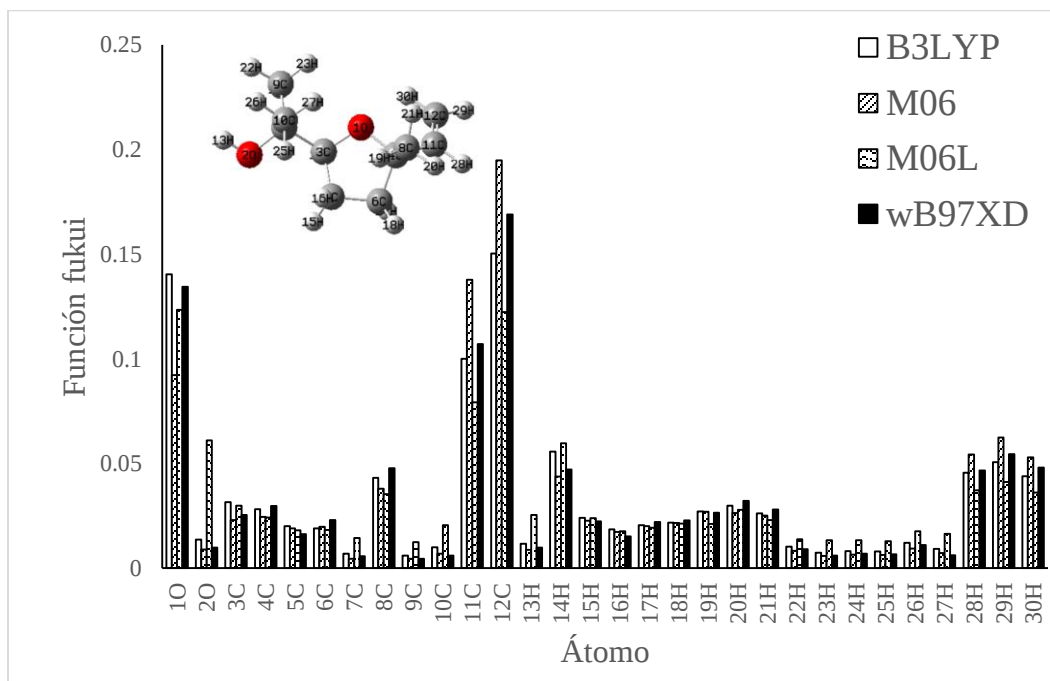


Figura 6.10 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2-(5-metil-5-viniltetrahydrofuran-2 il) propan-2-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

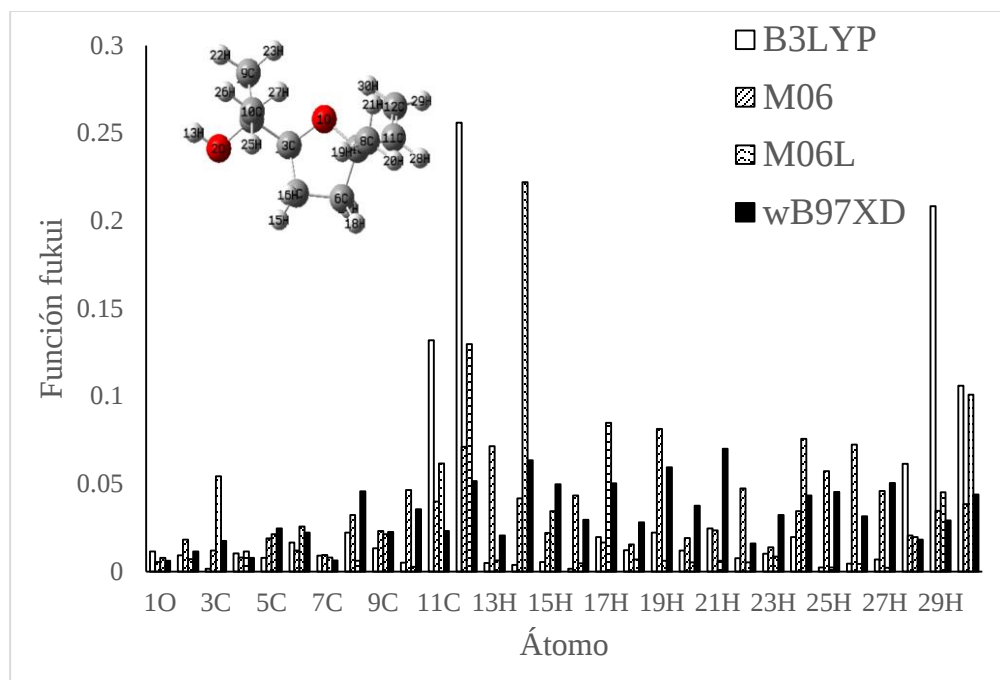


Figura 6.11 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2-(5-metil-5-viniltetrahydrofuran-2 il) propan-2-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

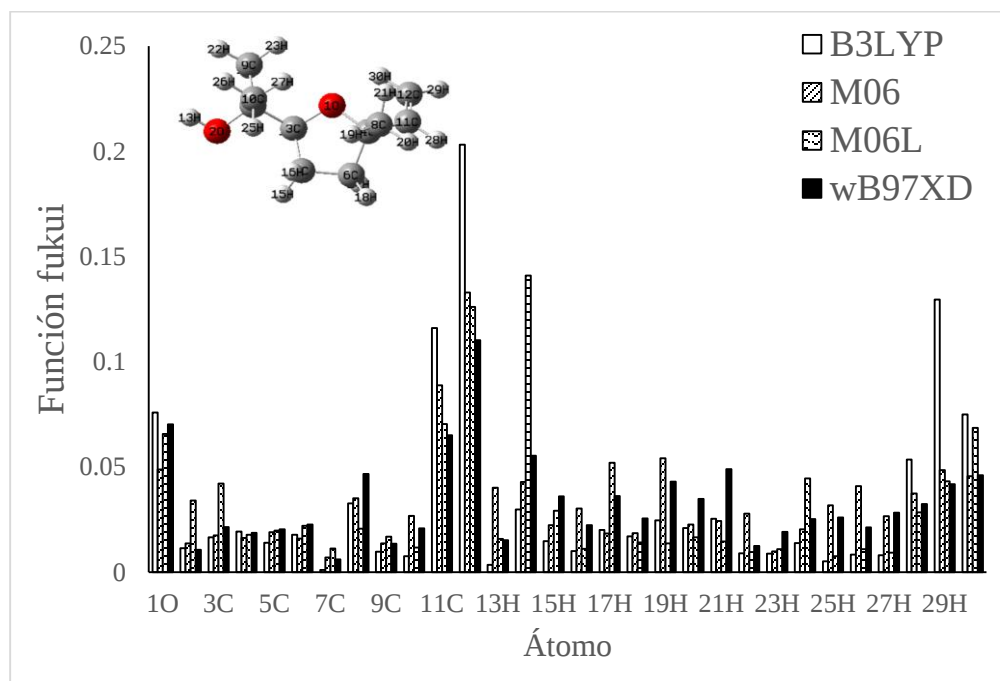


Figura 6.12 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 2-(5-metil-5-viniltetrahydrofuran-2 il) propan-2-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol**

2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol (**45**) se optimizó en fase acuosa usando los funcionales (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) con el conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Como se muestra en la figura 6.13, los resultados que se obtuvieron con los distintos funcionales no muestran diferencias significativas en las distancias o ángulos de los enlaces.

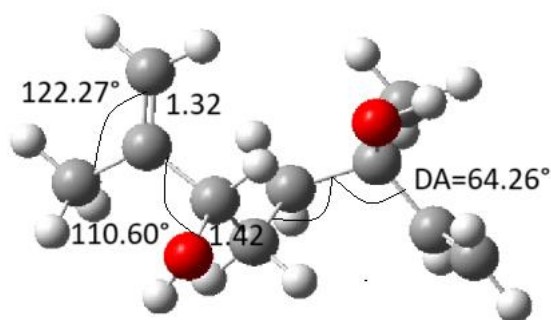


Figura 6.13 Estructura de 2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Adicionalmente se pueden evaluar puntualmente los átomos más reactivos con la función Fukui condensada mediante el análisis poblacional de Hirshfeld. En la figura 6.14 se muestran los átomos más susceptibles para ataques electrofílicos donde se observa que para los cuatro funcionales evaluados se tiene los átomos del alqueno que se conforma por C20 y C28, para el caso de ataques nucleofílicos (ver figura 6.15), los sitios más propensos evaluados con el funcional B3LYP son H16 del metilo conformado por el C4 y el H7, así mismo para el funcional M06 corresponden el H7 y el H19 del alqueno, los sitios más reactivos para el funcional M06L son el C25 del grupo alqueno y el H27 del mismo, por ultimo para el funcional ω B97XD, los átomos más reactivos son el grupo hidroxilo unido al C12, por último en la figura 6.16 se muestran los sitios más susceptibles a ser atacados por radicales libres evaluados con el funcional B3LYP corresponden los átomos del alqueno C28 y C20, con el funcional M06 el C28 y H7, así mismo para el funcional M06L son el C25 del grupo alqueno unido al C18 y el C28 de otro grupo alqueno, por ultimo para el funcional ω B97XD se reportan H4 del grupo hidroxilo y C28 del alqueno.

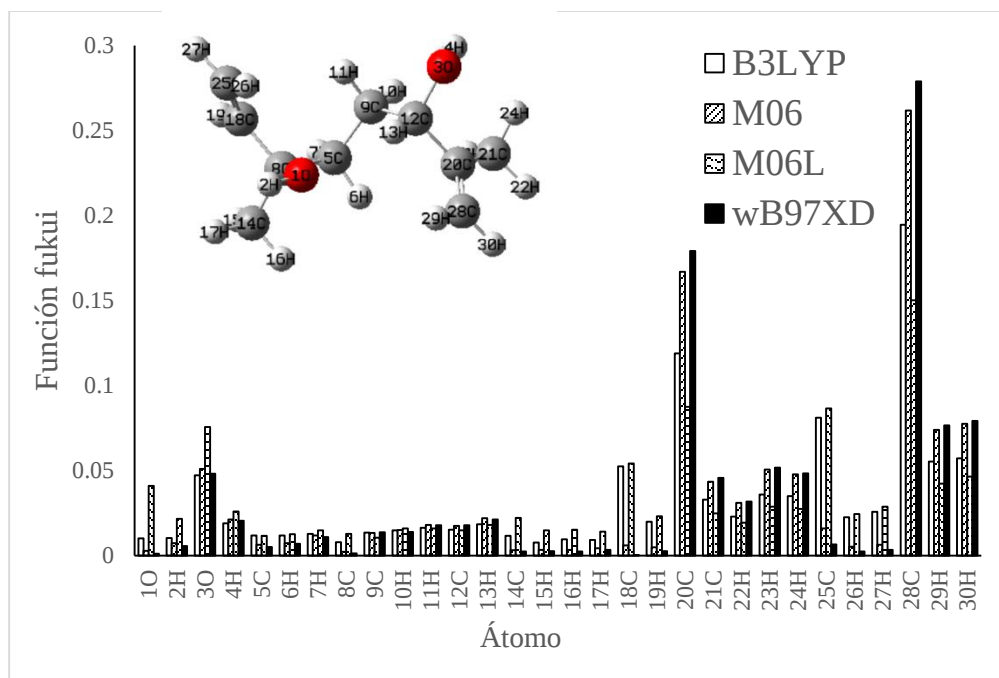


Figura 6.14 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

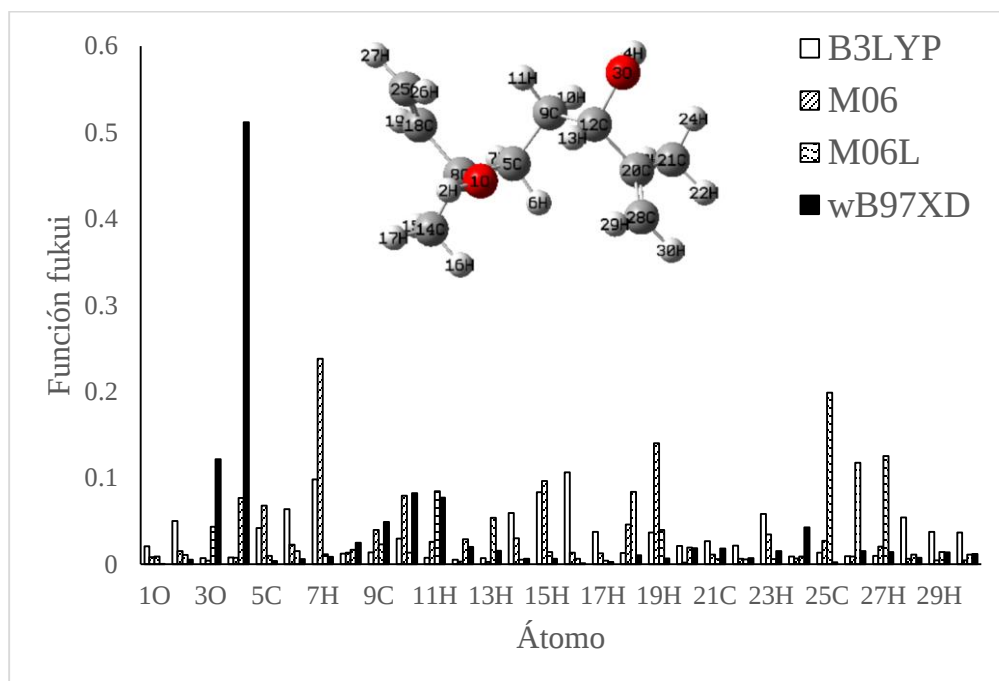


Figura 6.15 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

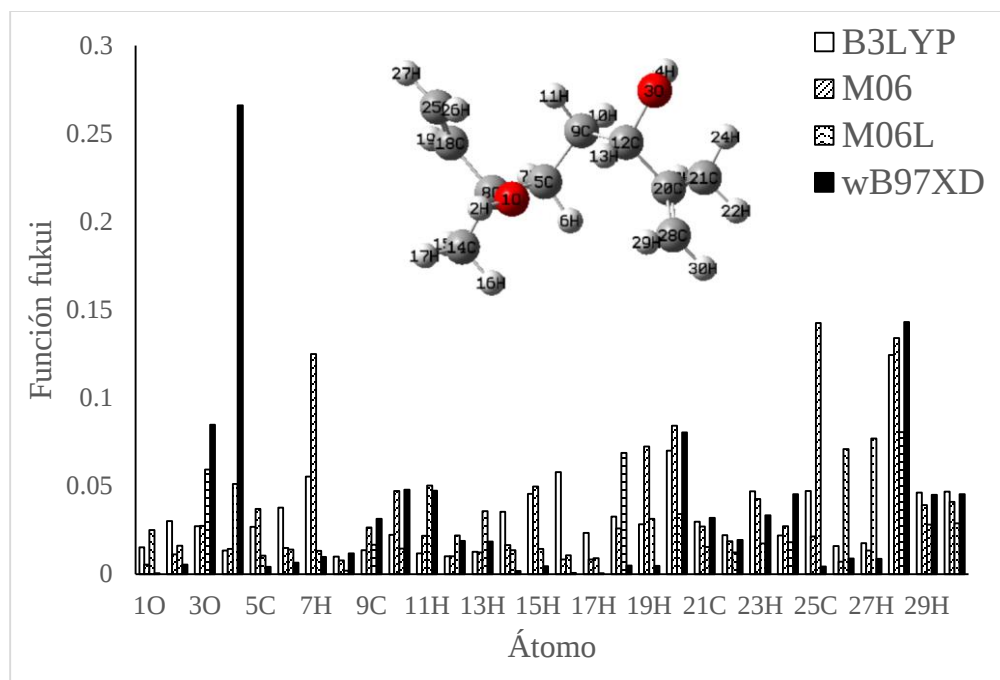


Figura 6.16 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

• 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal

La estructura 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal (**46**) se optimizó en fase acuosa usando los funcionales (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) con el conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Como se muestra en la figura 6.17, los resultados obtenidos con los distintos funcionales no muestran diferencias significativas en las distancias o ángulos de los enlaces.

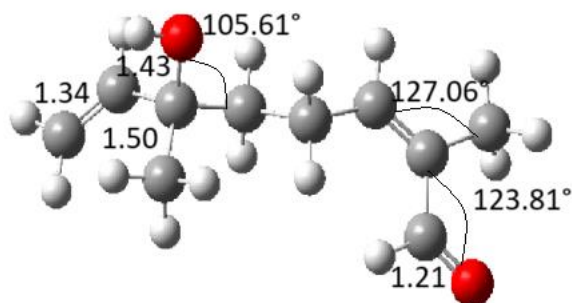


Figura 6.17 Estructura de 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Es posible evaluar de forma más puntual los átomos más susceptibles para estos ataques, en la figura 6.18, se muestran los sitios más susceptibles para ataques electrofílicos para el funcional

B3LYP, los resultados muestran los sitios más electrofílicos en el O3 del grupo carbonilo y el C19 del alqueno, el funcional M06L predice como los sitios más reactivos al O2 y C20, mientras que para el caso de los dos funcionales restantes los sitios más propensos son C17 y C19 que forman el grupo alqueno, la figura 6.19 muestra los átomos más susceptibles para ataques nucleofílicos, nótese que los cuatro funcionales predicen al carbono y el oxígeno que forma el grupo carboxilo, finalmente en la figura 6.20 se tienen los centros más propensos para ataques por radicales libres de los cuales los funcionales B3LYP y M06L identifican al carbono y el oxígeno que forman el carboxilo, mientras que los dos funcionales restantes identifican al O3 y C17 del alqueno.

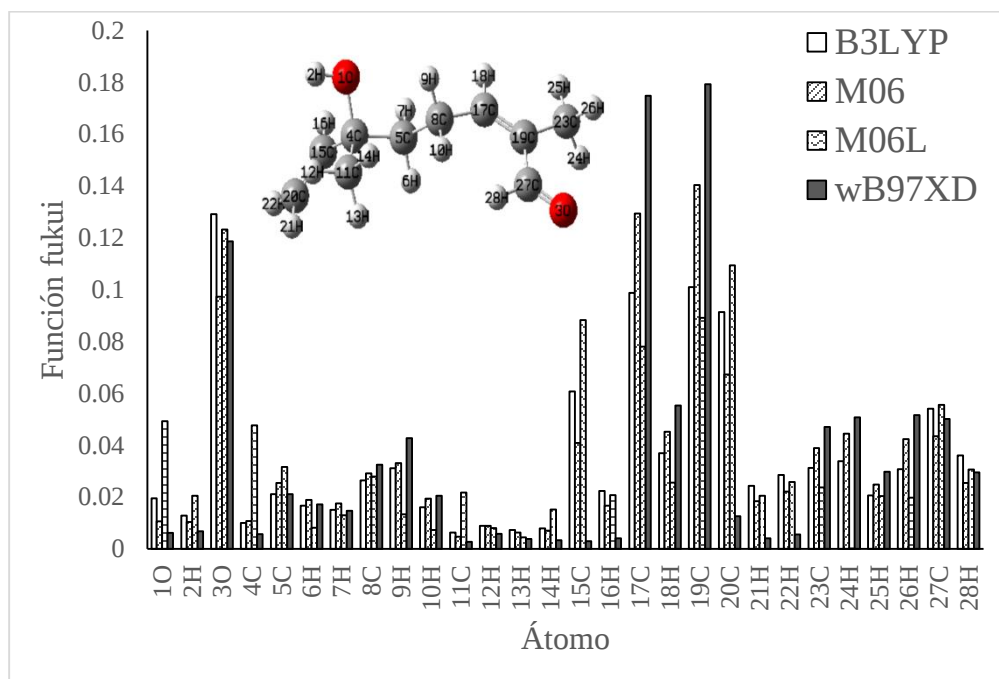


Figura 6.18 alores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, wB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

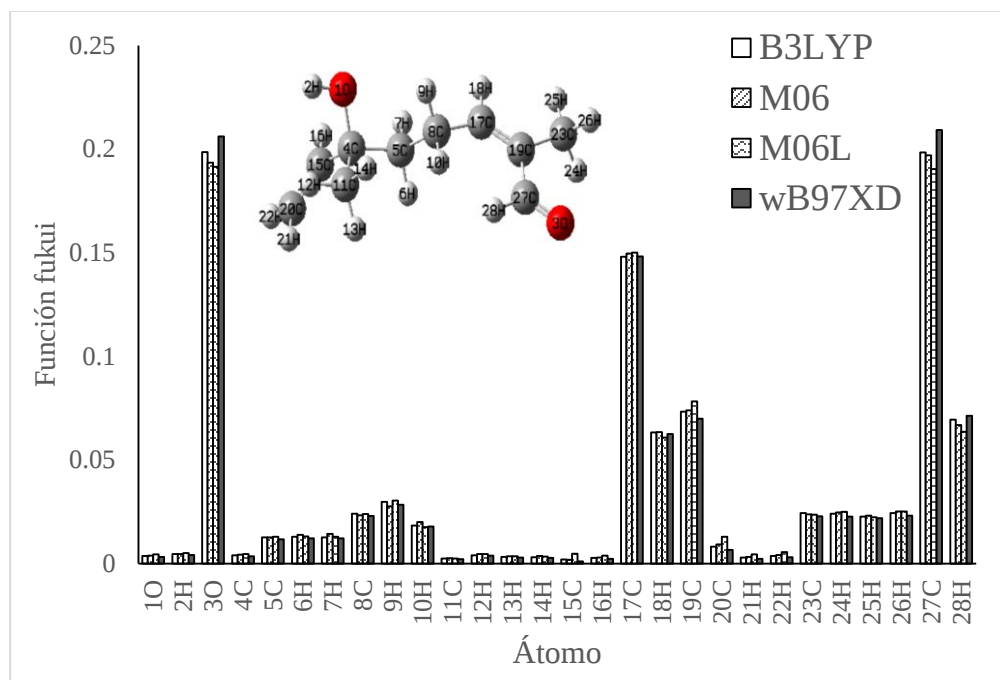


Figura 6.19 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

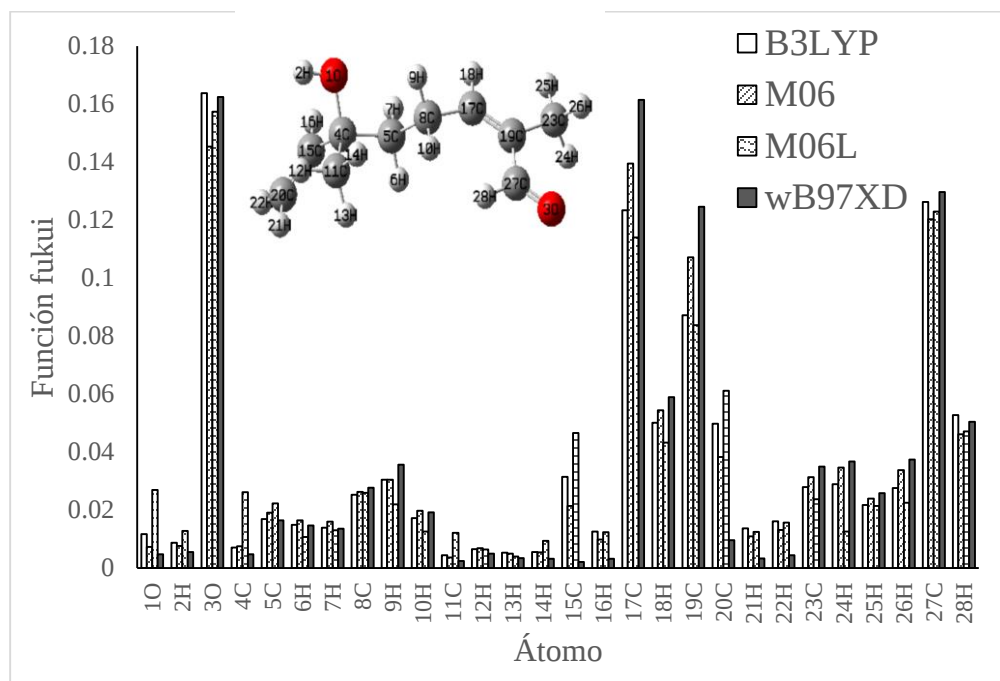


Figura 6.20 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol**

2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol (**47**) se optimizó en fase acuosa con los funcionales (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) y el conjunto de base 6-311++G(2d,2p). Como se ilustra en la figura 6.21, cabe resaltar que los resultados que se obtuvieron con los distintos funcionales no muestran diferencias significativas en las distancias o ángulos de los enlaces.

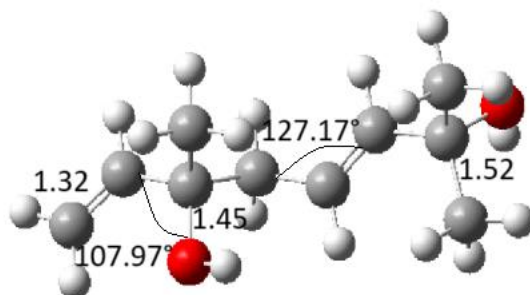


Figura 6.21 Estructura de 2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

La función Fukui se puede evaluar de manera más puntual, mediante el análisis poblacional de Hirshfeld, en la figura 6.21 se muestran los átomos más susceptibles a sufrir ataques electrofílicos para los que corresponden el C6 y C7 del grupo alqueno, lo anterior con los funcionales B3LYP, M06, ω B97XD, mientras que para el funcional M06L son el C6 del grupo alqueno conectado al C7 y C12 del grupo alqueno conectado al C11, por otro lado, se evaluaron los sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos, los resultados muestran que para los funcionales B3LYP y M06 son el H27 del grupo hidroxilo y el H24 del 10C, así mismo los resultados para el funcional M06L y ω B97XD varían, con el funcional M06L corresponden los átomos C12 y C11 del grupo alqueno y con el funcional ω B97XD los hidrógenos de los grupos hidroxilo H28 y H27 (ver figura 6.22), por último se evaluaron los sitios más susceptibles para radicales libres mismos que se observan en la figura 6.23, donde se ilustra para los funcionales B3LYP y M06, los átomos más susceptibles son H27 del grupo hidroxilo y C7 del alqueno, para el funcional ω B97XD son los mismos átomos que para ataques electrofílicos y con el funcional M06L son el C12 y C7 de los grupos alqueno.

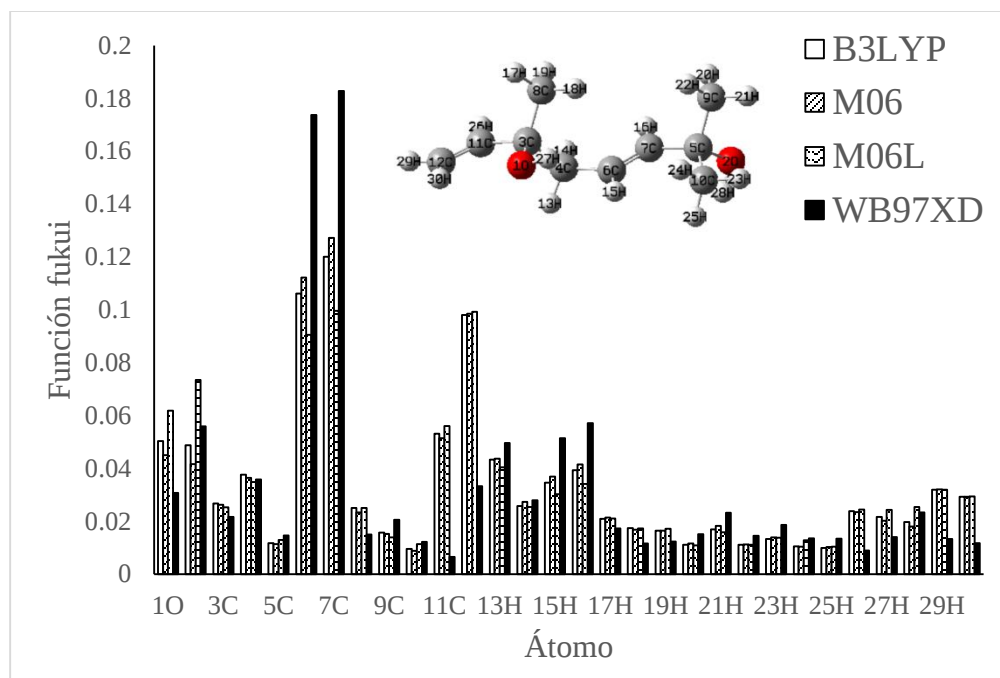


Figura 6.22 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

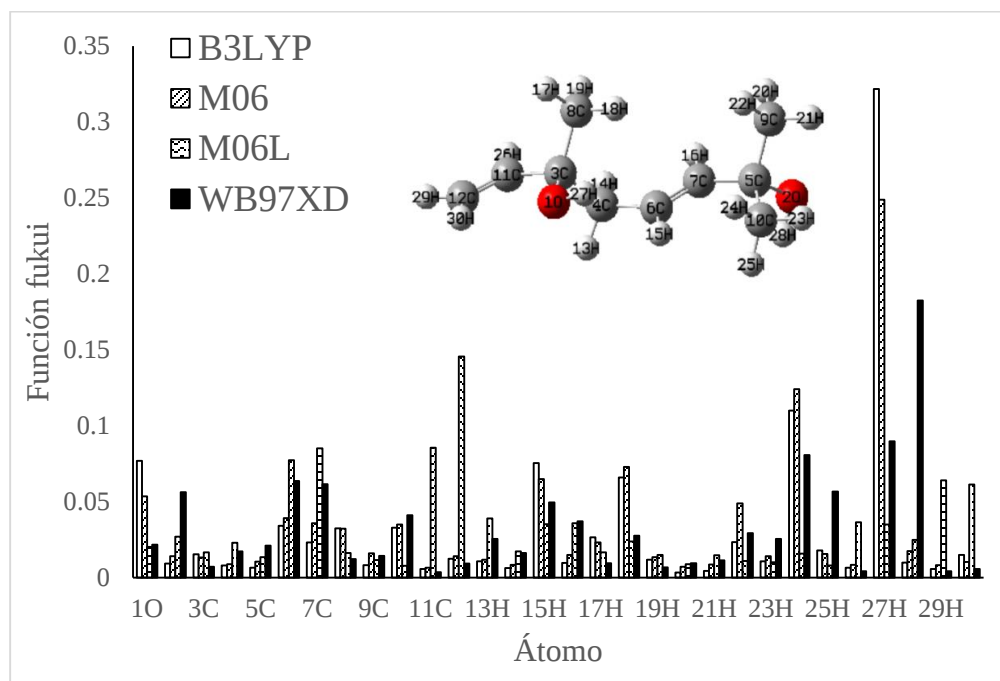


Figura 6.23 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

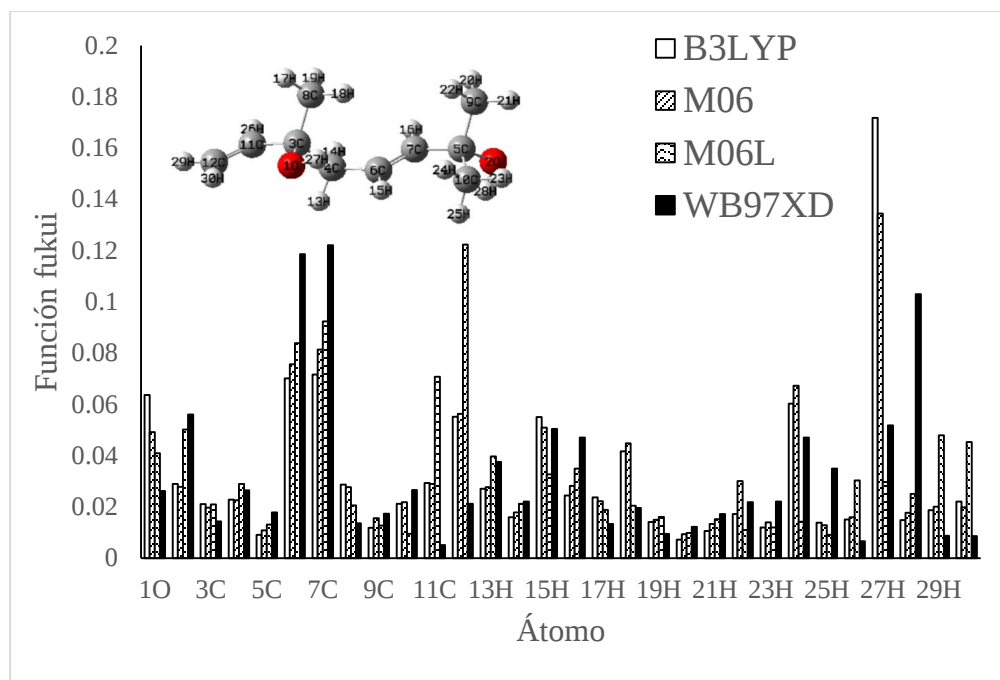


Figura 6.24 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **2,6-Dimetilocta-2,7-dieno-1,6-diol**

La estructura 2,6-Dimetilocta-2,7-dieno-1,6-diol (**48**) se optimizó en fase acuosa usando diferentes niveles de teoría, los funcionales (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) y el conjunto de base 6-311++G(2d,2p). Como se observa en la figura 6.25, las distancias y ángulos obtenidos no mostraron cambios significativos entre cada funcional.

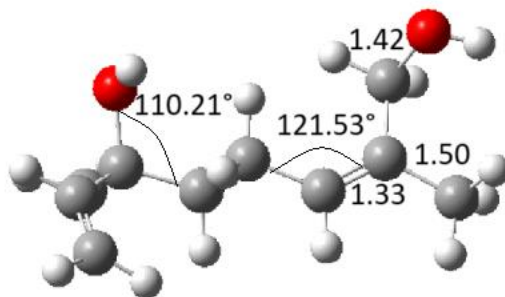


Figura 6.25 Estructura de 2,6-Dimetilocta-2,7-dieno-1,6-diol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Se evaluó la función Fukui utilizando el análisis poblacional de Hirshfeld, (**48**) exhibe los valores de los átomos mayormente reactivos para ataques electrofílicos el C16 y C20 esto para los cuatro

funcionales que se han estado evaluando a lo largo de este trabajo (ver figura 6.26). La figura 6.27 muestra los átomos más susceptibles para ataques nucleofílicos, M06 y M06L señalan a los átomos del grupo hidroxilo, el H4 y O3, los resultados exhiben que para el funcional B3LYP corresponden el H2 y O1 del grupo hidroxilo, mientras que ω B97XD indica que son H2 del grupo hidroxilo e H14 que se encuentra unido al C12, por ultimo para radicales libres los resultados exhiben para los funcionales M06 y M06L, el H4 y C16 del alqueno, con B3LYP los valores más altos son el H2 del hidroxilo y el C16 finalmente ω B97XD se encuentran los átomos que corresponden al alqueno C16 y C20 (ver figura 6.28).

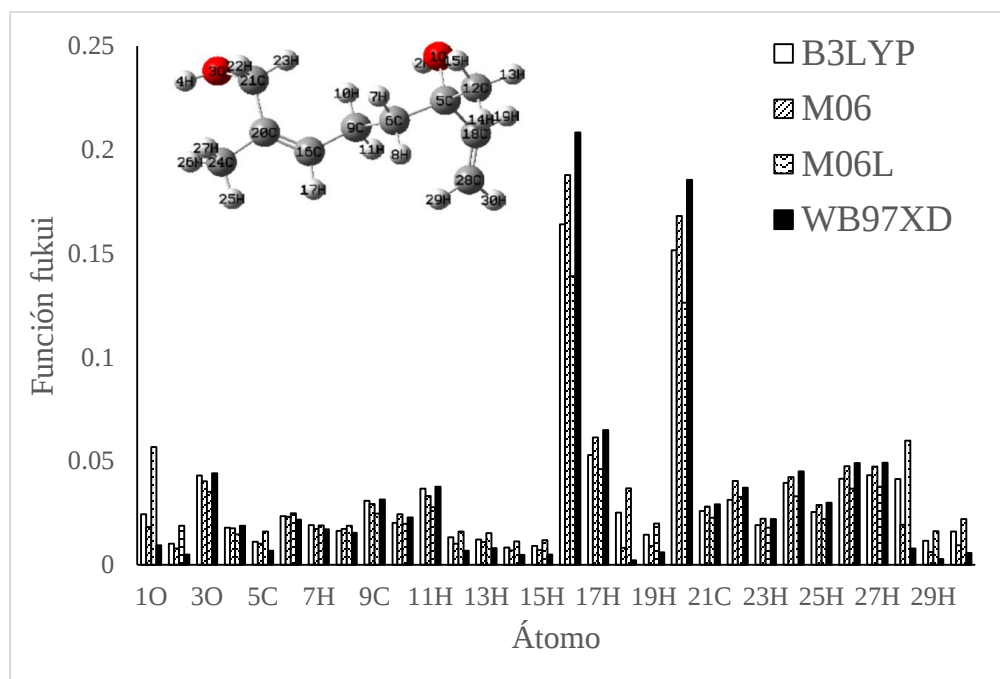


Figura 6.26 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-dimethylocta-2,7-diene-1,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

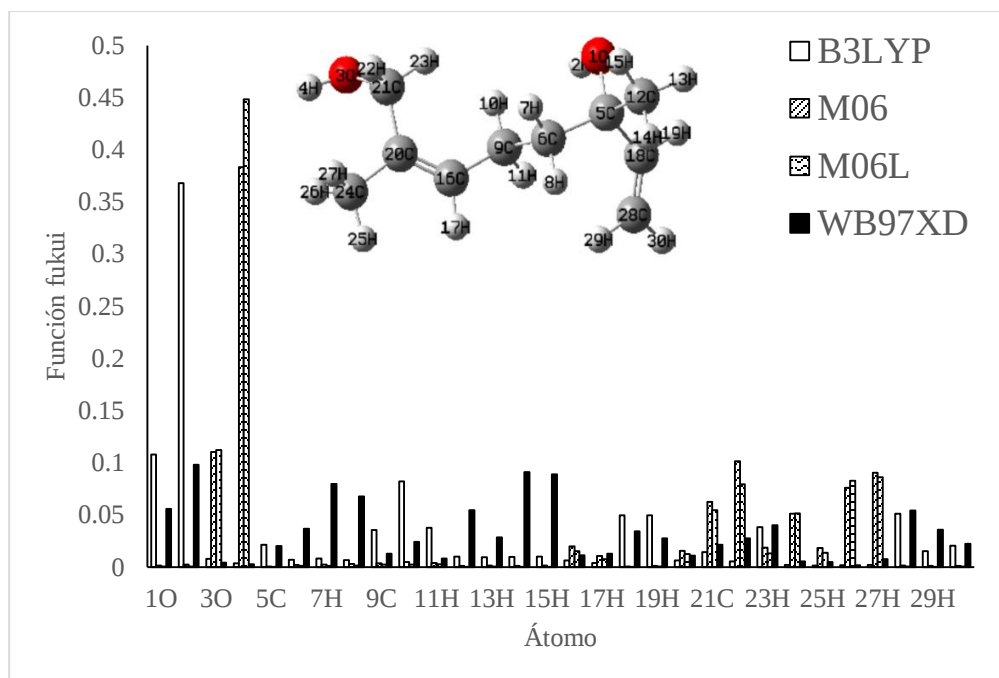


Figura 6.27 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 2,6-dimethylocta-2,7-diene-1,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

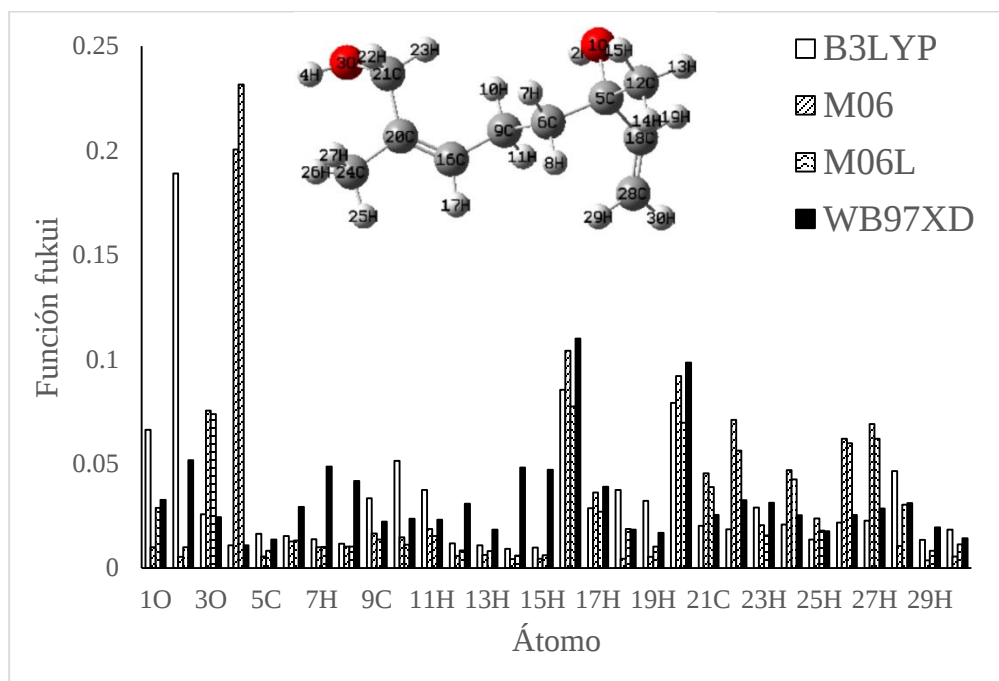


Figura 6.28 Valores para ataques por radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 2,6-dimethylocta-2,7-diene-1,6-diol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol**

La estructura 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol (**49**) se optimizó en fase acuosa usando los funcionales (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) con el conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Como se muestra en la figura 6.29, los resultados obtenidos con los distintos funcionales no muestran diferencias significativas en las distancias o ángulos de los enlaces.

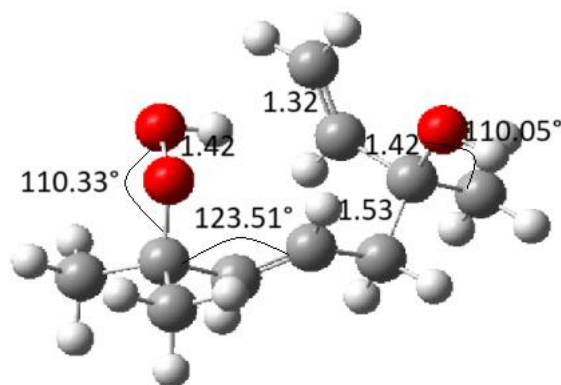


Figura 6.29 Estructura de 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

La función Fukui se puede evaluar mediante el análisis poblacional de Hirshfeld, en la figura 6.30 se muestra los sitios más propensos a ataques electrofílicos, los resultados mostraron que con los funcionales (B3LYP, M06L y ω B97XD), los átomos con un valor más alto para ser atacados por electrofílos son el C8 y C7 del alqueno, mientras que el funcional M06 predice el H28 del hidroxilo e H8, por otro lado, se predijeron los átomos más susceptibles a ataques nucleofílicos en la figura 6.31, donde se observa que cada funcional predice diferentes átomos, B3LYP indica que se trata del O3 del hidroperóxido y el H29 del C13 que corresponde al alqueno, M06 asume que son H28 del hidroxilo e H19 del C9 que forma parte del metilo, por su parte M06L muestra que son O3 del hidroperóxido y C13 del alqueno, finalmente con el funcional ω B97XD los sitios más propensos a estos ataques son el H20 del C9 y el H14 del 5C, por último se predijeron los sitios más reactivos en cuanto a ataques por radicales libres (ver figura 6.32), con los funcionales M06 y ω B97XD se predicen los mismos sitios que para ataques electrofílicos C8 y C7 del alqueno, mientras que el funcional B3LYP predice al O3 del hidroperóxido e H29 del 13C y con el funcional M06L los átomos más susceptibles para estos ataques son O3 y C13.

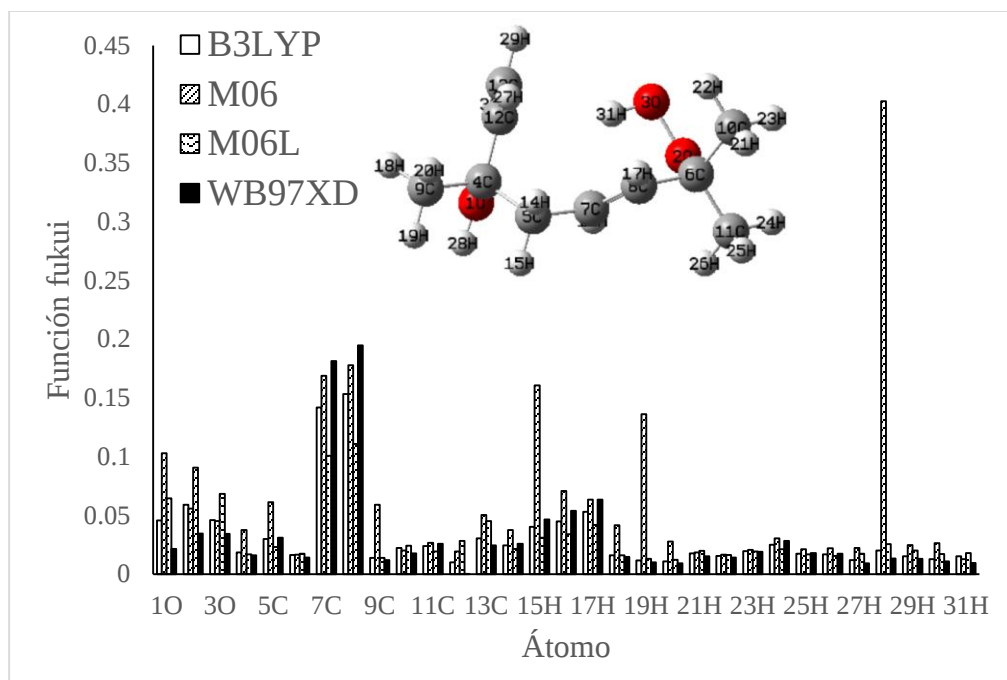


Figura 6.30 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

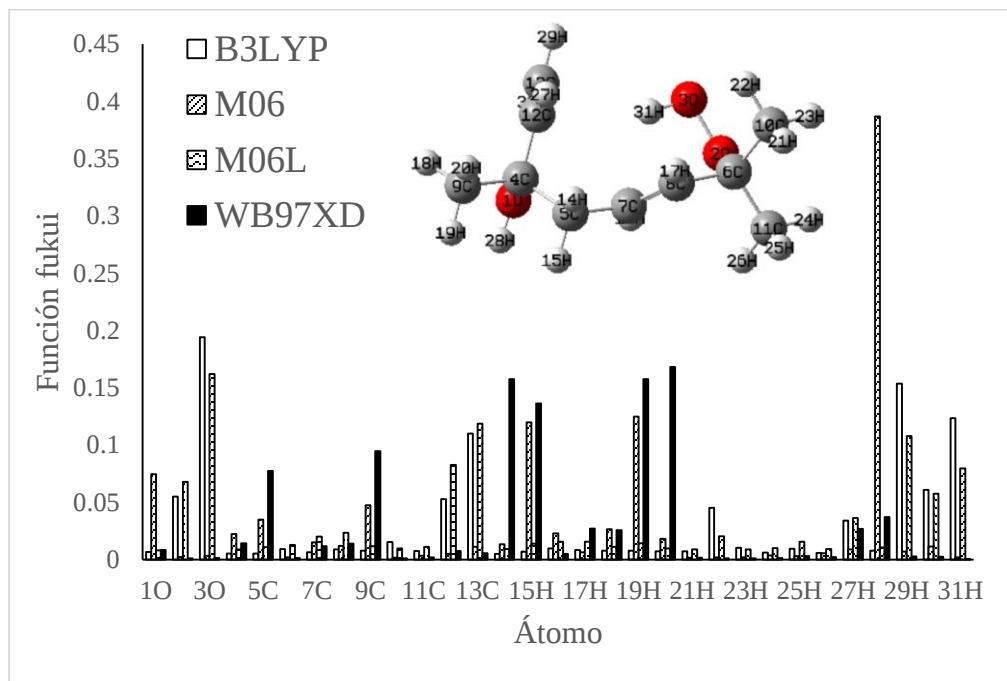


Figura 6.31 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

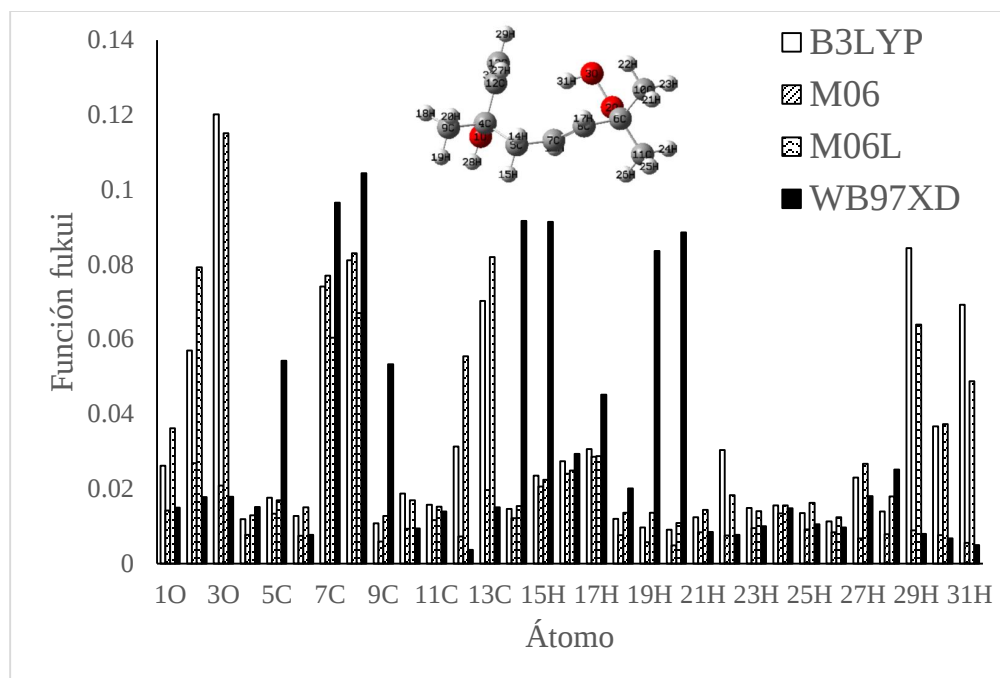


Figura 6.32 Valores para ataques por radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol**

6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol (**50**) se optimizó en fase acuosa usando los funcionales (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) con el conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Como se ilustra en la figura 6.33, los resultados obtenidos con los distintos funcionales no muestran diferencias significativas en las distancias o ángulos de los enlaces.

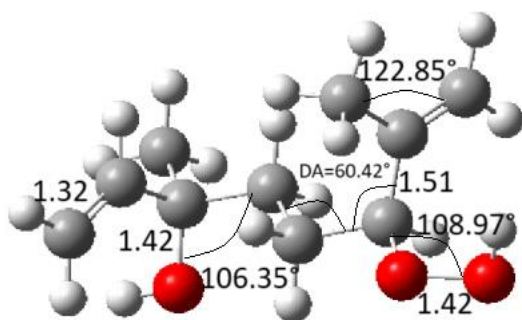


Figura 6.33 Estructura de 6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Por medio del análisis poblacional de Hirshfeld se puede predecir de manera más puntual la reactividad de cada átomo y de esta forma prever con precisión los átomos más reactivos, la figura 6.34 muestra los sitios más susceptibles para ataques electrofílicos, los funcionales B3LYP y

M06L indican que se trata del C26 del alqueno y C29 del alqueno conectado al C20 mientras que M06 y ω B97XD señalan a los átomos del alqueno formado por C26 y C19, la figura 6.35 muestra los sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos, para ello los funcionales M06 y ω B97XD indican que son el C29 del grupo alqueno y el H30 que conforma este grupo, sin embargo B3LYP y M06L indican que son el H5 y O4 del grupo hidroxilo, finalmente para radicales sucede lo mismo los funcionales B3LYP y M06L indican que son los mismos átomos que para ataques nucleofílicos evaluados con los mismos funcionales, sin embargo con los funcionales M06 y ω B97XD se observan los mismos átomos que para ataques electrofílicos evaluados con el funcional B3LYP (ver figura 6.36).

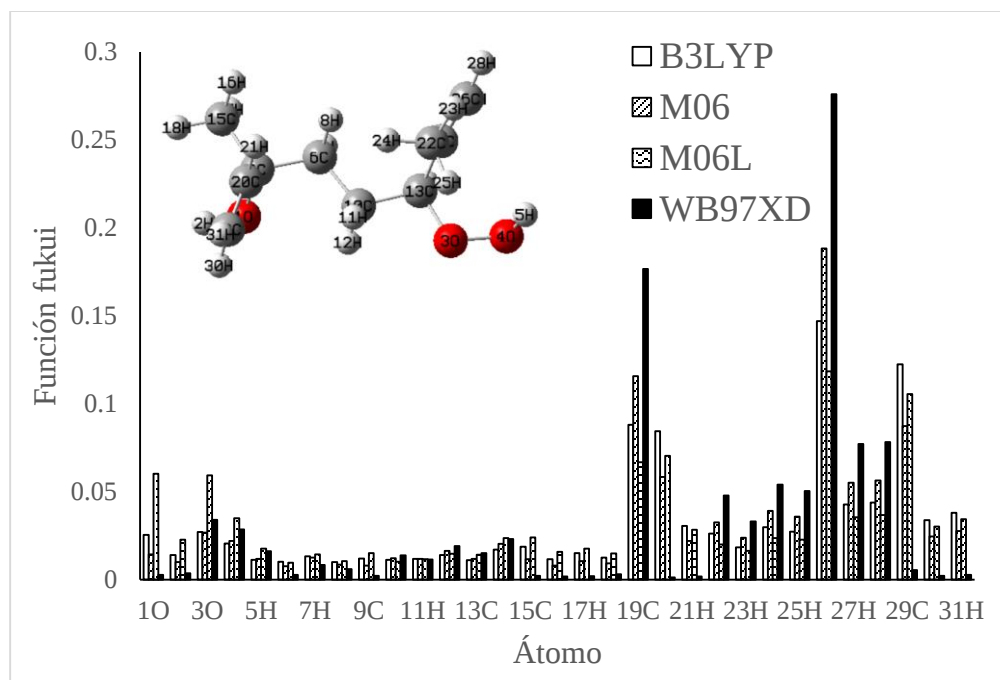


Figura 6.34 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

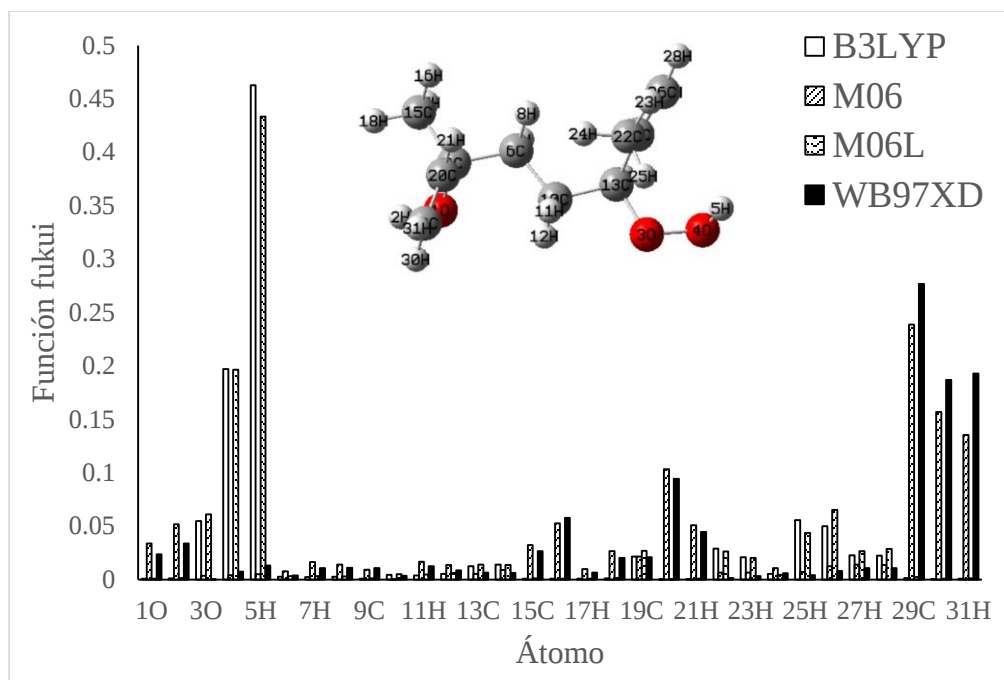


Figura 6.35 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

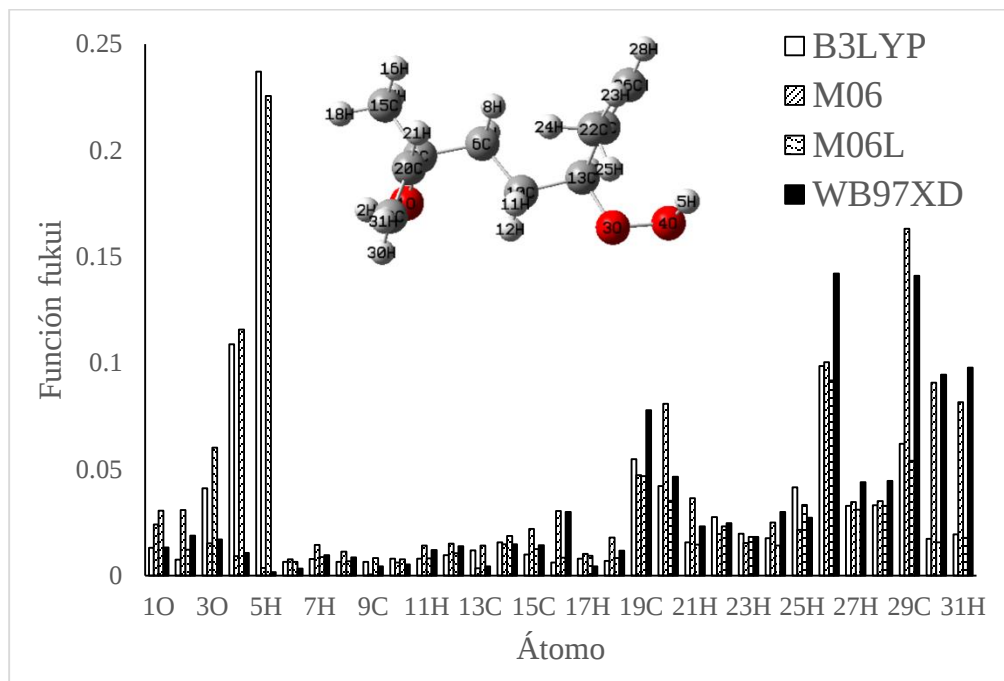


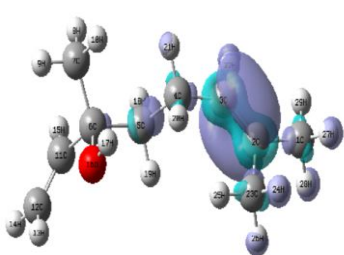
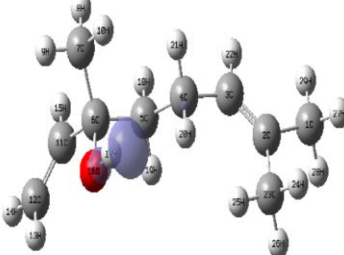
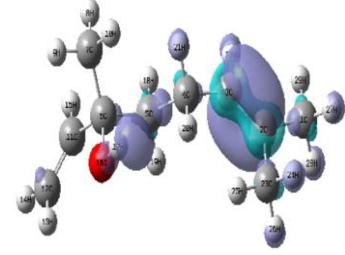
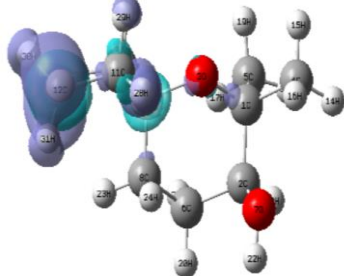
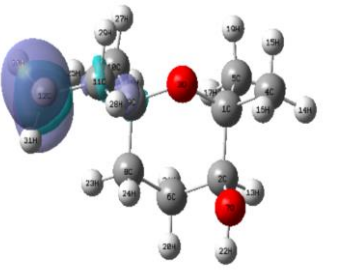
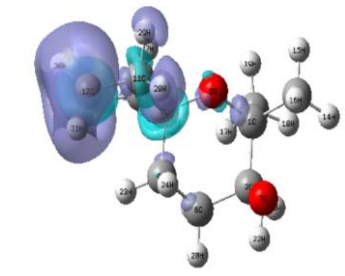
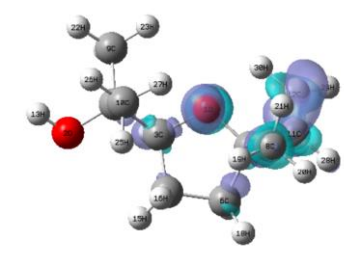
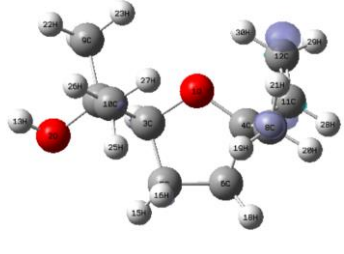
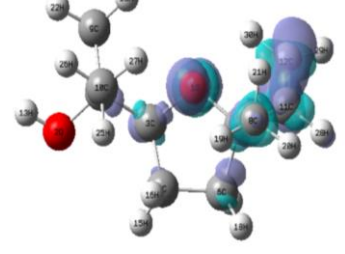
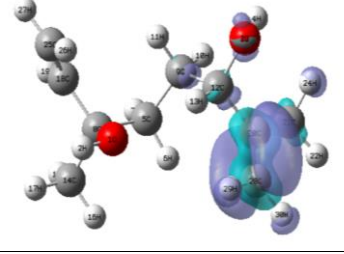
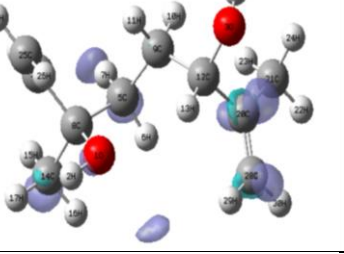
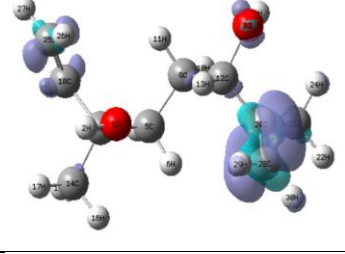
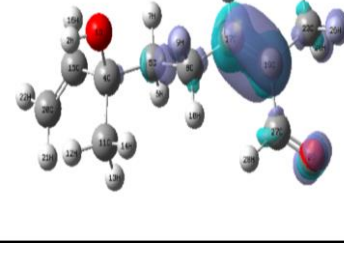
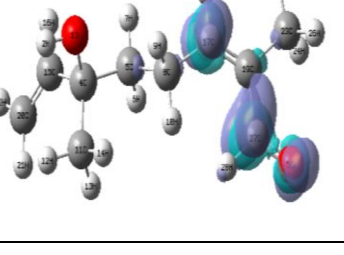
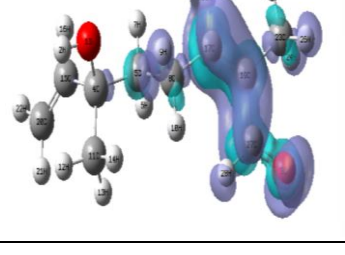
Figura 6.36 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula 6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

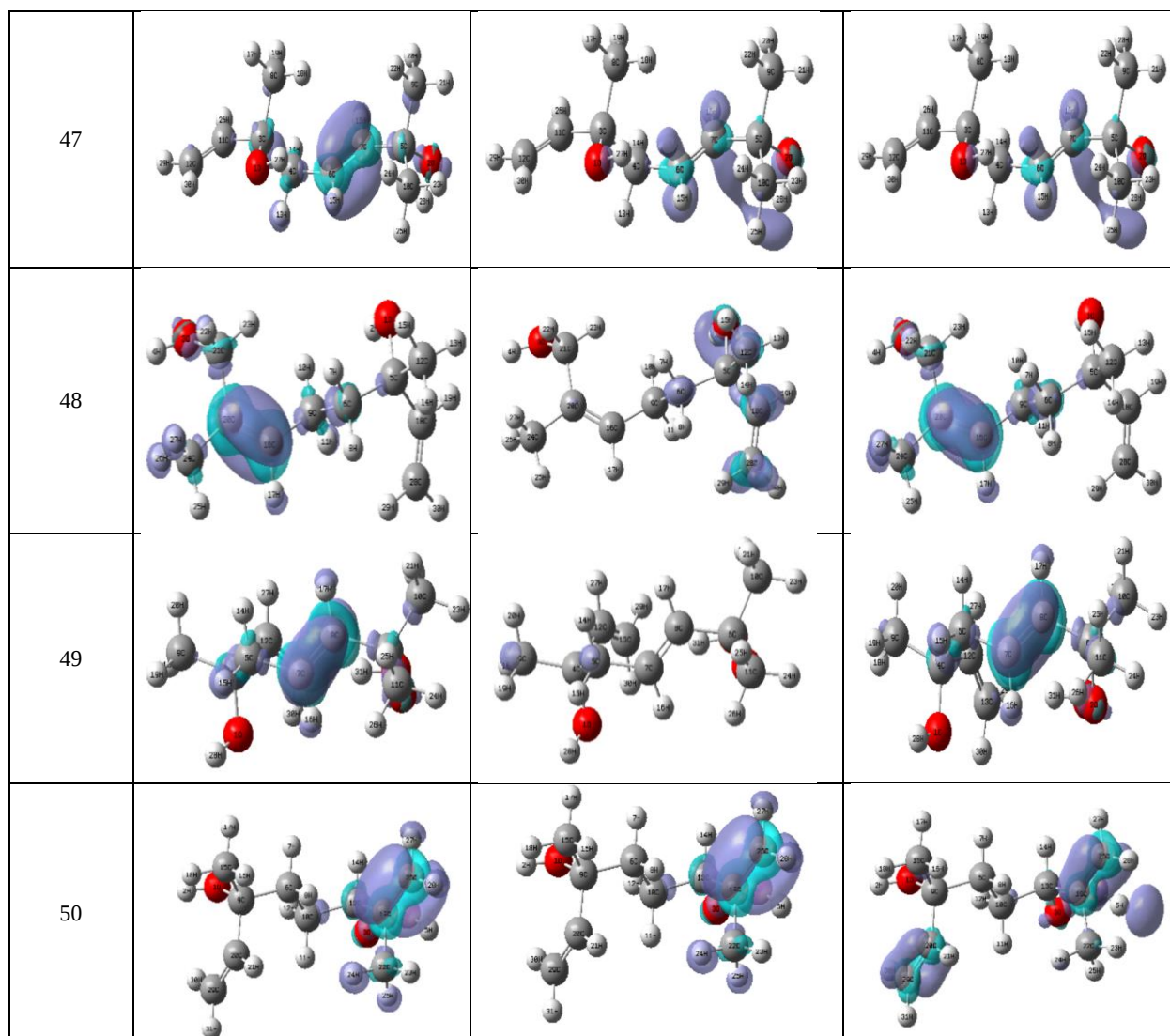
6.2.1 Descriptores locales de reactividad mediante diferencias de densidades.

Los descriptores locales basados en la diferencia de densidades electrónicas permiten evaluar cómo se distribuye la densidad electrónica de una molécula ante la adición o eliminación de electrones. Este enfoque resulta necesario para caracterizar la reactividad química a nivel atómico, ya que refleja de manera directa los cambios electrónicos asociados a procesos de oxidación y reducción. Al analizar estas variaciones en la densidad, es posible identificar los sitios más susceptibles a interacciones químicas específicas. También se puede evaluar la función Fukui a través de diferencia de densidades lo que nos permite localizar las zonas más reactivas, en la tabla 6.2 se muestra la función Fukui por diferencias de densidades del linalol y sus especies oxidadas evaluada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p), los resultados exhiben que linalol (**1**) presenta átomos más propensos para ataques electrofílicos, C2 y C3, los sitios más reactivos para ataques nucleofílicos son los átomos que conforman el grupo hidroxilo, por ultimo para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son los mismos que para ataques electrofílicos. 2,2,6-Trimetil 6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol (**43**) los resultados exhiben que para ataques electrofílicos se encuentran el O3 del anillo y C12 del alqueno, los nucleofílicos, exhiben las zonas más reactivas en el H23 y C8 que conforman el anillo, los ataques por radicales libres se presentan en los átomos O3 y el C12 del alqueno. La molécula 2-(5-metil-5-viniltetrahidrofuran-2 il) propan-2-ol (**44**), los resultados muestran que para ataques electrofílicos se encuentran los átomos que conforman el grupo alqueno, los sitios más reactivos para ataques nucleofílicos son C12 del grupo alqueno y C8 del metilo, los sitios más propensos a ataques por radicales libres son los átomos de los carbonos del grupo alqueno y O1 del pirano. Por otro lado, se evaluó la función Fukui por diferencia de densidades de la molécula 2,6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol (**45**) para ataques electrofílicos las zonas más reactivas se muestran en el grupo alqueno que se conforma por el C20 y C28, en los sitios nucleofílicos mas reactivos se pueden observar que se encuentran los átomos que conforman el alqueno, así como el H7 del C5, el grupo hidroxilo y el C14 del metilo, mientras que para los radicales libres son los mismos sitios que para ataques electrofílicos. Así mismo se evaluó 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal (**46**), nótese que para ataques electrofílicos los resultados exhibieron a la zona más reactiva en el C17 y C19, por otro lado, para ataques nucleofílicos se encuentran el grupo carboxilo y C17 del alqueno, finalmente los sitios más susceptibles a ataques por radicales libres se encuentran el grupo carboxilo, el C17 y C19 del grupo alqueno y el metilo unido al C19. Por su parte 2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol (**47**) la zona más reactiva para

ataques electrofílicos abarca los átomos C6 y C7 del grupo alqueno, para las zonas más reactivas en cuanto ataques nucleofílicos y de radicales libres señala que son los mismos sitios del grupo alqueno como en ataques electrofílicos. Por su parte la molécula **(48)** 2,6-Dimetilocta-2,7-dieno-1,6-diol, los sitios más susceptibles para ataques electrofílicos son el C20 y C16 del grupo alqueno, para ataques nucleofílicos se encuentran en las zonas de los átomos H12 del grupo hidroxilo y C18, finalmente para los átomos más susceptibles a ataques por radicales libres están los mismos sitios que para ataques electrofílicos. 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol **(49)** muestra las zonas más susceptibles para ataques electrofílicos en el C8 y C7 del alqueno, para ataques nucleofílicos señala que son los átomos C5 y C9, mientras que los ataques por radicales libres son los mismos sitios que para ataques electrofílicos. 6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol **(50)**, los átomos más susceptibles para ataques electrofílicos son el grupo alqueno formado por los átomos C26, C19 y el metilo vecino formado por el C22, del mismo modo también se evaluaron los sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos lo que corresponde a los átomos O4 e H5 del hidroperóxido, por último, las zonas más reactivas para radicales libres predijeron al C19 y C26 del alqueno. Adicionalmente el mismo procedimiento mencionado anteriormente se siguió para los funcionales B3LYP, M06 y M06L los resultados se muestran en el anexo en las tablas A2.1, A2.2. y A2.3 respectivamente, donde se puede observar que los resultados muestran similitud con lo descrito por el funcional ω B97XD.

Tabla 6.2 Descriptores locales de reactividad mediante diferencia de densidades a un nivel de teoría wB97XD/6-311++G(2d,2p)

Molécula	F(-)	F(+)	F(0)
1			
43			
44			
45			
46			



6.3 Orbitales moleculares de frontera HOMO-LUMO

Los orbitales moleculares de frontera pueden describir mediante la distribución HOMO y LUMO la reactividad de una molécula permitiendo obtener un panorama general de los sitios nucleofílicos y electrofílicos de las moléculas [157], los acrónimos HOMO – LUMO significan HOMO orbital molecular ocupado de mayor energía y LUMO orbital molecular desocupado de menor energía [158] es decir en el HOMO se encuentran los electrones más energéticos y el LUMO es el siguiente orbital desocupado de menor energía [159]. Los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO constituyen parámetros fundamentales dentro de la teoría del funcional de la densidad DFT [158], debido a que determinan su capacidad para ceder o aceptar electrones en procesos de

interacción química, la energía de la brecha (gap) HOMO – LUMO es interpretado como un indicador de la reactividad intrínseca [160], un valor bajo de gap indica que la molécula puede cambiar con facilidad su densidad electrónica, indicando mayor reactividad, por el contrario un valor elevado refleja una mayor estabilidad electrónica y menor tendencia a sufrir transformaciones químicas espontáneas [160]. En la figura 6.37 se muestra el valor de gap entre HOMO y LUMO que se calcula mediante la ecuación 6.1, cabe mencionar que los resultados se calcularon a un nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p), donde observamos que el linalol (**1**) presentó una energía de gap= 7.44 eV, mientras que las especies oxidadas mostraron valor entre 7.70 y 9.20 eV, de acuerdo con la teoría de los orbitales moleculares de frontera el incremento en la separación energética indica que las especies oxidadas de linalol son más estables electrónicamente ya que requieren una mayor energía para que ocurra la transferencia de electrones o un cambio en la densidad electrónica, lo que sugiere que las especies oxidadas no se degradan o se transforman con la misma facilidad que el linalol lo que podría indicar que pueden permanecer activas por más tiempo en sistemas biológicos, lo que aumenta la probabilidad de desencadenar respuestas inmunológicas. En el anexo 4 observamos los resultados calculados con los funcionales B3LYP, M06 y M06L en la tabla A4.1, A4.2 y A4.3 lo que respalda la misma tendencia, aunque con diferencias cuantitativas B3LYP muestra valores más similares a ω B97XD, mientras que M06 y M06L subestiman los valores absolutos (5-6.8 eV), lo que corrobora la consistencia cualitativa de la tendencia obtenida con distintos niveles teóricos.

$$gap_{HOMO-LUMO} = Energía_{HOMO} - Energía_{LUMO} \quad 6.1$$

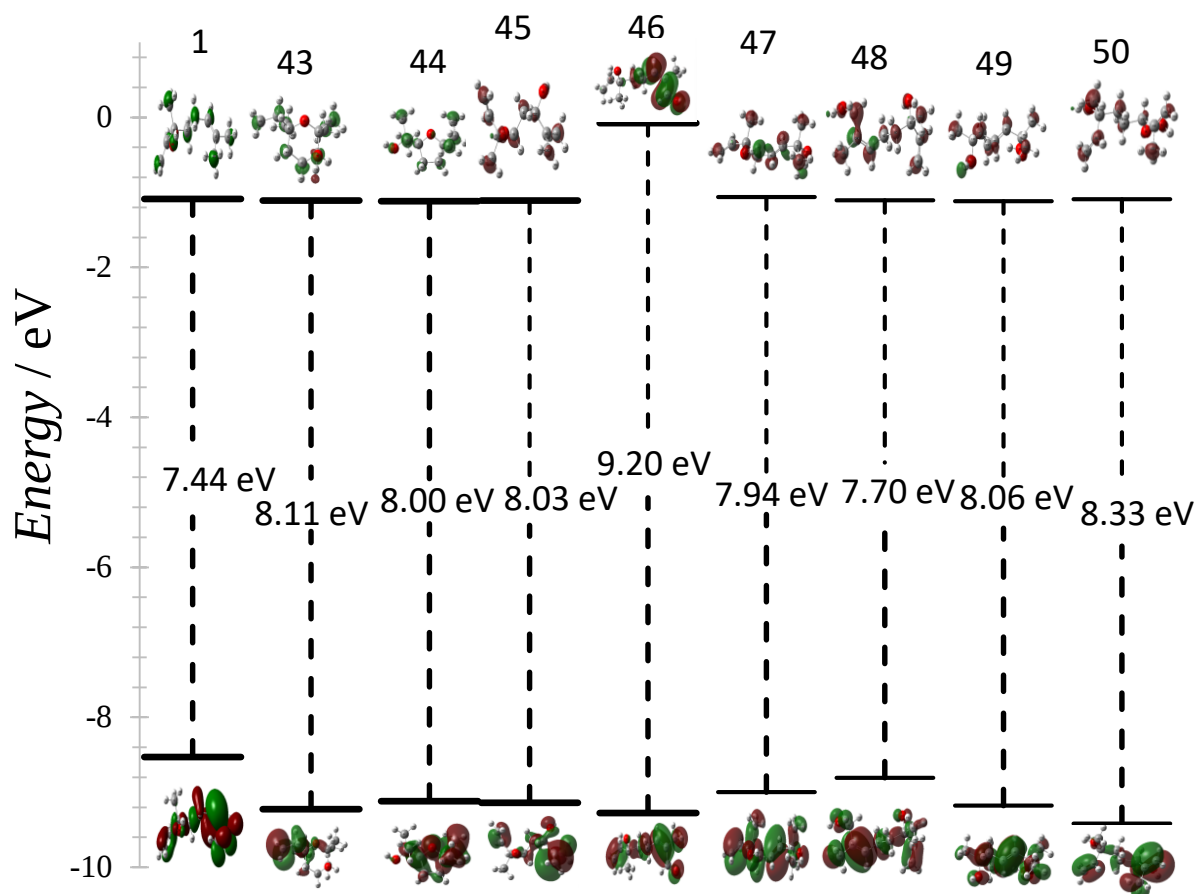


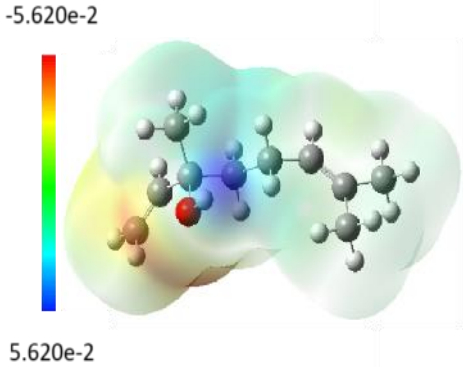
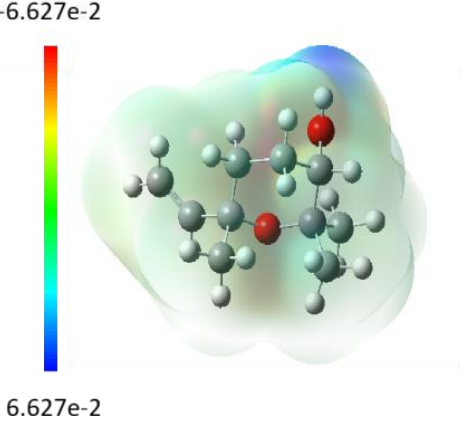
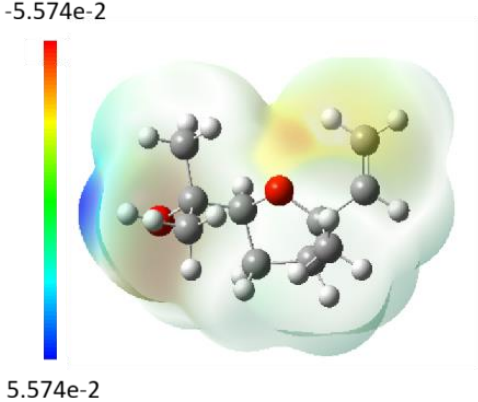
Figura 6.37 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).

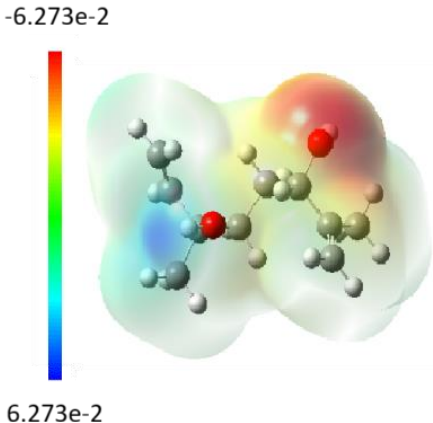
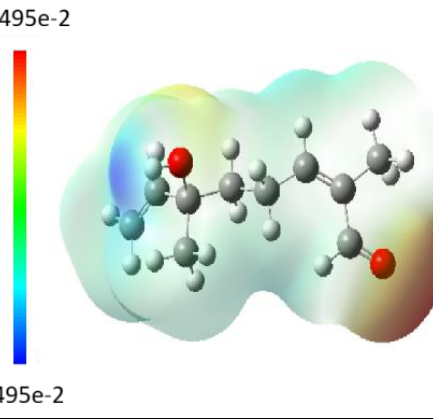
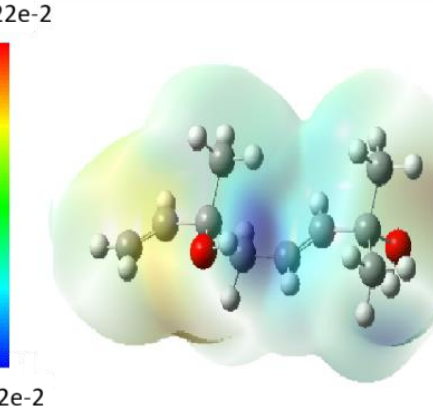
6.4 Mapas de potencial electrostático.

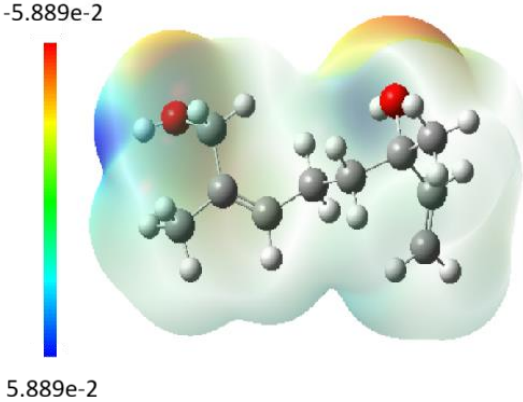
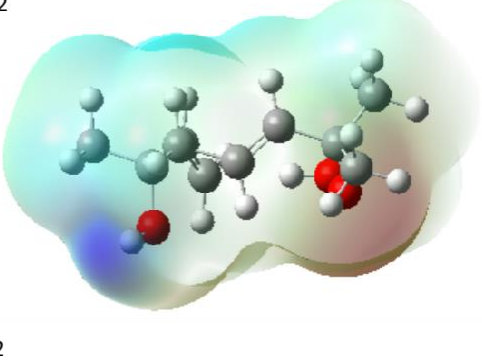
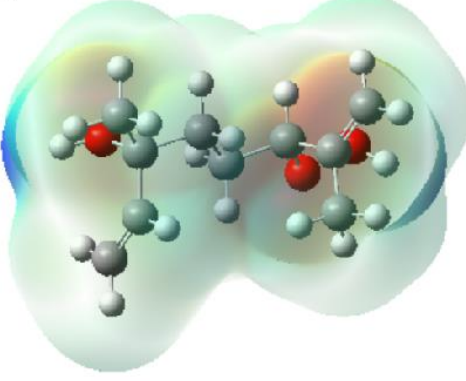
Es posible analizar la reactividad de una molécula mediante mapas de potencial electrostático molecular (MEP), por sus siglas en inglés, que nos permite identificar la reactividad a partir de regiones positivas o negativas. En los MEP presentados a continuación el color rojo representa las áreas de potencial negativo, caracterizado por abundancia de electrones es decir es buen atractor de electrofílos, mientras que el azul representa un potencial positivo carencia de electrones, lo que permite atraer a especies con exceso de electrones (nucleofílos) [161]. En la tabla 6.3 se muestran los MEP del linalol y las especies oxidadas (**43-50**). Podemos observar que el linalol (**1**) revela que los valores los átomos de hidrógeno y C5 presentan los valores de potencial más elevados, indicando una menor densidad electrónica en estas regiones, por el contrario, el C12 del alqueno y sus hidrógenos asociados muestran valores de potencial más bajos lo que corresponde a una

mayor densidad electrónica en este sitio. 2,2,6-Trimetil 6-viniltetrahidro-2H-piran-3-ol **(43)** exhibe los valores de potencial más alto en el tetrahidro pirano, por lo tanto, presenta un menor valor de potencial en el resto de la molécula, cabe resaltar que el H20 e H22 son los más negativos. Así mismo 2-(5-metil-5-viniltetrahidrofuran-2 il) propan-2-ol **(44)** señala los valores de potencial más altos en el C12 y sus respectivos hidrógenos, por lo tanto, tiene un menor potencial en el resto de la molécula, destacando el H13. La molécula 6-Dimetilocta-1,7-dieno-3,6-diol **(45)** muestra los valores más altos de potencial en los átomos de hidrógeno en comparación con el resto de los átomos lo que indica una menor densidad electrónica a su alrededor, mientras que los valores de potencial más altos los tiene en el grupo hidroxilo, por lo tanto son los sitios más susceptibles para ataques electrofílicos. 6-Hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienal **(46)** exhibe los valores más altos de potencial en los hidrógenos del alqueno y del grupo hidroxilo y los valores más bajos de potencial en el oxígeno que forma el grupo carboxilo, lo que indica una mayor densidad de electrones en esa zona. 2,6-Dimetilocta-3,7-dieno-2,6-diol **(47)** indica los valores más altos de potencial en el C4 y C6 en comparación con el resto de la molécula, mientras que los valores más bajos los exhibe mayormente en el C12 y C11 que corresponden al grupo alqueno. 2,6-Dimetilocta-2,7-dieno-1,6-diol **(48)** exhibe las zonas de potencial más bajo en el H4 mientras que las zonas de potencial más alto se pueden observar en el grupo hidroxilo conformado por el O1 e H2. 7-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,5-dieno-3-ol **(49)** muestra un bajo valor de potencial principalmente en el grupo hidroxilo en comparación con el resto de la molécula, y un mayor valor potencial en el resto de la molécula, resaltando la zona donde se encuentra el grupo hidroxilo. Finalmente 6-Hidroperoxi-3,7-dimetilocta-1,7-dieno-3-ol **(50)** indica que las zonas de baja densidad electrónica se encuentran en el grupo alqueno formado por C20 y C19 respectivamente, así como el grupo hidroperóxido, mientras que se observa una menor densidad electrónica en el resto de la molécula destacando el hidrógeno del grupo hidroxilo. El análisis anteriormente descrito es mismo para el cálculo de los MEP con los funcionales B3LYP, M06 y M06L como se ilustra en los anexos en las tablas A4.1 A4.2 y A4.3 respectivamente.

Tabla 6.3 Mapa de potencial electrostático del linalol y los hidroperóxidos a un nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).

Molécula	Mapa de potencial electrostático
1	
43	
44	

45	
46	
47	

48	
49	
50	

CAPÍTULO 7: Resultados: Reactividad de los alérgenos de fragancia.

7.1 Descriptores globales de reactividad.

Los alérgenos de fragancia (AF) son compuestos químicos presentes en productos perfumados que pueden desencadenar reacciones alérgicas en personas sensibles [59]. Aunque las fragancias resultan agradables, contienen componentes capaces de generar efectos adversos en ciertos individuos [60]. En Europa se ha reportado que al menos un 5% de la población presenta sensibilidad a estos compuestos [61]. Además, la frecuencia de exposición está relacionada con la gran cantidad de productos perfumados que usamos a diario, ya que suelen emplearse para disimular olores desagradables, potenciar propiedades antibacterianas o incrementar el atractivo de los productos.

Para describir la reactividad de las moléculas se utilizaron diferentes funcionales con la finalidad de modelar correctamente tanto las interacciones fuertes, como débiles de las mismas. En la tabla 7.1 se reportan los resultados de los valores de los descriptores globales de reactividad de los AF, calculados con el nivel de teoría ω B97XD/6-311++(2d,2p), los cuales permiten identificar la tendencia hacia la donación o aceptación de electrones, así como su estabilidad y reactividad general. En la primera columna observamos la energía de ionización (I), aquellas moléculas que presentan la energía más alta, como el acrilato de etilo (**8**) 8.14 eV y el acetato de bencilo (**9**) 7.13 eV tienen mayor tendencia ceder electrones. Por otro lado, también se puede apreciar la afinidad electrónica (A), en la que moléculas como cumarina (**3**) 2.26 eV y cinamaldehído (**6**) 2.37 eV que muestran la mayor afinidad electrónica presentan una mayor capacidad para aceptar electrones por lo que se comportan como buenos electrófilos.

El potencial químico (μ) es un descriptor importante, ya que proporciona información sobre la predisposición a intercambiar electrones con su entorno y su capacidad de reaccionar, cinamaldehído (**6**) -4.66 eV y acrilato de etilo (**8**) -4.95 eV presentan los valores de potencial más negativo, lo que sugiere que estas moléculas son más propensas a actuar como donadoras de electrones, por el contrario, moléculas que presentan un potencial químico menos negativo como eugenol (**17**) -3.10 eV y carvacrol (**7**) -3.20 eV representan una disposición más débil para donar electrones. Así mismo en la tabla se muestra la dureza (η) que se encuentra directamente

relacionada con la estabilidad de las moléculas, aquellas que presentan mayores valores de dureza como hidroxicitronelal **(15)** 7.32 eV y citronelol **(4)** 6.36 eV revelan una mayor estabilidad es decir son menos propensas a sufrir cambios en su distribución electrónica. Por su parte la electronegatividad (χ) muestra la afinidad de un átomo para atraer electrones y formar nuevos enlaces, aquellas moléculas que presentan una mayor electronegatividad son más susceptibles a retener electrones lo que las hace más propensas a aceptar electrones como cinamaldehído **(6)** 4.66 eV y acrilato de etilo **(8)** 4.95 eV, mientras que las moléculas que presentan un menor valor de electronegatividad se encuentran más predispuestas a donar electrones citral **(5)** 3.19 eV y carvacrol **(7)** 3.20 eV. El índice de electrofilicidad global (ω) cuantifica la capacidad de una especie para aceptar electrones, las moléculas que presentan un valor más alto como cumarina **(3)** 2.26 eV y cinamaldehído **(6)** 2.37 eV actúan como mejores aceptores de electrones, por otro lado, el poder de electro aceptación ω^+ refuerza este comportamiento, las moléculas con mayores valores de electro aceptación como cumarina **(3)** 1.26 eV y cinamaldehído **(6)** 1.34 eV, muestran una mayor tendencia para aceptar electrones. El análisis anterior se realizó a distintos niveles de teoría X/6-311++G(2d,2p) donde X: B3LYP, M06, M06L y ω B97XD los resultados se muestran en los anexos tablas A5.1, A5.2 y A5.3, donde se observa que la mayor energía de ionización con los cuatro funcionales evaluados se presentan en moléculas como acrilato de etilo **(9)** e hidroxicitronelal **(15)**, la afinidad electrónica indica para los cuatro funcionales que pueden comportarse como buenos electrofílos y donar electrones, las moléculas que presentan el potencial químico más negativo actúan con una mayor tendencia a ceder electrones, para el caso de los cuatro funcionales, observamos que las moléculas tienen diversidad en cuanto a aceptación y donación de electrones y que cada funcional es capaz de predecir distintos valores aunque todos son similares.

Tabla 7.1 Descriptores globales de reactividad calculados con el nivel de teoría ω B7XD/6-311++G(2d,2p).

Moléculas	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	ω^+ / eV	ω^- / eV	$\Delta\omega$ / eV
2	6.53	0.15	-3.34	6.38	3.34	0.87	0.24	1.91	2.14
3	6.88	2.26	-4.57	4.62	4.57	2.26	1.26	3.54	4.80
4	6.48	0.12	-3.30	6.36	3.30	0.86	0.23	1.88	2.11
5	6.45	0.11	-3.32	6.34	3.32	0.84	0.21	1.83	2.12
6	6.95	2.37	-4.66	4.59	4.66	2.37	1.34	3.67	5.02
7	6.20	0.20	-3.20	6.00	3.20	0.86	0.24	1.84	2.09

8	6.51	0.34	-3.43	6.18	3.43	0.95	0.29	2.00	2.29
9	8.14	1.76	-4.95	6.38	4.95	1.92	0.88	3.36	4.25
10	7.13	0.87	-4.00	6.26	4.00	1.28	0.47	2.47	2.94
11	6.49	0.20	-3.35	6.29	3.35	0.89	0.25	1.92	2.17
12	6.32	1.15	-3.57	5.42	3.77	1.29	0.41	2.41	3.01
13	6.65	1.10	-3.88	5.55	3.88	1.35	0.56	2.50	3.06
14	5.72	1.04	-3.38	4.68	3.38	1.22	0.52	2.21	2.73
15	7.52	0.20	-3.86	7.32	3.86	1.02	0.28	2.21	2.49
16	6.51	0.22	-3.37	6.30	3.37	0.90	0.25	1.94	2.19
17	6.00	0.20	-3.10	5.79	3.10	0.83	0.24	1.78	2.02
18	6.78	1.16	-3.97	5.62	3.97	1.40	0.59	2.57	3.16
19	6.34	0.38	-3.36	5.96	3.36	0.95	0.29	1.97	2.27

7.2 Descriptores locales de reactividad

- Geraniol

La molécula geraniol (**2**) se optimizó en fase acuosa utilizando distintos niveles de teoría (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) con el conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Como se ilustra en la figura 7.1, los resultados obtenidos con los distintos métodos fueron consistentes, sin mostrar diferencias significativas en las distancias o ángulos de los enlaces. Además, todos los cálculos de frecuencia vibracional arrojaron valores reales, lo que confirma que las estructuras optimizadas corresponden a mínimos de energía en la superficie potencial y valida la metodología utilizada para predecir propiedades electrónicas.

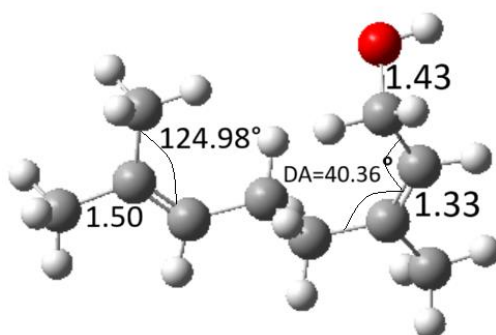


Figura 7.1 Estructura de geraniol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

En lo que respecta a los ataques electrofílicos (ver figura 7.2) los sitios más reactivos en la molécula de geraniol se encuentran en el doble enlace que corresponde al C2 y C3, para todos los funcionales evaluados (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), lo que refleja la alta densidad

electrónica en los átomos de carbono involucrados en el doble enlace, por otro lado para los ataques nucleofílicos (ver figura 7.3), los resultados obtenidos con los funcionales B3LYP, M06 y M06L sugieren que los átomos más reactivos son el H10 y O9, sin embargo, el funcional ω B97XD predice una reactividad nucleofílica diferente, en este caso, el sitio más susceptible para ataques nucleofílicos se encuentra en el H17 del C14 e H10 del grupo hidroxilo, finalmente se evaluaron los sitios más susceptibles a ataque por radicales libres (ver figura 7.3), los resultados obtenidos indican que los sitios más susceptibles para el funciona B3LYP son los átomos H10 y O9, mientras que para el funcional M06 los más susceptibles a ataques por radicales libres son el H10 del grupo hidroxilo y el C3 del grupo alqueno, por otro lado para M06L corresponden el H10 y C7 como los átomos más reactivos para la formación de radicales libres, finalmente los átomos más susceptibles a estos ataques con el funcional ω B97XD sugiere que son el C2 y C3 del alqueno.

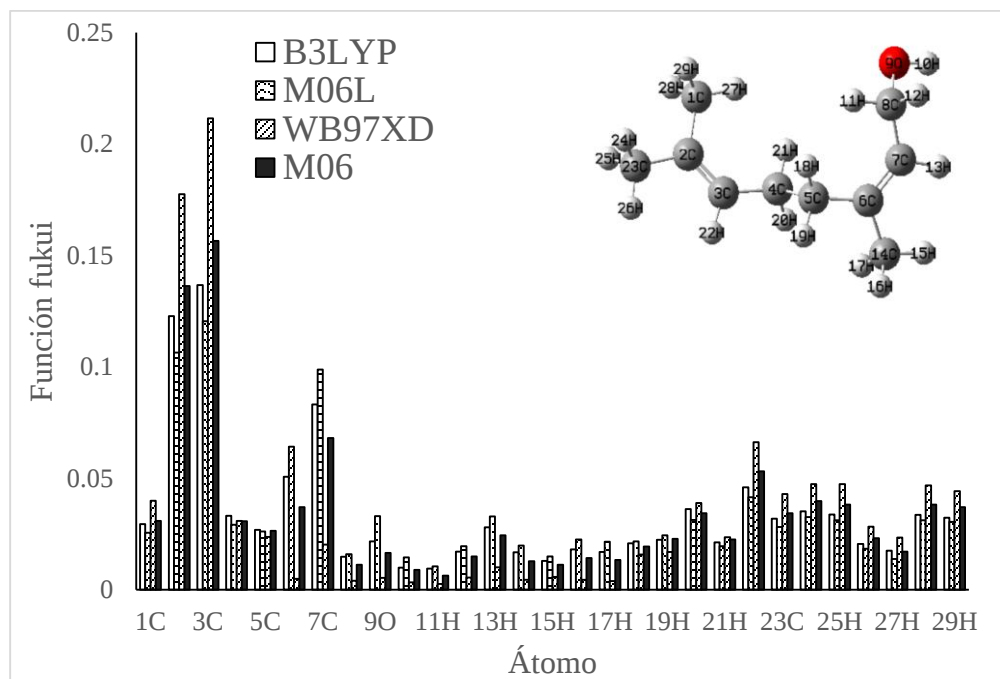


Figura 7.2 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula geraniol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

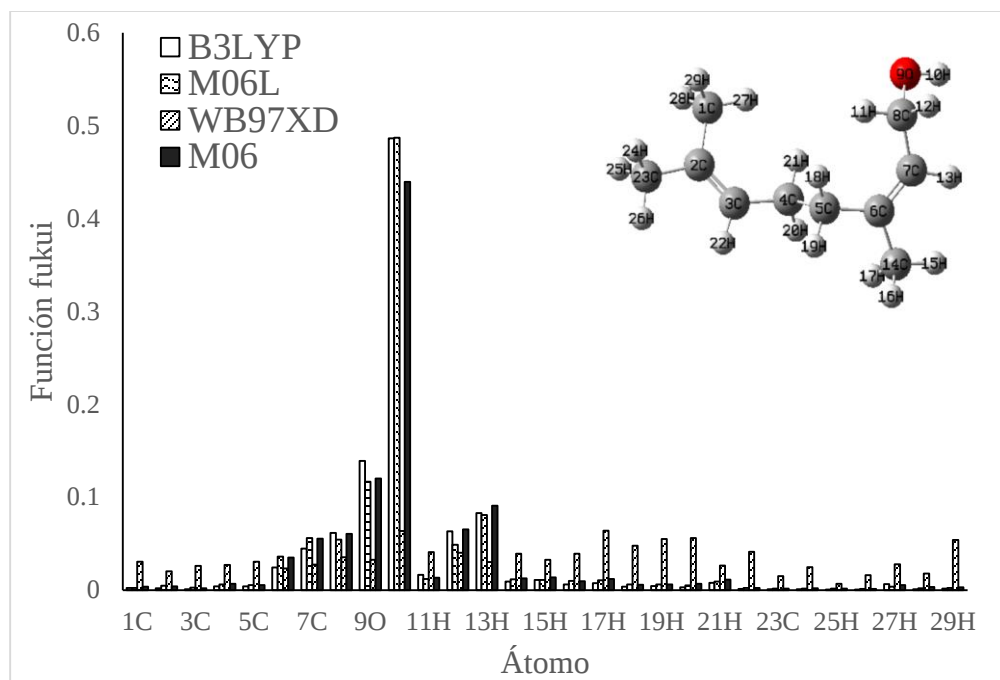


Figura 7.3 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula geraniol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

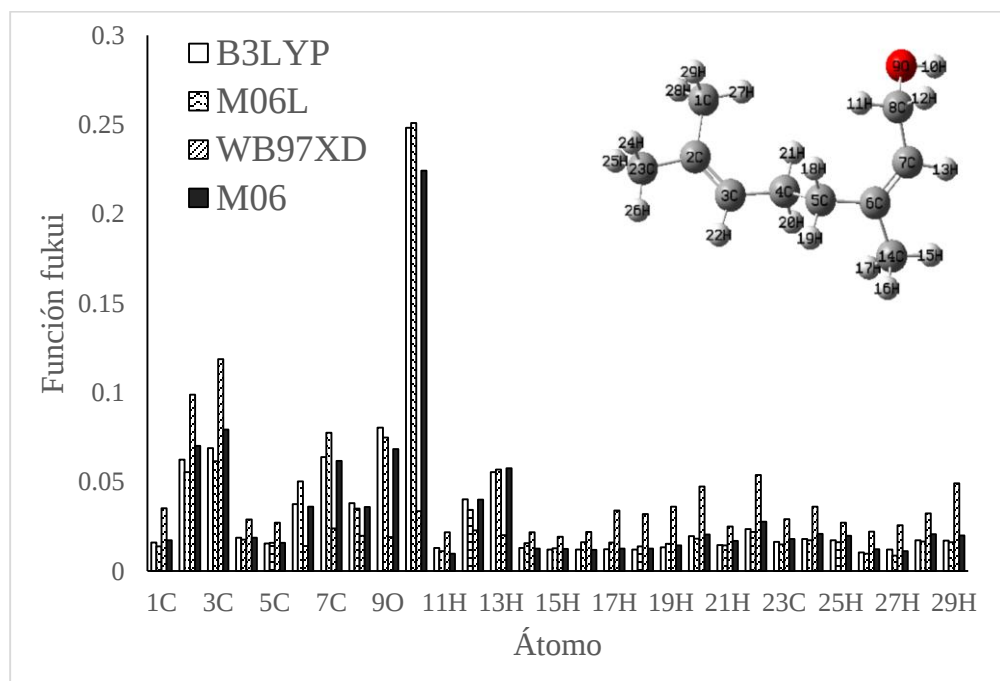


Figura 7.4 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula geraniol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **Cumarina**

La cumarina (**3**) fue optimizada en fase acuosa empleando diferentes niveles de teoría (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) junto con el conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Tal como se muestra en la figura 7.5, los métodos aplicados produjeron resultados coherentes, sin variaciones notables en longitudes ni ángulos de enlace. Asimismo, los cálculos de frecuencias vibracionales arrojaron únicamente valores reales, lo que confirma que las geometrías obtenidas representan mínimos de energía en la superficie potencial y respalda la validez de la metodología empleada para la predicción de propiedades electrónicas.

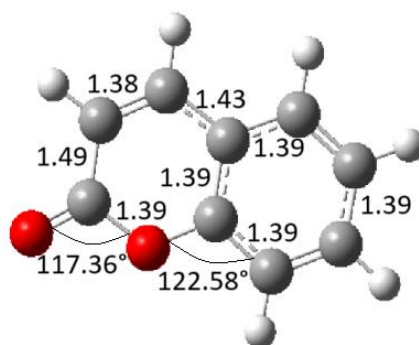


Figura 7.5 Estructura de cumarina optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Los resultados obtenidos con los cuatro funcionales coinciden en señalar que los átomos más propensos a sufrir ataques electrofílicos son el oxígeno O11 y el carbono C9 (ver figura 7.6). De manera complementaria, el análisis de susceptibilidad frente a ataques nucleofílicos (figura 7.7) identificó a los carbonos C8 y C9, localizados en el anillo que contiene el doble enlace, como los sitios más reactivos. En cuanto a los ataques por radicales libres (figura 7.8), los cálculos revelaron que los átomos implicados corresponden a los mismos previamente determinados para los ataques electrofílicos.

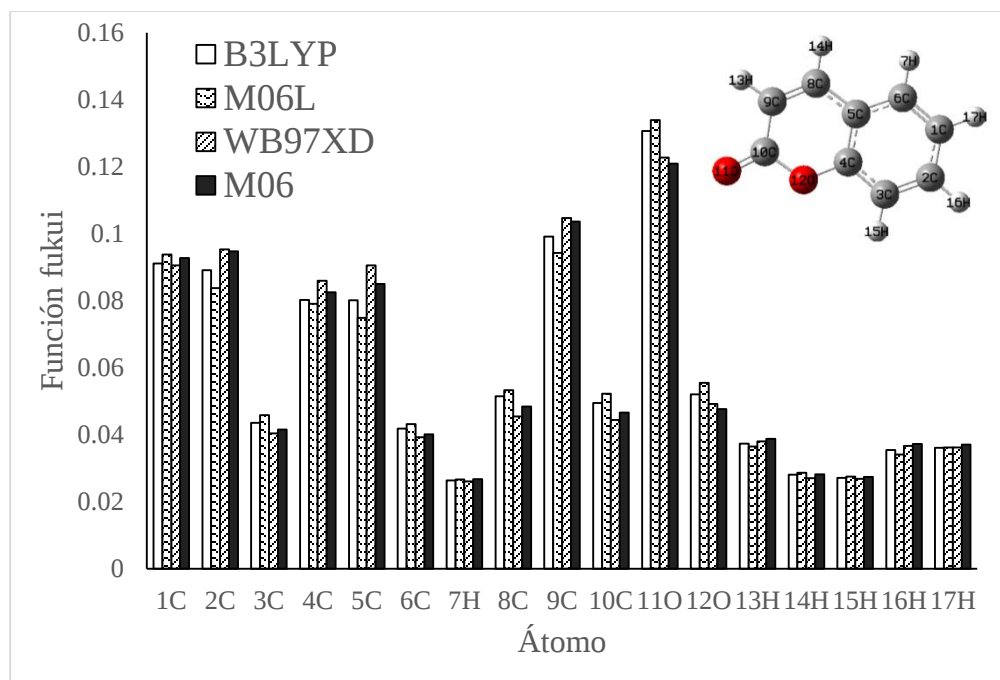


Figura 7.6 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula cumarina en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

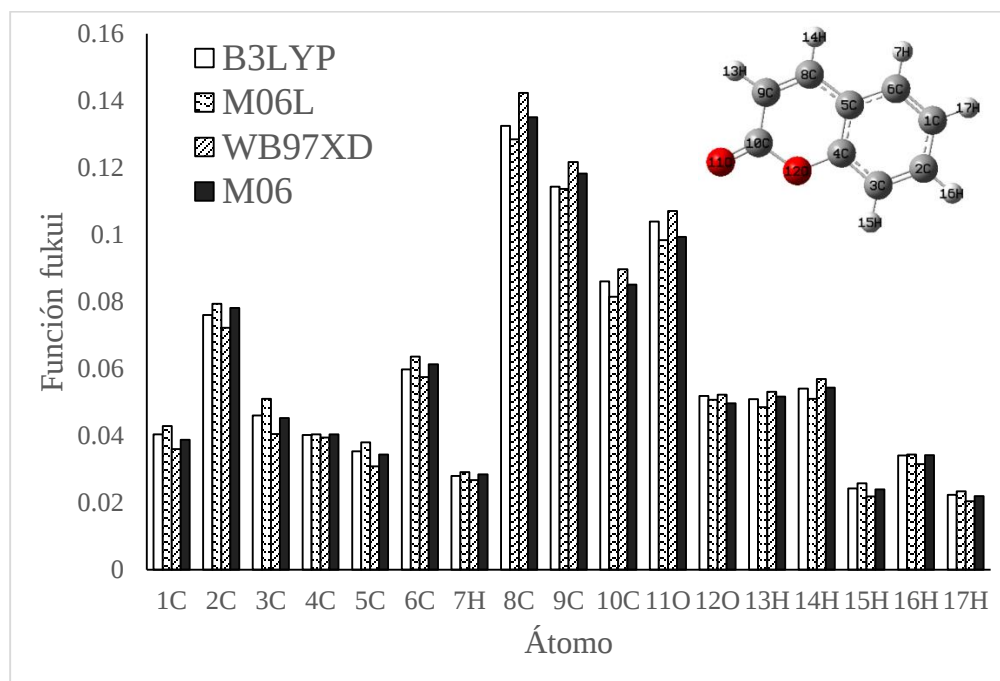


Figura 7.7 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula cumarina en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

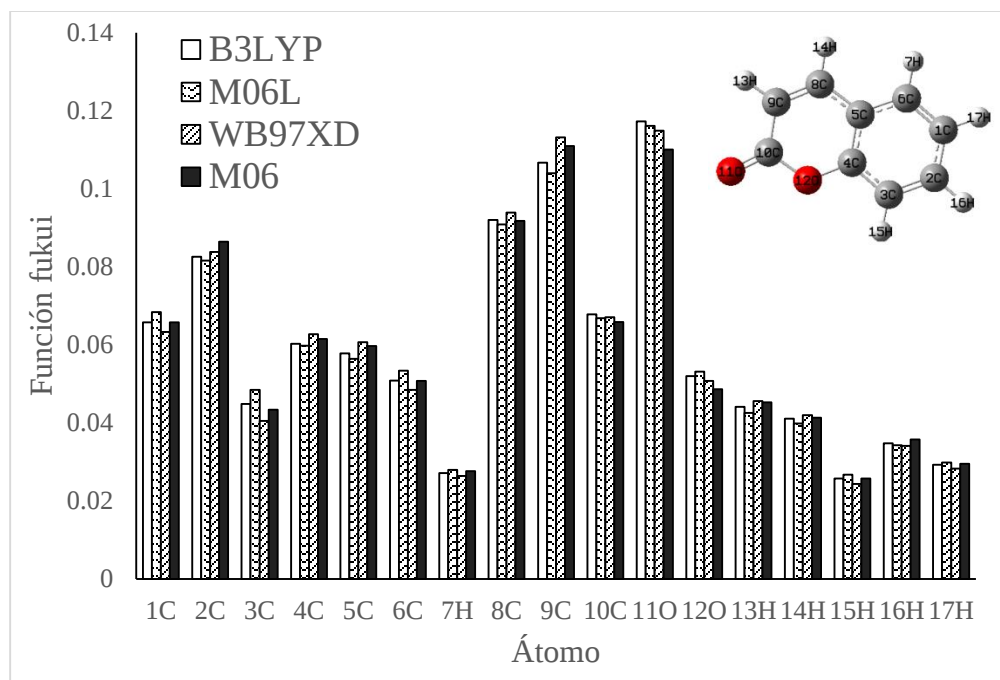


Figura 7.8 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula cumarina en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

• Citronelol

La molécula citronelol (**4**) se optimizó en fase acuosa utilizando los funcionales (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) con el conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Como se ilustra en la figura 7.9, los resultados que se obtuvieron con los distintos funcionales no presentan diferencias significativas en las distancias o ángulos de los enlaces. Además, se evaluaron las frecuencias vibracionales, los resultados muestran valores positivos, lo que confirma que las estructuras optimizadas corresponden a mínimos de energía en la superficie potencial.

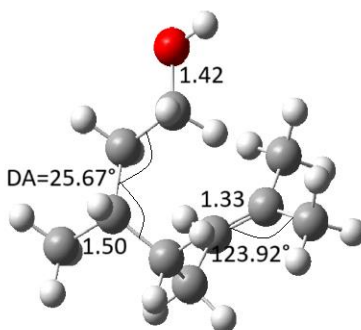


Figura 7.9 Estructura de citronelol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Los sitios con mayor susceptibilidad a ataques electrofílicos en la molécula de citronelol se presentan en la figura 7.10, donde se observa que los carbonos C5 y C6 del grupo alqueno, son los más reactivos según los cuatro funcionales evaluados (B3LYP, M06, M06L y WB97XD). Por otra parte, la figura 7.11, muestra los sitios más vulnerables a ataques nucleofílicos: para los funcionales M06 y M06L se identifican H23 del grupo hidroxilo y el H8 unido al carbono C7; en el caso del funcional B3LYP, los átomos más reactivos corresponden al oxígeno y al hidrógeno del grupo hidroxilo; mientras que los resultados obtenidos con el funcional ω B97XD señalan como más reactivos al hidrógeno del grupo hidroxilo y H19 del C3. Finalmente, en el análisis de susceptibilidad frente a ataques de radicales libres (figura 7.12), el funcional ω B97XD indica a los carbonos C5 y C6 del grupo alqueno como los centros más propensos, mientras que los demás funcionales coinciden en resaltar al H23 del grupo hidroxilo y C5 del grupo alqueno como los sitios más reactivos.

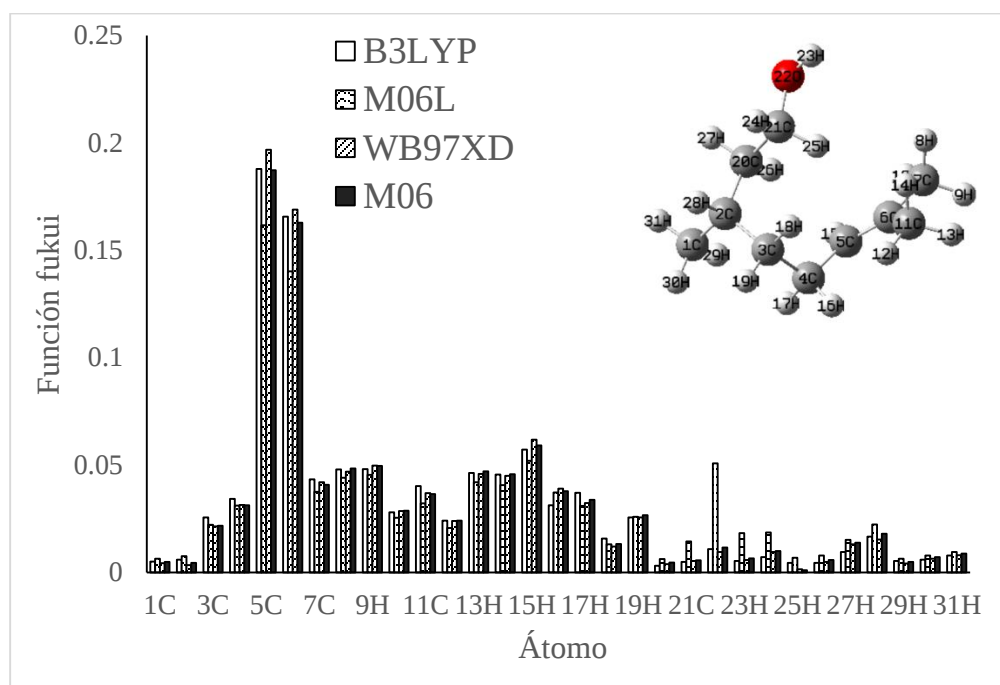


Figura 7.10 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula citronelol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

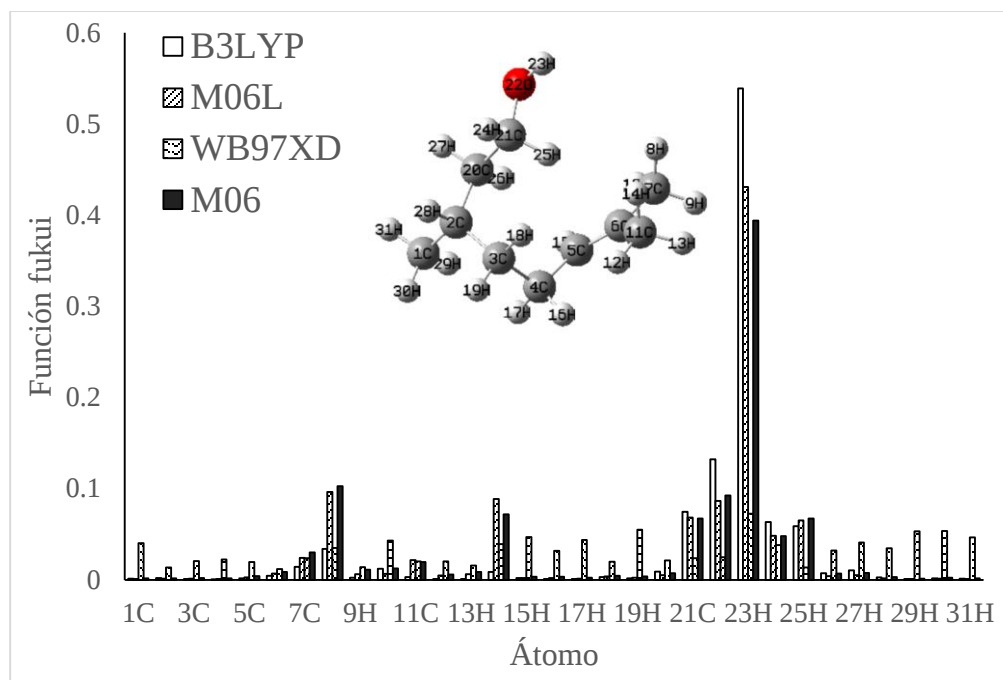


Figura 7.11 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula citonelol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

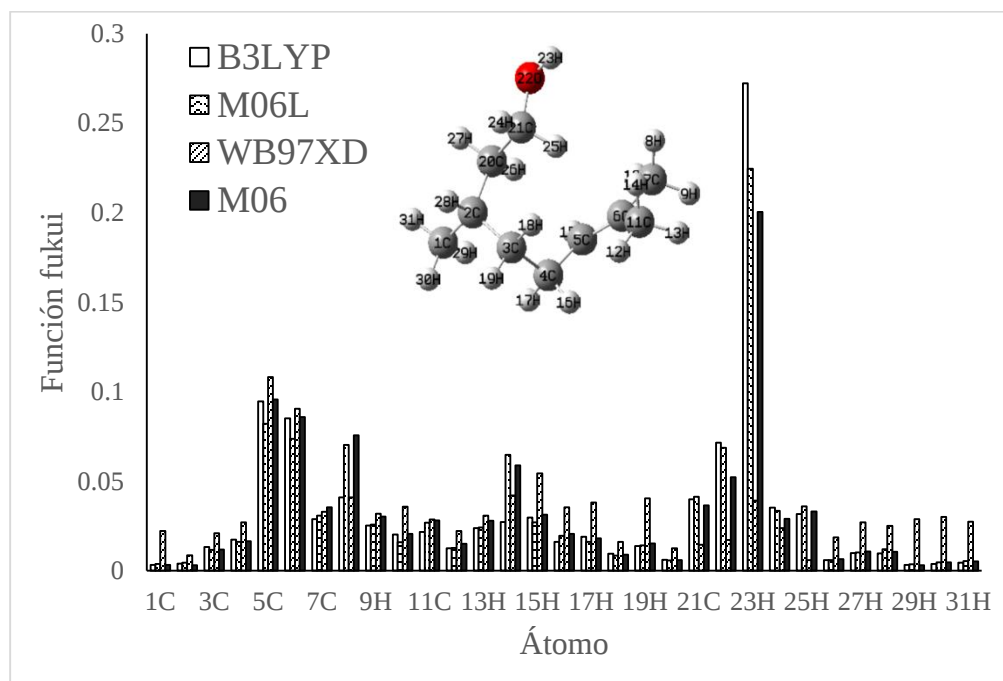


Figura 7.12 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula citonelol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- Citral

La molécula de citral (**5**) fue optimizada en fase acuosa empleando los funcionales B3LYP, M06, M06L y ω B97XD, junto con el conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Tal como se muestra en la figura 7.13, los resultados obtenidos con los distintos métodos no evidencian diferencias relevantes en las longitudes ni en los ángulos de enlace. Asimismo, el análisis de frecuencias vibracionales arrojó únicamente valores positivos, lo que confirma que las geometrías optimizadas corresponden a mínimos de energía en la superficie potencial.

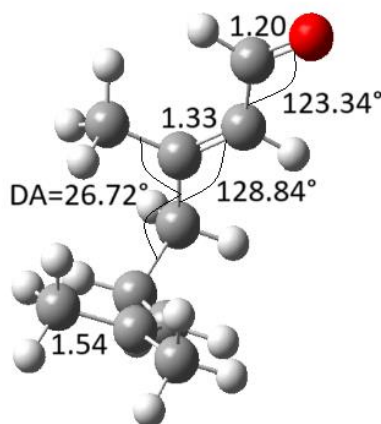


Figura 7.13 Estructura de citronelol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Los resultados de reactividad del citral exhiben los átomos más susceptibles a ataques electrofílicos C5 y O1 para el funcional M06L, mientras que con el resto de los funcionales se observan los sitios C5 y C6 del grupo alqueno (ver figura 7.14), para los ataques nucleofílicos los átomos más propensos son el O1 y C11 respectivamente para los cuatro funcionales evaluados (ver figura 7.15), finalmente los átomos más susceptibles para ataques de radicales libres evaluados con el funcional M06 son el O1 y C5 del alqueno mientras que para el resto de los funcionales son los mismos sitios que para ataques nucleofílicos (ver figura 7.16).

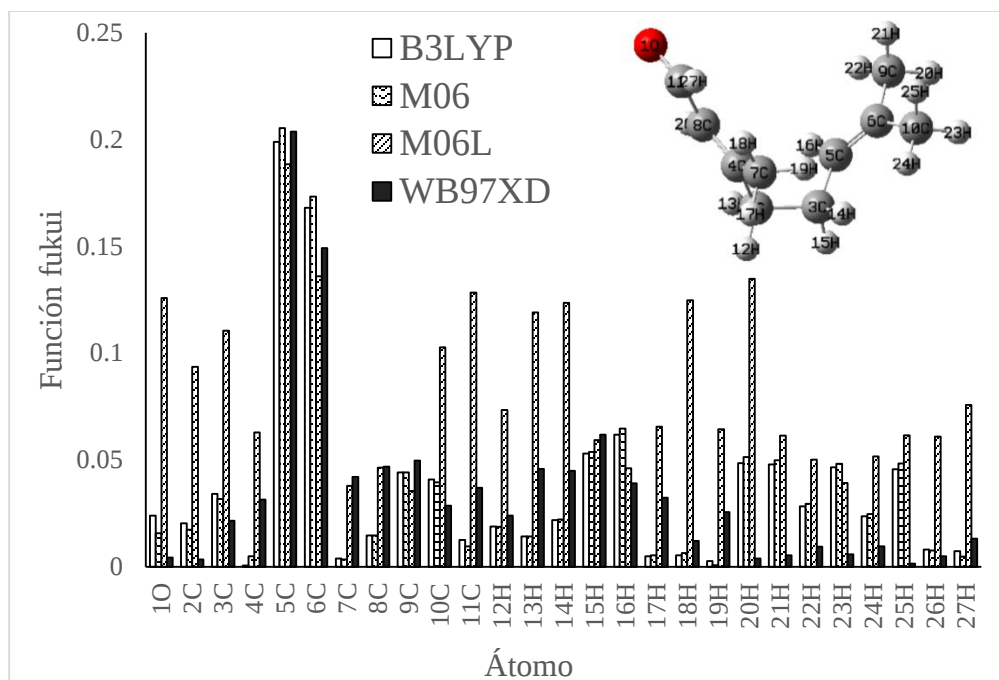


Figura 7.14 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula citral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

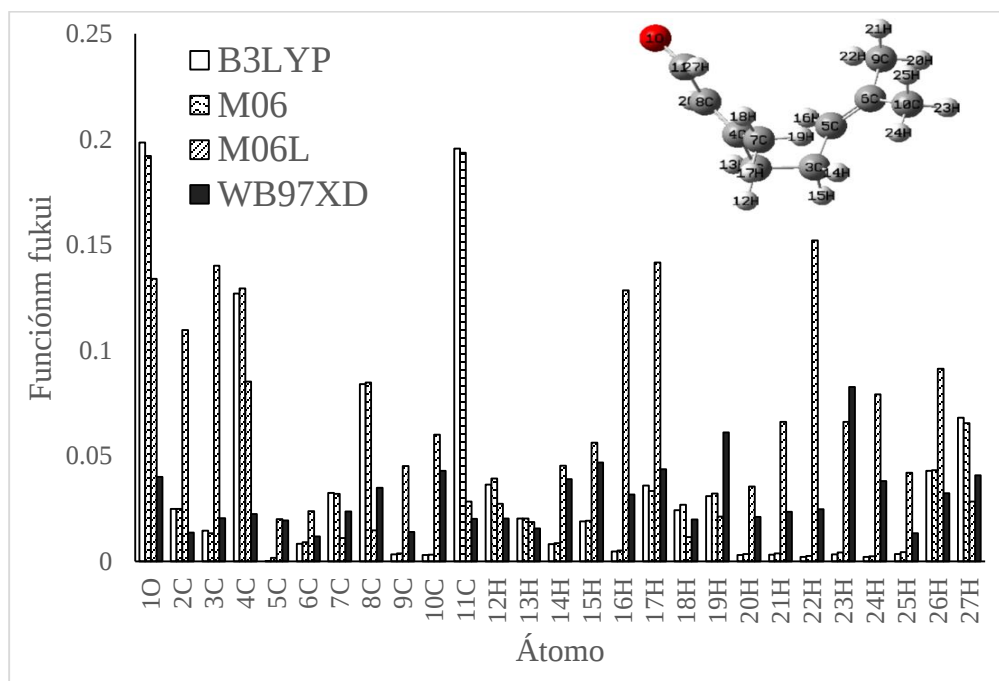


Figura 7.15 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula citral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

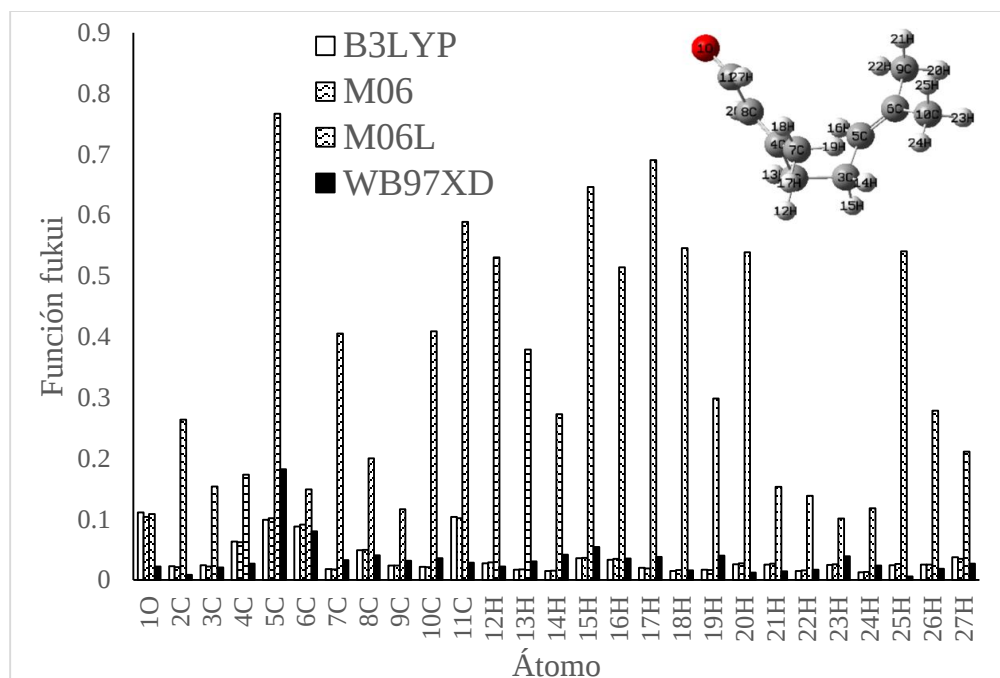


Figura 7.16 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula citral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

• Cinamaldehído

Cinamaldehído (**6**) fue optimizado en fase acuosa a un nivel de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). Tal como se muestra en la figura 7.17, los resultados obtenidos con los distintos funcionales no mostraron diferencias significativas en distancias, ni en los ángulos de enlace. Asimismo, el análisis de frecuencias vibracionales arrojó únicamente valores positivos, lo que confirma que las geometrías optimizadas corresponden a mínimos de energía en la superficie de energía potencial.

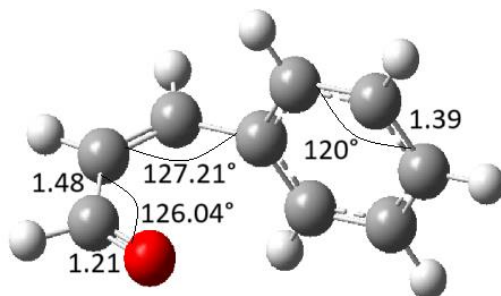


Figura 7.17 Estructura de cinamaldehído optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Se evaluaron los sitios más susceptibles para ataques electrofílicos, nucleofílicos y de radicales libres con los cuatro funcionales como se muestra en las figuras 7.18, 7.19 y 7.20, respectivamente, los resultados muestran que el cinamaldehído exhibe los átomos más reactivos para ataques electrofílicos evaluados con los funcionales M06 y ω B97XD el C1 y C4, mientras que con el funcional B3LYP son los átomos O10 y C1, con el funcional M06L los más propensos a este tipo de ataques son el C8 y C1. Así mismo se evaluaron los centros más reactivos para ataques nucleofílicos los resultados muestran que con el funcional M06L los átomos más propensos son el C9 y C7, mientras que para el resto de los funcionales exhibe los átomos más reactivos son el carbono y oxígeno que forman el aldehído, finalmente se evaluaron los átomos más susceptibles a ataques de radicales libres observando que para el funcional M06L son el C8 y O10, mientras que para el resto de los funcionales analizados se presenta en el C9 y O10 del grupo aldehído.

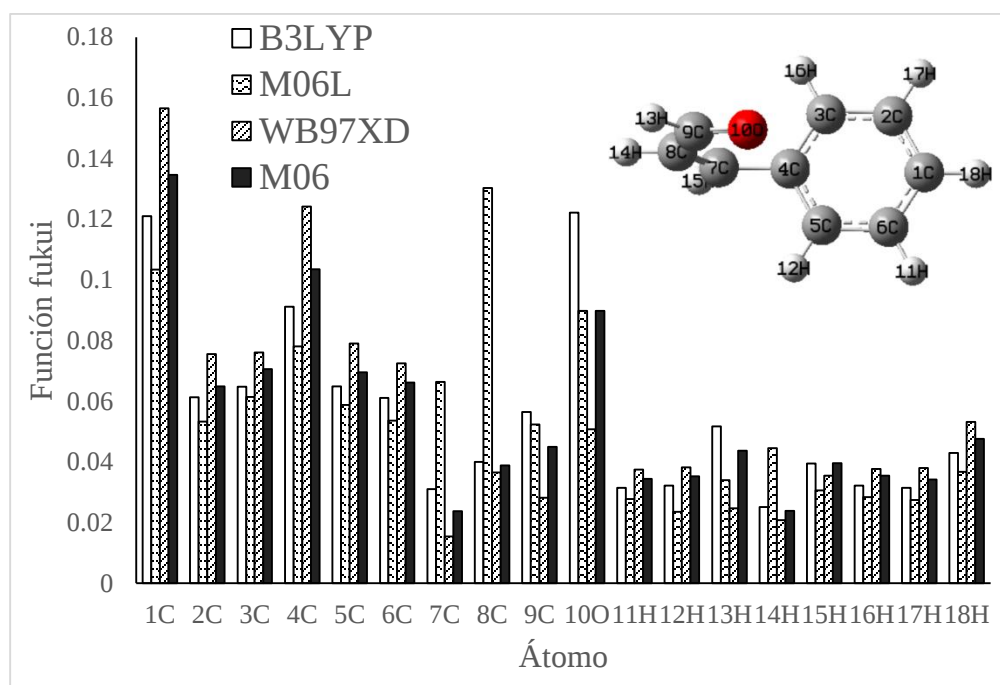


Figura 7.18 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula cinamaldehído en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

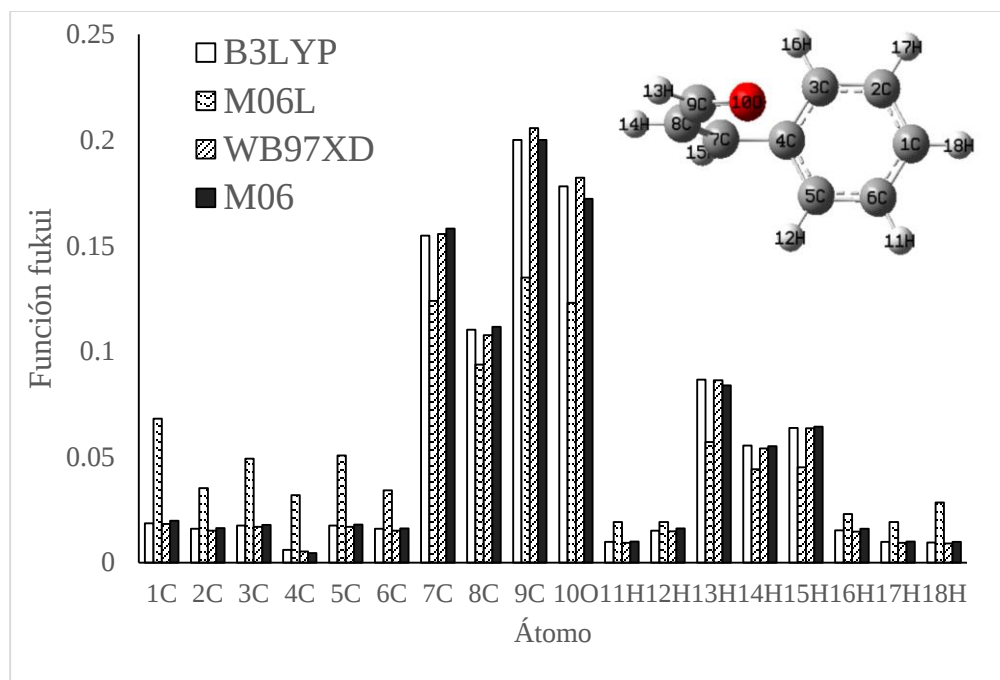


Figura 7.19 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula cinamaldehído en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

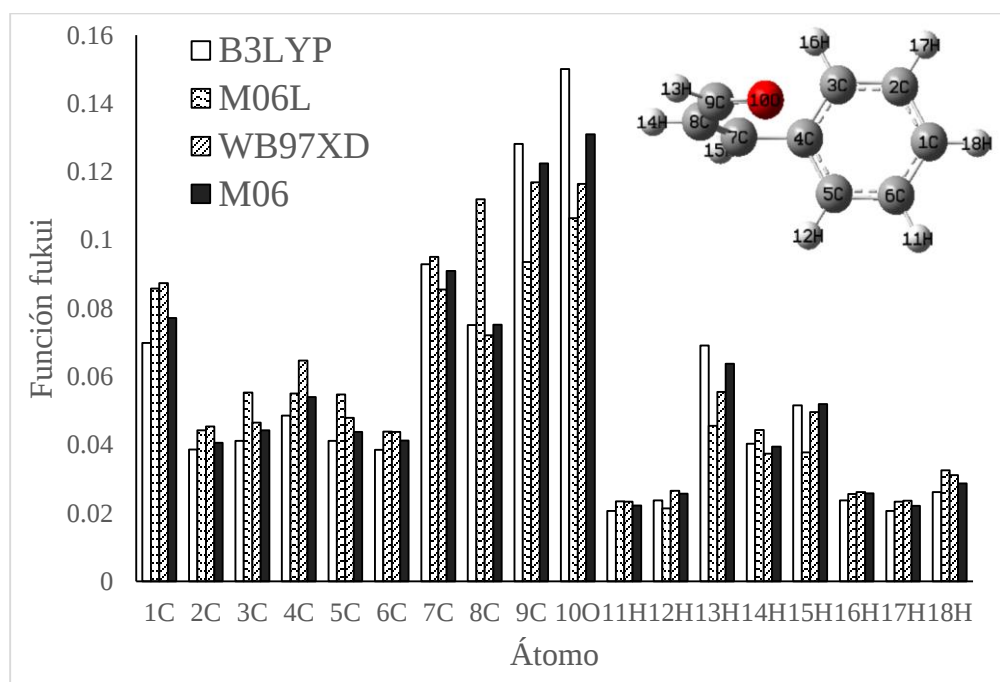


Figura 7.20 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula cinamaldehído en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **Carvacrol**

El carvacrol (**7**) se optimizó en fase acuosa a distintos niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). Como se muestra en la figura 7.21, los resultados obtenidos con cada uno no presentan diferencias significativas en distancias y ángulos, las frecuencias vibracionales muestran valores positivos, lo que confirma que las geometrías optimizadas corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial.

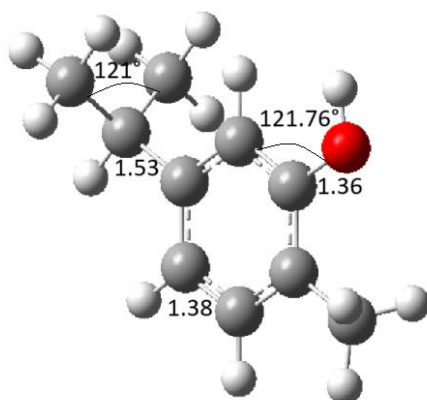


Figura 7.21 Estructura de carvacrol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Se analizó la reactividad del carvacrol mostrando que los sitios más susceptibles a ataques electrofílicos corresponden al C6 y C2 con el funcional M06 (ver figura 7.22), para el resto de los funcionales evaluados corresponden el C6 y el oxígeno del grupo hidroxilo, para los sitios más propensos a ataques nucleofílicos con los cuatro funcionales evaluados son el C7 y C4 (ver figura 7.23) que conforman el anillo aromático, para los átomos más reactivos para ataques por radicales libres con los funcionales M06 y M06L corresponden los mismos sitios que para ataques electrofílicos, y para el resto de los funcionales evaluados corresponden el C6 y C7 respectivamente (ver figura 7.24).

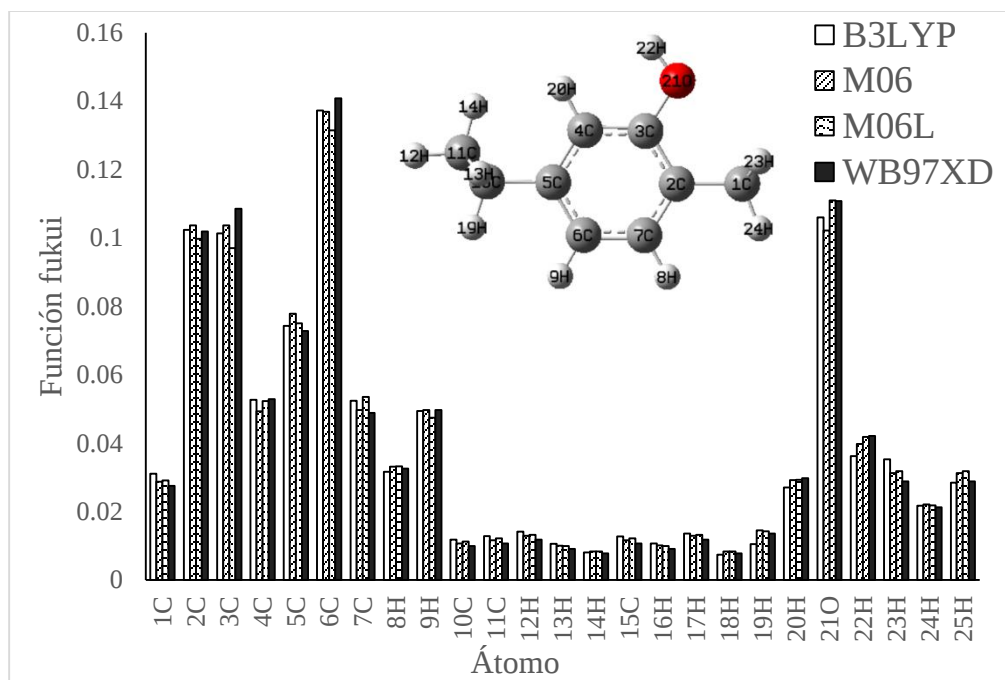


Figura 7.22 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula carvacrol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

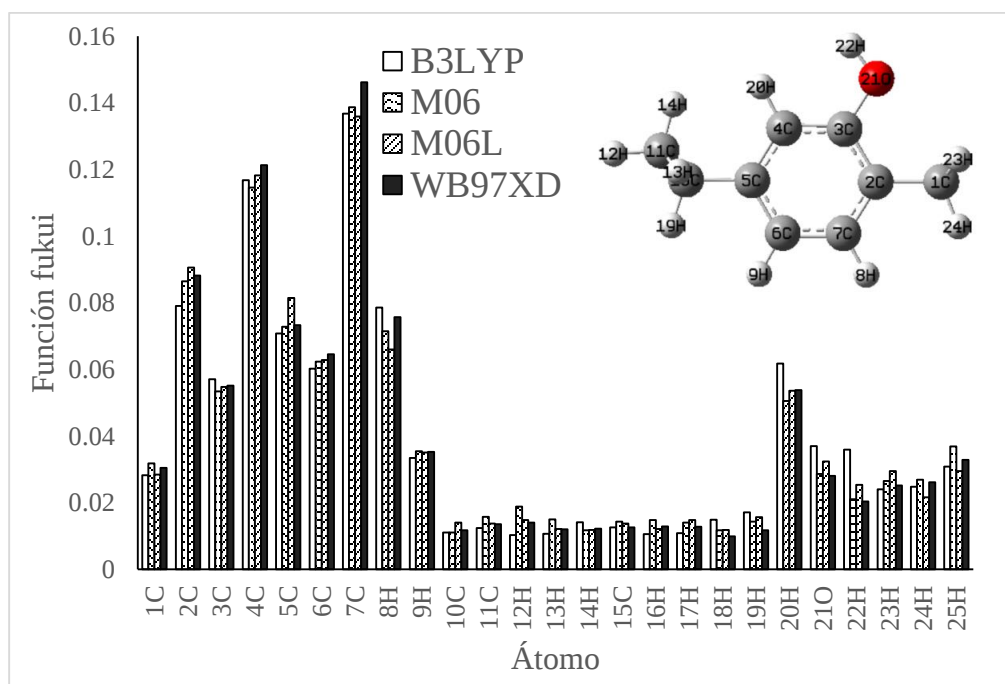


Figura 7.23 Figura 4: Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula carvacrol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

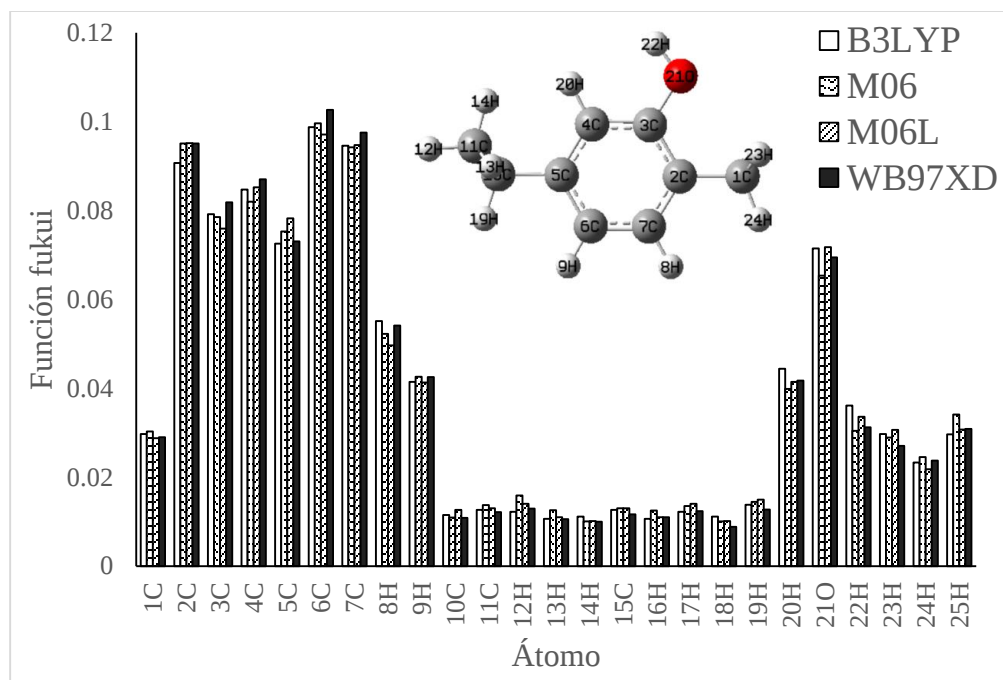


Figura 7.24 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula carvacrol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

• Alcohol furfurílico

La molécula alcohol furfurílico (**8**) fue optimizada en fase acuosa en diferentes niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD). Como se muestra en la figura 7.25, los resultados obtenidos para cada funcional no muestran diferencias significativas en distancias y ángulos, las frecuencias vibracionales muestran valores positivos, lo que confirma que las geometrías optimizadas corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial.

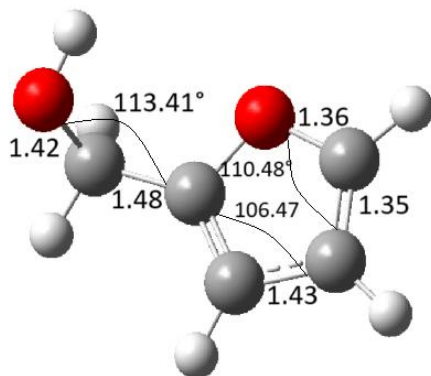


Figura 7.25 Estructura de alcohol furfurílico optimizada a un nivel de teoría ωB97XD/6-311G++(2d,2p).

Se analizó la reactividad de la molécula de alcohol furfurílico, los resultados arrojaron que los sitios más propensos para ataques electrofílicos, nucleofílicos y de radicales libres coinciden los mismos átomos para los cuatro funcionales en el caso de los átomos más susceptibles para ataques electrofílicos (ver figura 7.26) se tienen el C2 y C4 que corresponden al furanilo, para los sitios nucleofílicos (ver figura 7.27) corresponden al oxígeno e hidrógeno que forman el grupo hidroxilo y para radicales libres (ver figura 7.28) son los átomos H11 del grupo hidroxilo y C4 del fruranilo.

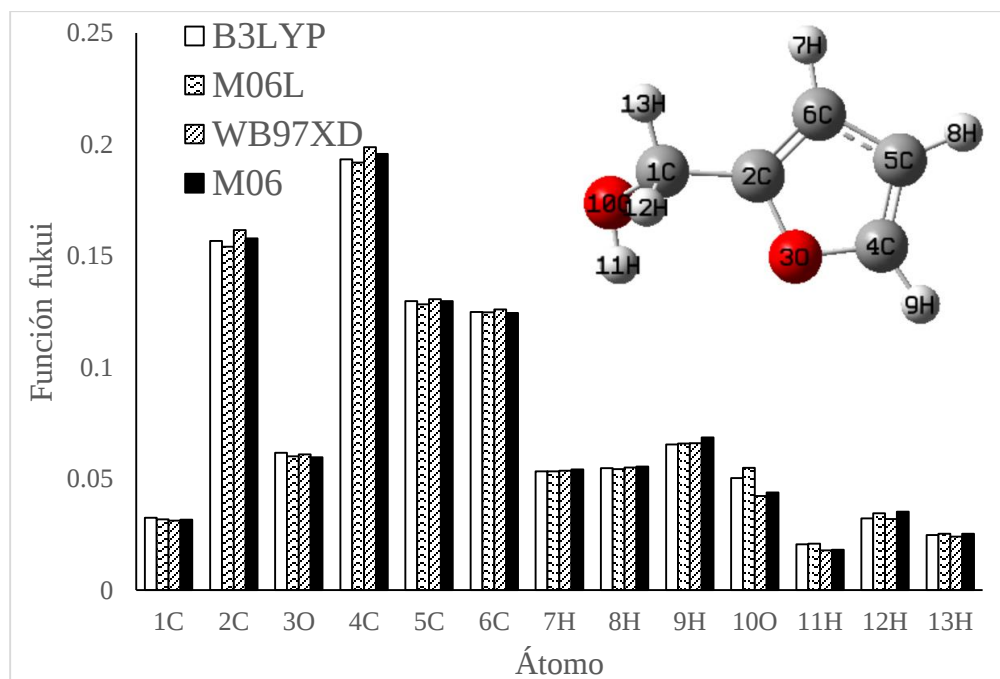


Figura 7.26 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula alcohol furfurílico en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

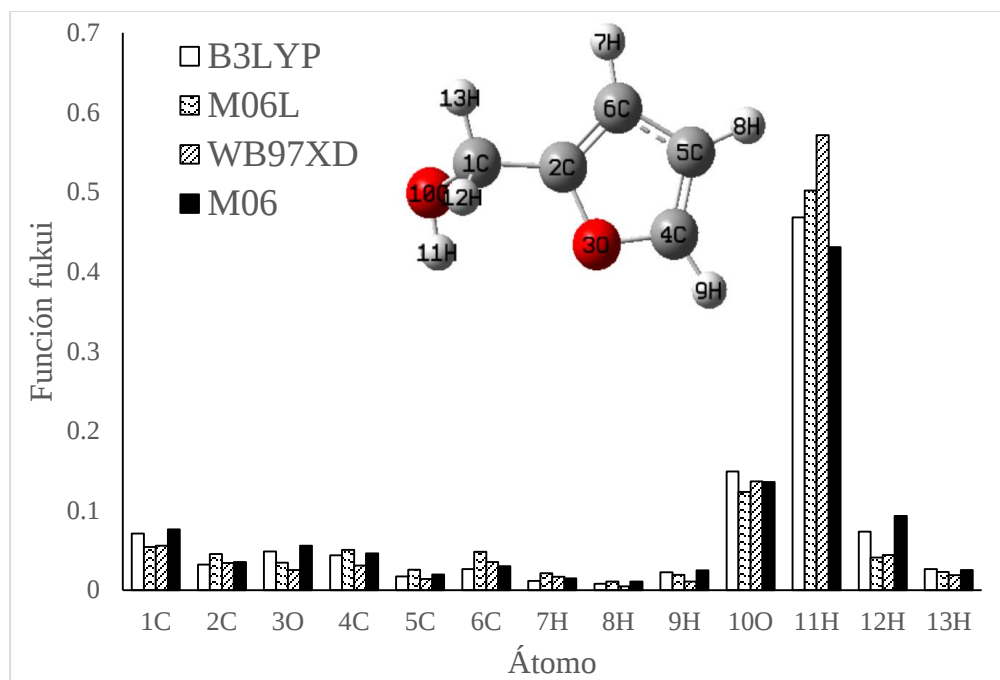


Figura 7.27 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula alcohol furfurílico en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

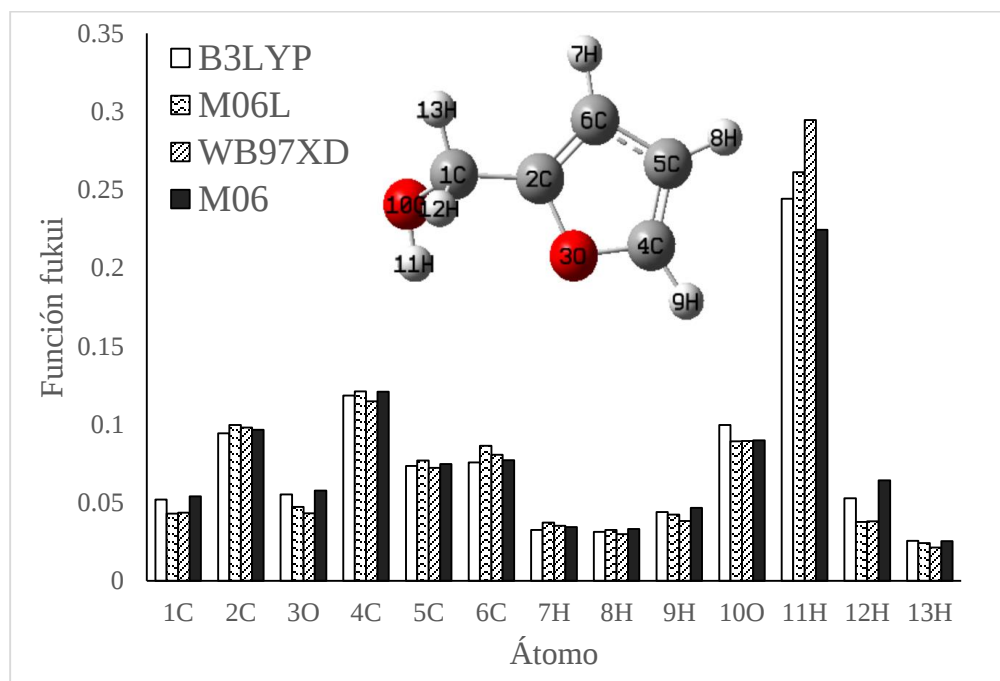


Figura 7.28 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula alcohol furfurílico en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **Acrilato de etilo**

Acrilato de etilo (**9**) se optimizó en fase acuosa en diferentes niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). Tal como se ilustra en la figura 7.29, los resultados obtenidos para cada funcional no muestran diferencias significativas en distancias y ángulos, las frecuencias vibracionales muestran valores positivos, lo que confirma que las geometrías corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial.

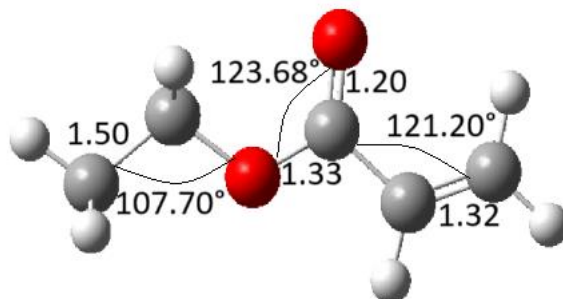


Figura 7.29 Estructura de acrilato de etilo optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Los cálculos realizados de reactividad para acrilato de etilo muestran que los átomos más propensos para ataques electrofílicos (ver figura 7.30) corresponden a los oxígenos que forman el grupo éster con el funcional B3LYP, con el funcional ω B97XD corresponden los carbonos que conforman el grupo alqueno, mientras que con el resto de los funcionales los átomos más propensos a este tipo de ataques son el O5 del grupo éster y el C7 del alqueno, así mismo se evaluaron los sitios más propensos a ataques nucleofílicos (ver figura 7.31) los resultados exhiben al C6 y C7 del grupo alqueno con los cuatro funcionales evaluados, finalmente se analizaron los átomos más reactivos para ataques de radicales libres (ver figura 7.32) obteniendo con los funcionales B3LYP y M06 al O5 y C7, mientras que para los funcionales restantes evaluados corresponden a los átomos del alqueno.

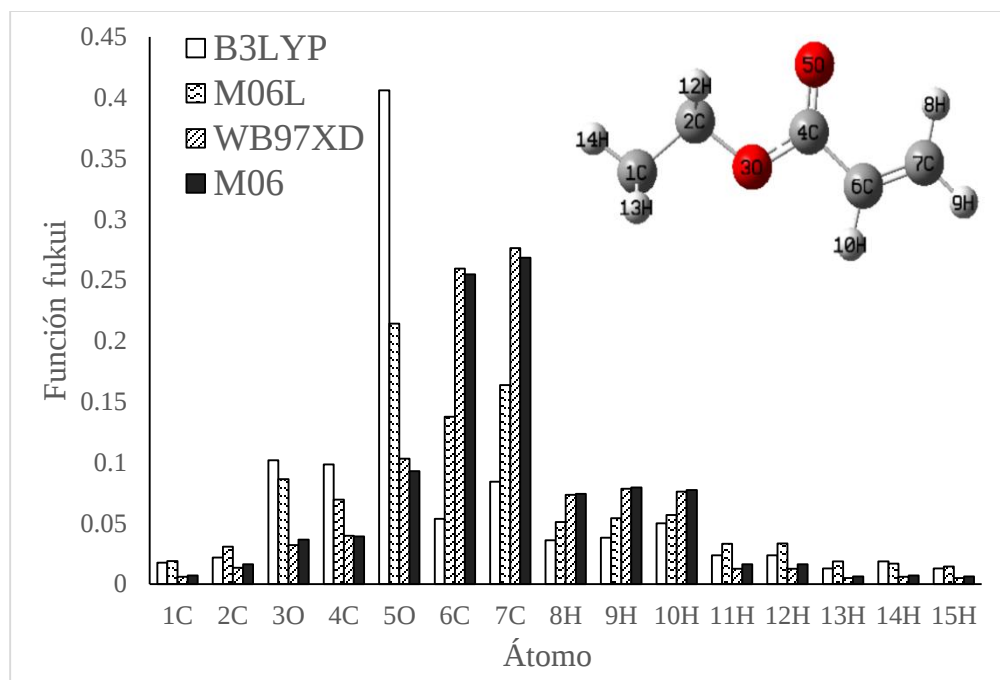


Figura 7.30 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula acrilato de etilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

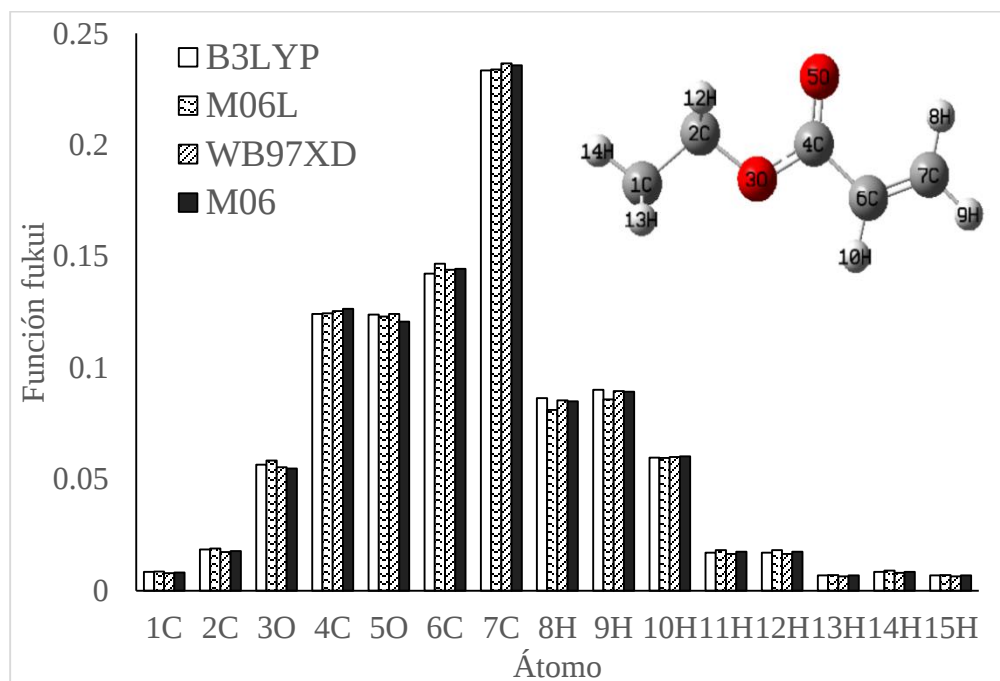


Figura 7.31 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula acrilato de etilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

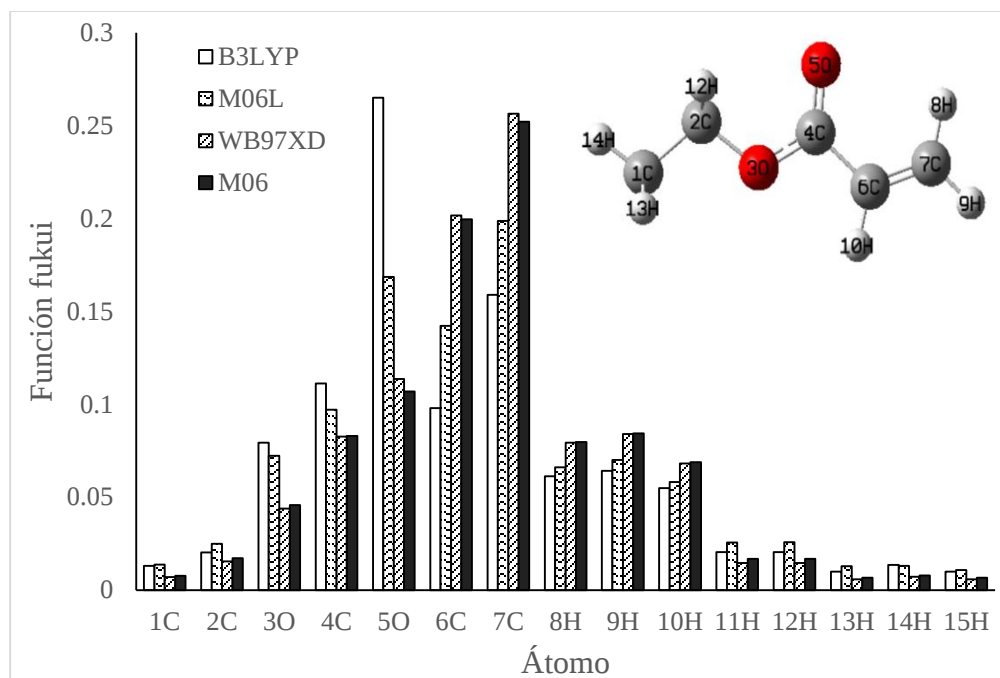


Figura 7.32 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula acrilato de etilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **Acetato de bencilo**

La molécula acetato de bencilo (**10**) fue optimizada en fase acuosa en diferentes niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). Como se muestra en la figura 7.33, los resultados obtenidos para cada funcional no muestran diferencias significativas en distancias y ángulos, las frecuencias vibracionales muestran valores positivos, lo que confirma que las geometrías corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial.

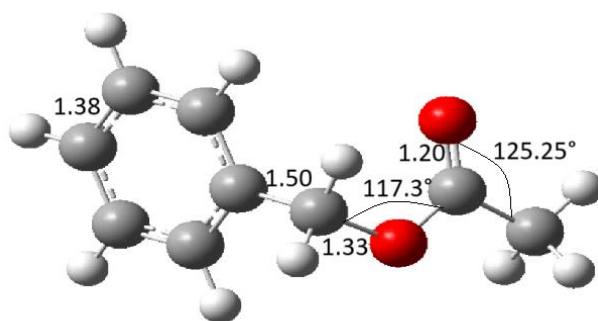


Figura 7.33 Estructura de acetato de bencilo optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Para el acetato de bencilo los átomos más susceptibles para ataques electrofílicos, nucleofílicos y de radicales libres se encuentran en el fenilo, los resultados muestran para ataques electrofílicos (ver figura 7.34) con los cuatro funcionales evaluados son C9 y C6, por otro lado, los átomos más propensos a ataques nucleofílicos (ver figura 7.35) para el funcional B3LYP corresponden a los mismos átomos que para ataques electrofílicos, con el funcional M06 los sitios más propensos son el C9 y C11, con el resto de los funcionales el C9 y C11, finalmente se evaluaron los átomos más susceptibles a ataques de radicales libres (ver figura 7.35) los resultados muestran que con el funcional M06L son el C9 y C8, mientras que para el resto de los funcionales evaluados corresponden C9 y C6.

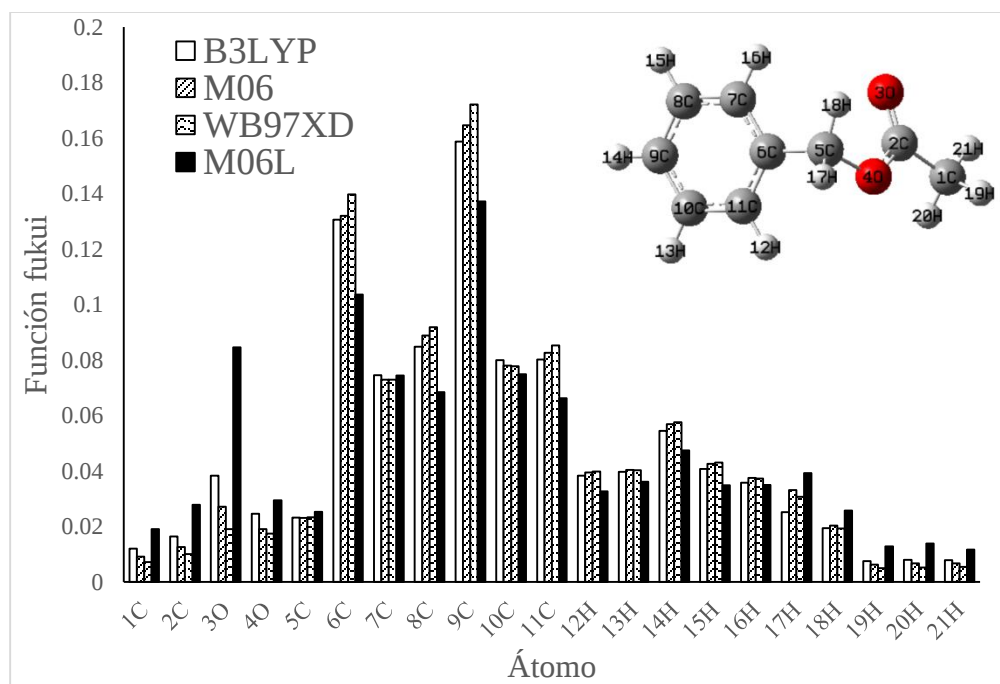


Figura 7.34 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula acetato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

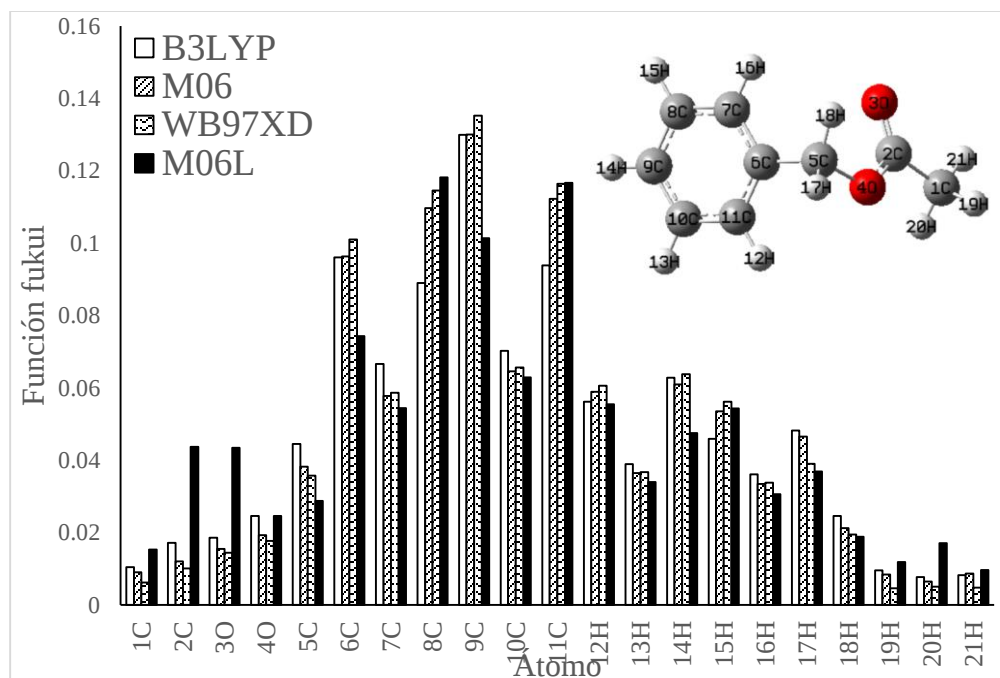


Figura 7.35 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula acetato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

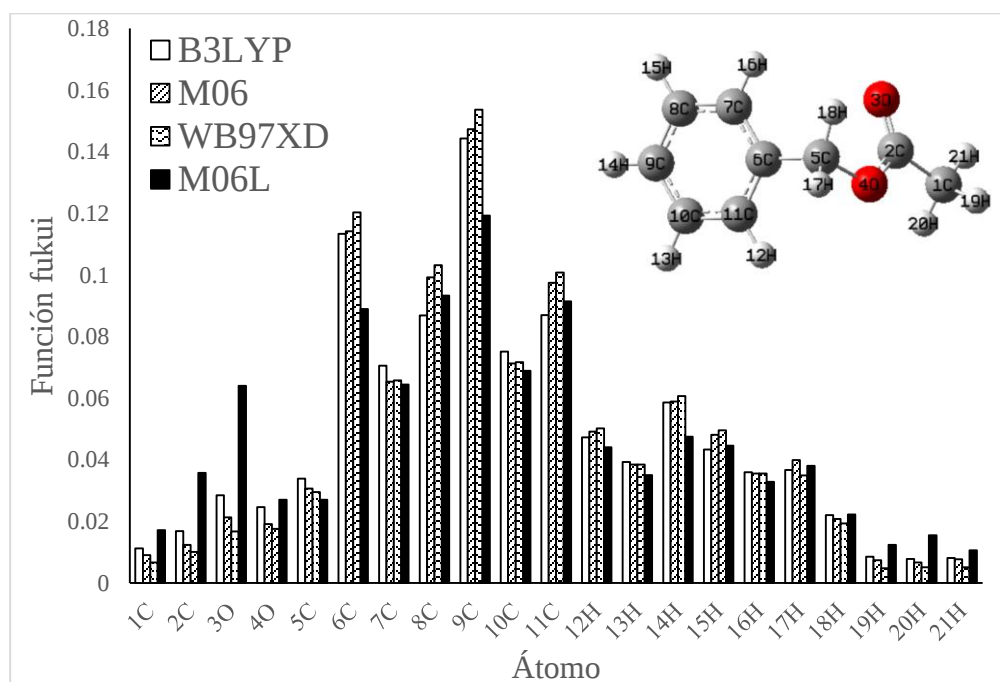


Figura 7.36 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula acetato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **Limoneno**

Limoneno (**11**) se optimizó en fase acuosa en diferentes niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). Como se muestra en la figura 7.37, los resultados que se obtuvieron de cada funcional no muestran diferencias significativas en distancias y ángulos, las frecuencias vibracionales muestran valores positivos, lo que confirma que las geometrías corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial.

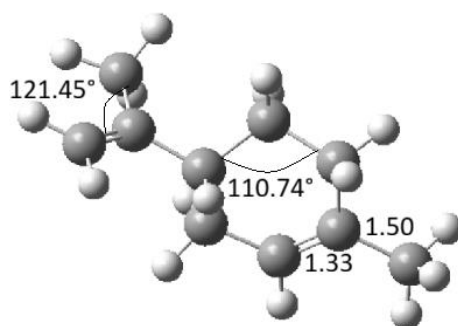


Figura 7.37 Estructura de limoneno optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

La reactividad de las moléculas se puede evaluar mediante el análisis poblacional de Hirshfeld, que evalúa átomo por átomo la probabilidad de los átomos sean más susceptibles a ataques electrofílicos, nucleofílicos y de radicales libres, los átomos más propensos a sufrir ataques electrofílicos, para los cuatro funcionales son C2 y C3 del doble enlace que se encuentran en el anillo (figura 7.38), por otro lado, en la figura 7.39 los sitios más propensos a tener ataques nucleofílicos con el funcional B3LYP indica que son el H21 e H20, mientras que M06L señala que se trata de C14 e H15 finalmente ω B97XD indica que son el H20 e H12, por último los átomos más propensos a sufrir ataques por radicales libres se muestran en la figura 7.40 donde se puede ver que son el C3 y C2 del doble enlace del anillo con los funcionales B3LYP y ω B97XD, mientras que con el funcional M06L son el C14 y C13 del grupo alqueno. Cabe resaltar que el funcional M06 es incapaz de predecir consistentemente las funciones de Fukui en el limoneno, en comparación con los funcionales mencionados anteriormente, esto se debe fundamentalmente a su parametrización específica y la fracción de intercambio de Hartree-Fock que utiliza, las cuales priorizan un rendimiento equilibrado para una amplia gama de sistemas químicos pero pueden no capturar con la misma precisión la distribución electrónica sutil en moléculas orgánicas específicas como el limoneno [162], particularmente cuando se combina con el análisis de población de

Hirshfeld que es extremadamente sensible a las pequeñas variaciones en la densidad electrónica calculada [163].

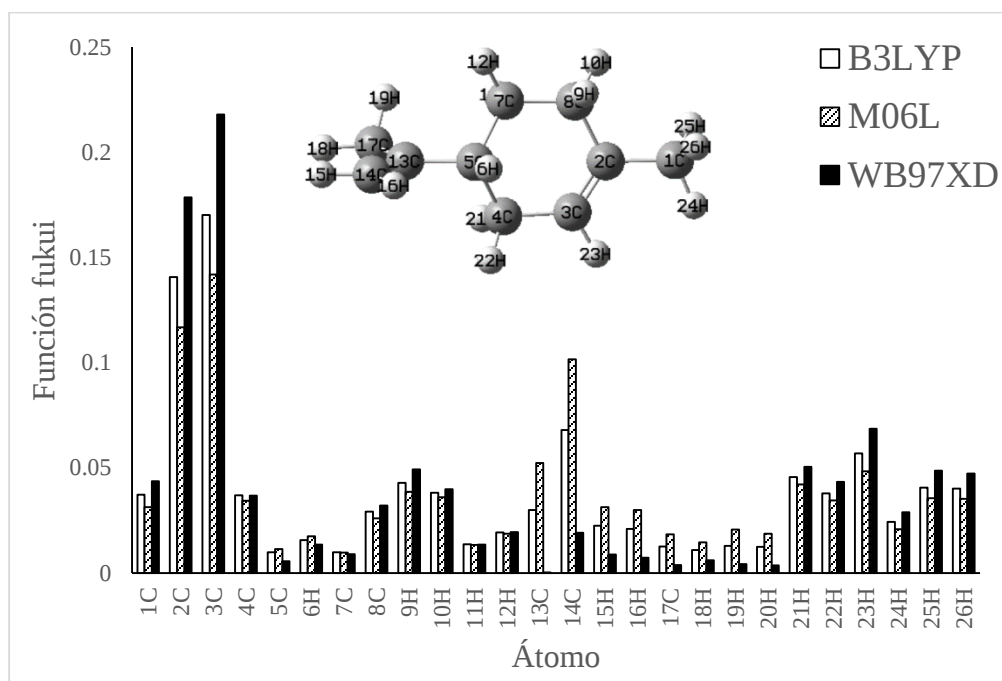


Figura 7.38 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula limoneno en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

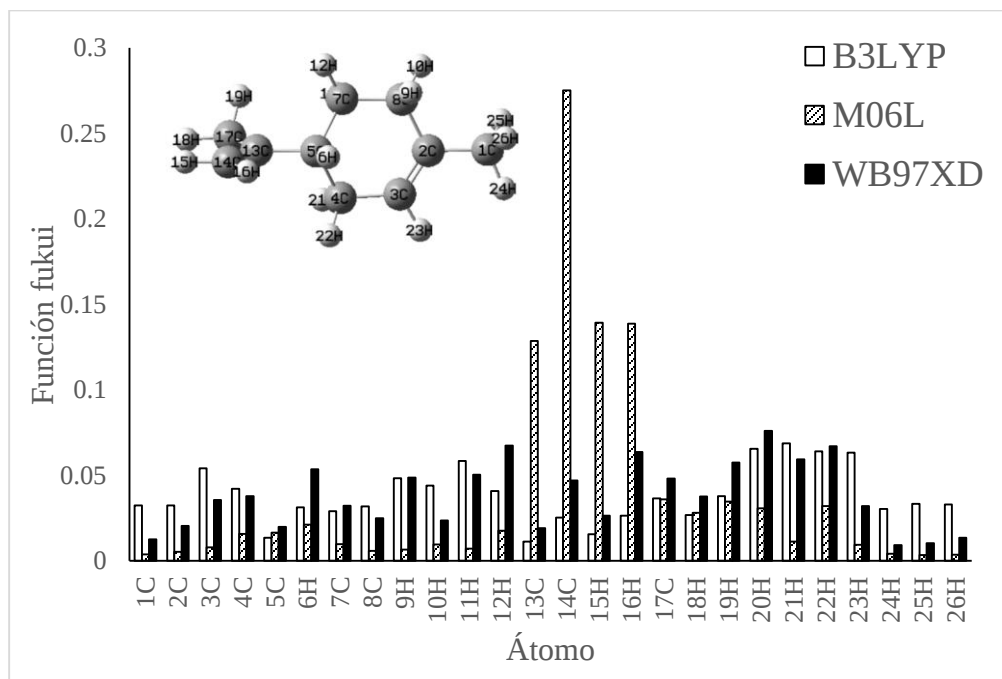


Figura 7.39 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula limoneno en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

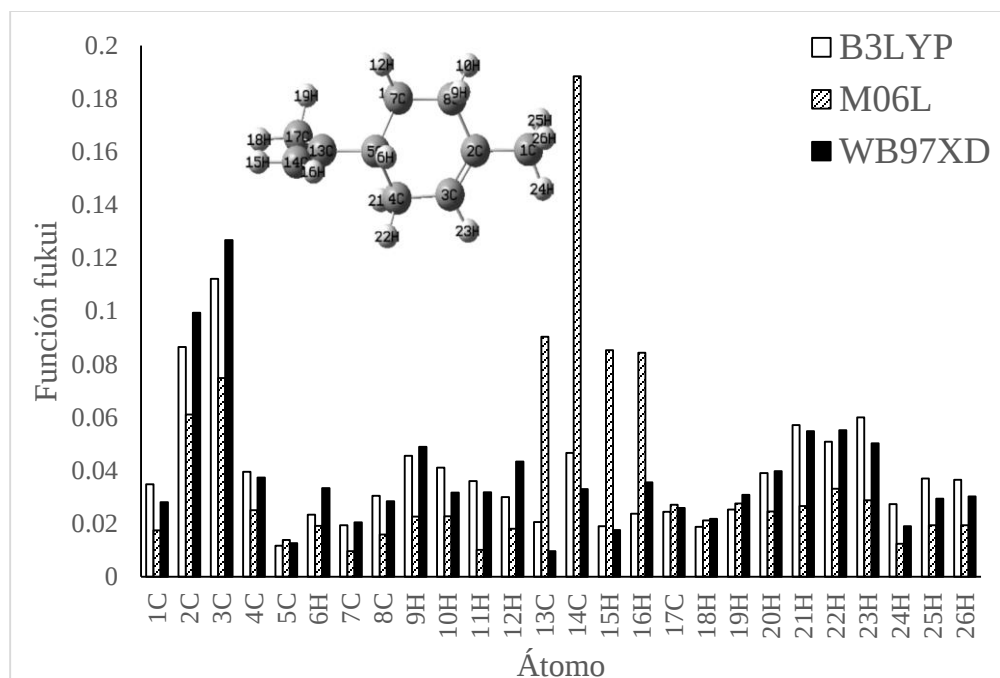


Figura 7.40 Valores para ataques de radicales de función Fukui condensada de la molécula limoneno en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

• Lyrál

La molécula lyrál (**12**) fue optimizada en fase acuosa en diferentes niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). Tal como se ilustra en la figura 7.41, los resultados que se obtuvieron de cada funcional no muestran diferencias significativas en distancias y ángulos, las frecuencias vibracionales confirma que las geometrías corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial, al mostrar en los resultados valores positivos.

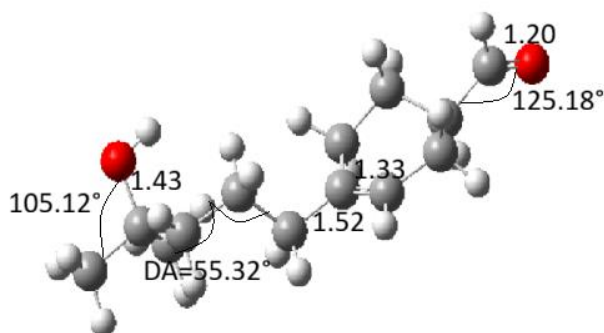


Figura 7.41 Estructura de lyrál optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Lyrál presenta los átomos más propensos para ataques electrofílicos con los cuatro funcionales evaluados en el C20 y C19 del doble enlace del anillo (ver figura 7.42), por otro lado, los átomos más propensos para ataques nucleofílicos y para ataques por radicales libres para ambos casos son los átomos que corresponden al grupo carboxilo 33C y 35O, esto evaluado con los 4 funcionales (B3LYP, MO6, M06L, ω B97XD) tal como se muestra en las figuras 7.43 y 7.44.

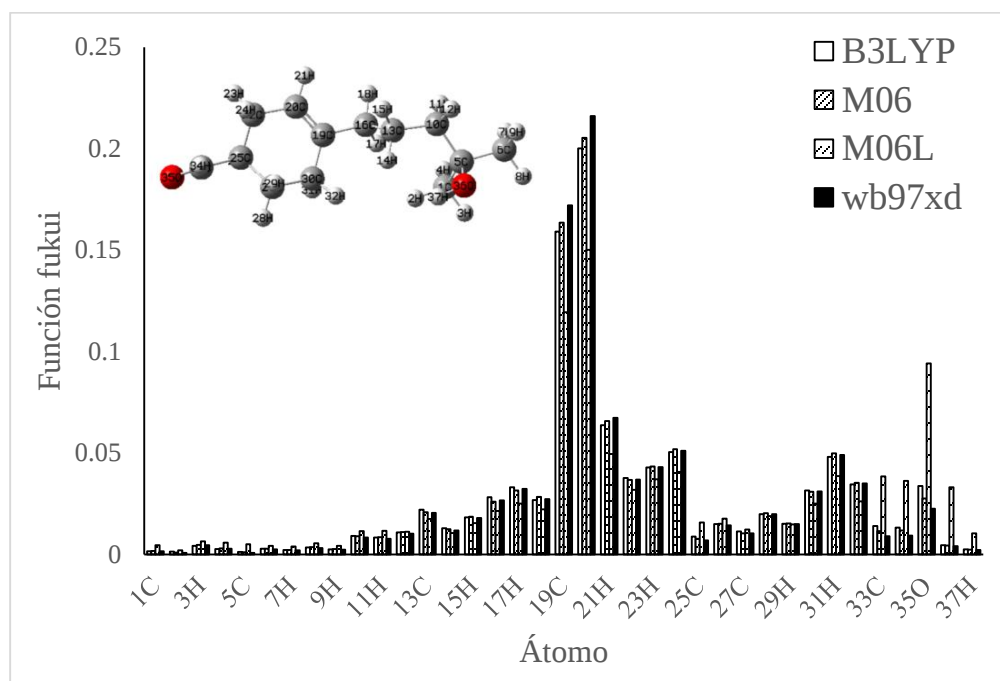


Figura 7.42 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula lyrál en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

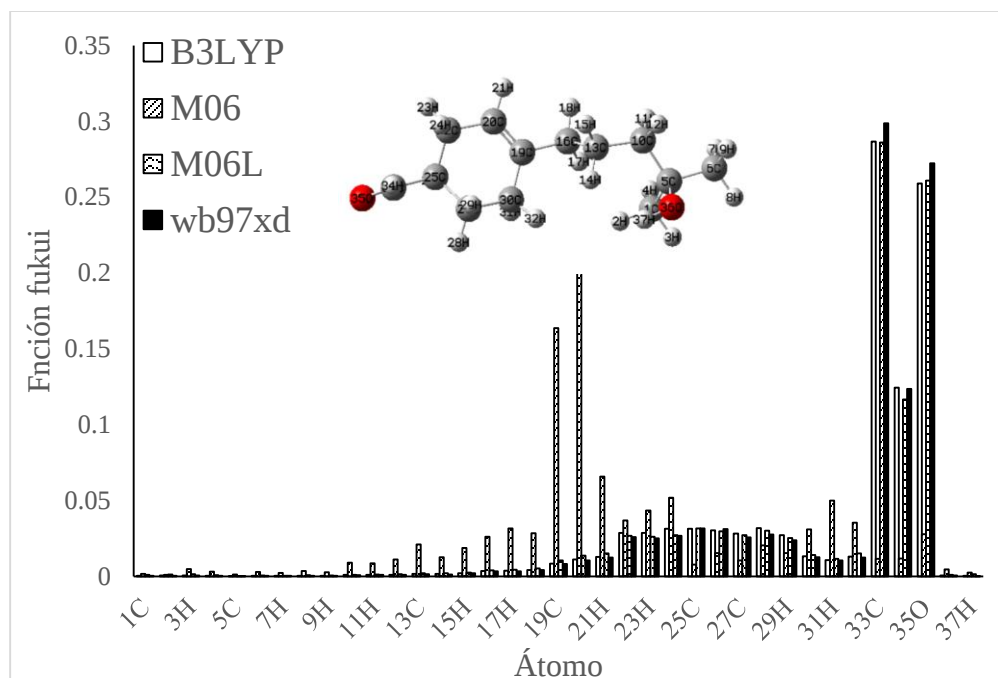


Figura 7.43 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula lyral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

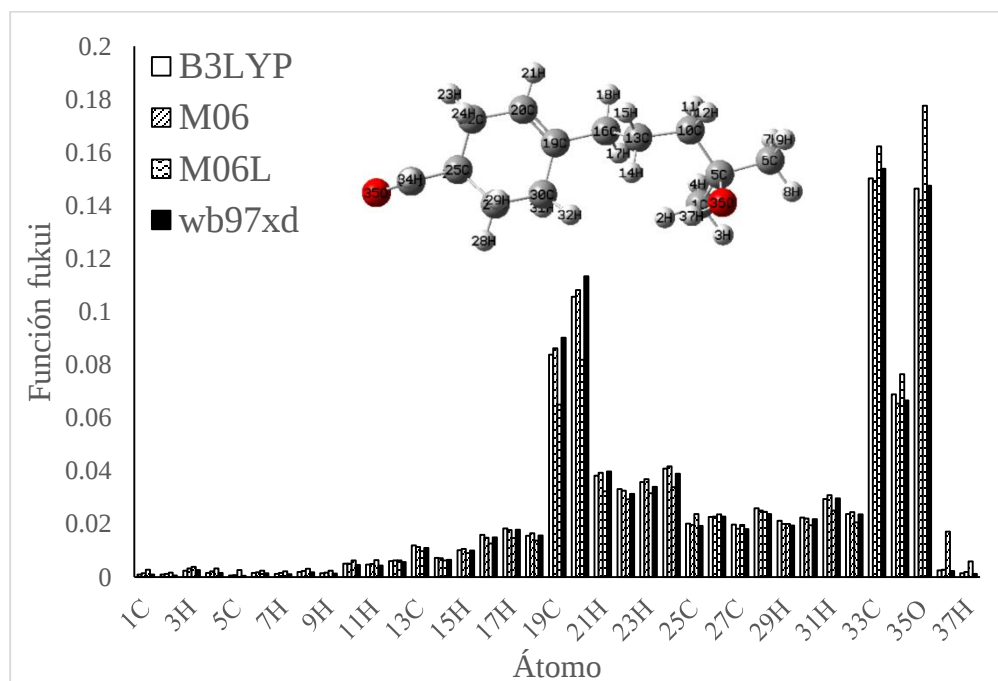


Figura 7.44 Valores para ataques por radicales libres de función Fukui condensada de la molécula lyral en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **Lilial**

La molécula lilial (**13**) fue optimizada en fase acuosa a distintos niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). En la figura 7.45, se muestra la estructura de la molécula, los resultados que se obtuvieron de cada funcional no muestran diferencias significativas en distancias y ángulos, las frecuencias vibracionales confirma que las geometrías corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial.

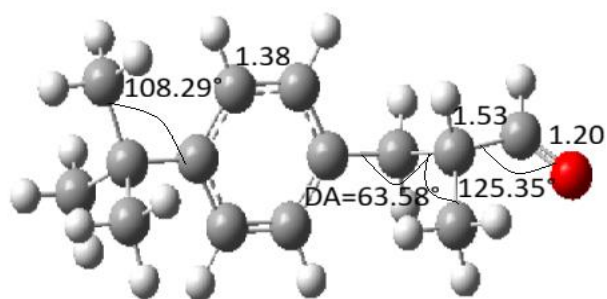


Figura 7.45 Estructura de lilial optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Lilial exhibe los sitios más susceptibles para ataques electrofílicos evaluados con el funcional M06L en O1 del grupo carboxilo y C3 del anillo (figura 7.46), mientras que con los tres funcionales son el C7 y C3 del anillo, los sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos se muestran en la figura 7.47, los resultados exhiben al carbono y el oxígeno que conforman el grupo carboxilo, lo anterior para los cuatro funcionales (B3LYP, M06, M06L, ω B97XD), finalmente para radicales libres son los mismos átomos que para ataques nucleofílicos (figura 7.48).

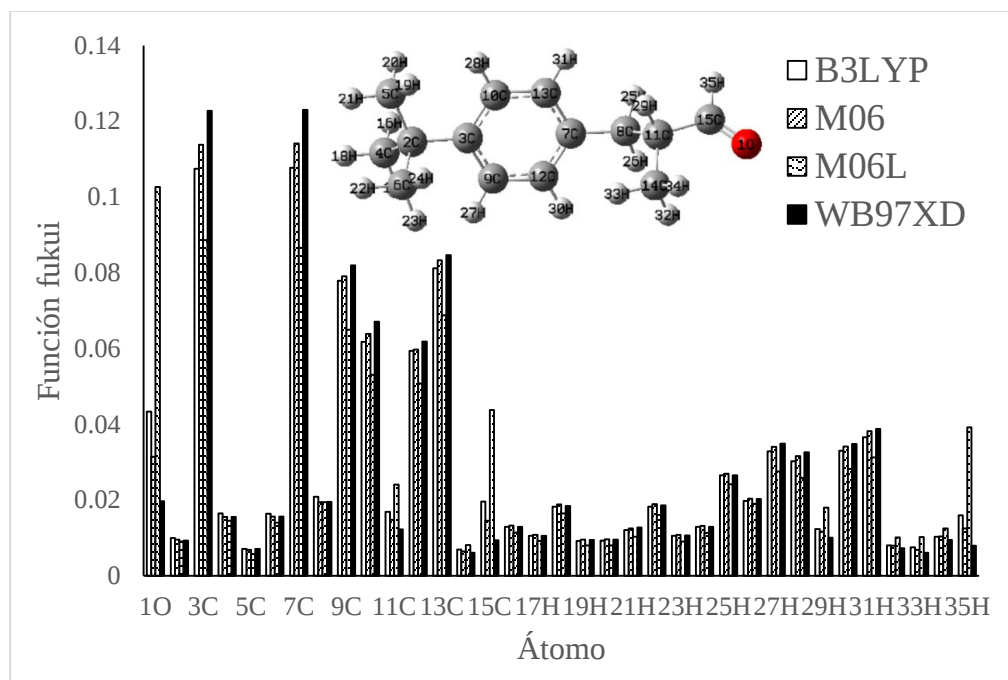


Figura 7.46 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula lilial en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

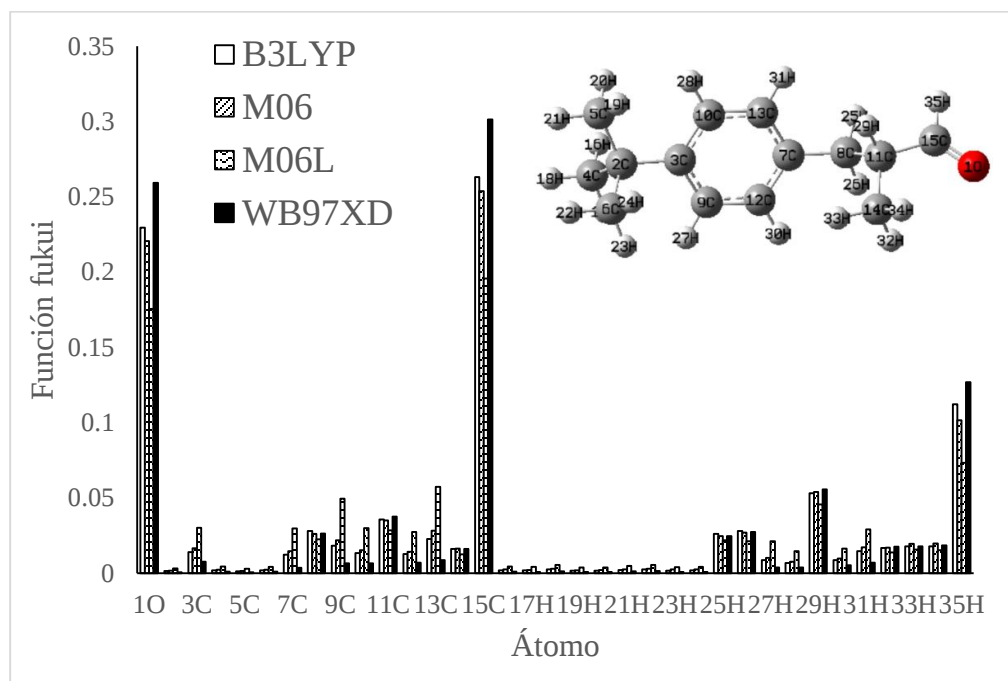


Figura 7.47 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula lilial en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ωB97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

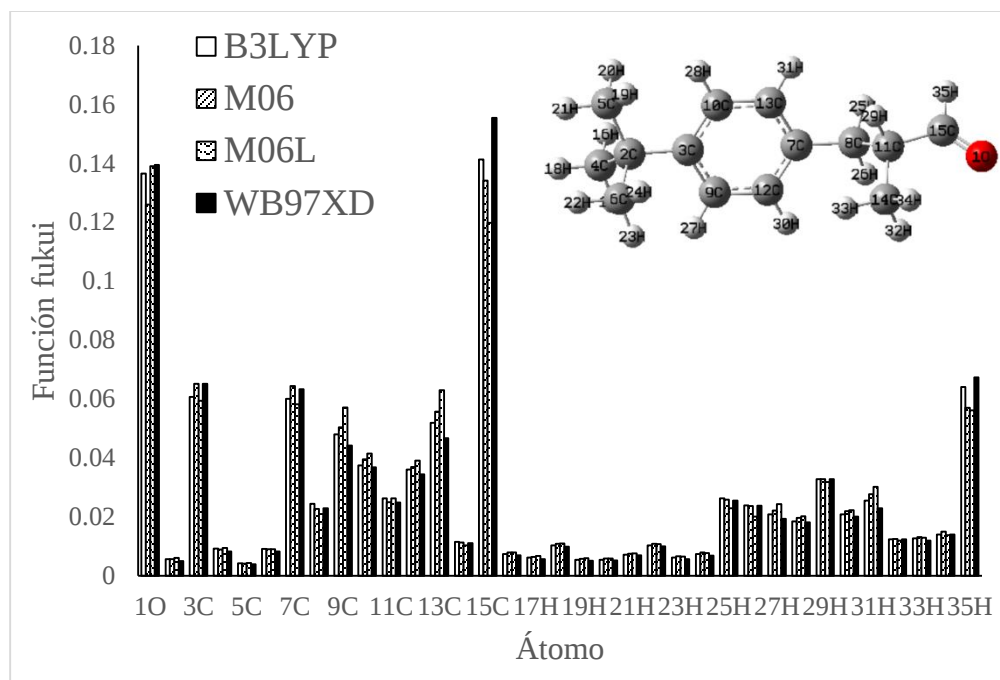


Figura 7.48 Valores para ataques por radicales libres de función Fukui condensada de la molécula lial en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

• Isoeugenol

Isoeugenol (**14**) se optimizó en fase acuosa a distintos niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). En la figura 7.49, se muestra la estructura de la molécula, los resultados obtenidos para cada funcional no muestran diferencias significativas en distancias y ángulos, las frecuencias vibracionales con valores positivos confirma que las geometrías corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial.

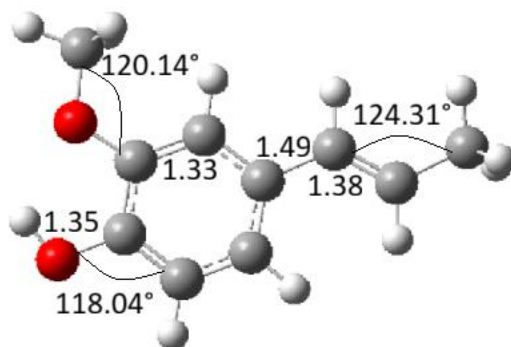


Figura 7.49 Estructura de isoeugenol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Mediante el análisis poblacional de Hirshfeld se pueden evaluar puntualmente los átomos más susceptibles a los ataques nucleofílicos, electrofílicos y de radicales libres. Los átomos más susceptibles hacia ataques electrofílicos con los cuatro funcionales (B3LYP, M06, M06L, ω B97XD) evaluados son C2 del alqueno y C7 del anillo (figura 7.50), por otro lado más propensos para ataques nucleofílicos son C2 y C3 del grupo alquilo, lo anterior son resultados de los cuatro funcionales (figura 7.51), por ultimo para los átomos más propensos para ataques por radicales libres con el funcional B3LYP y ω B97XD se tienen a C2 y C9 del anillo mientras que el funcional M06 muestra los átomos más reactivos en C2 y C7, M06L muestra los átomos del grupo alqueno como se muestra en la figura 7.52.

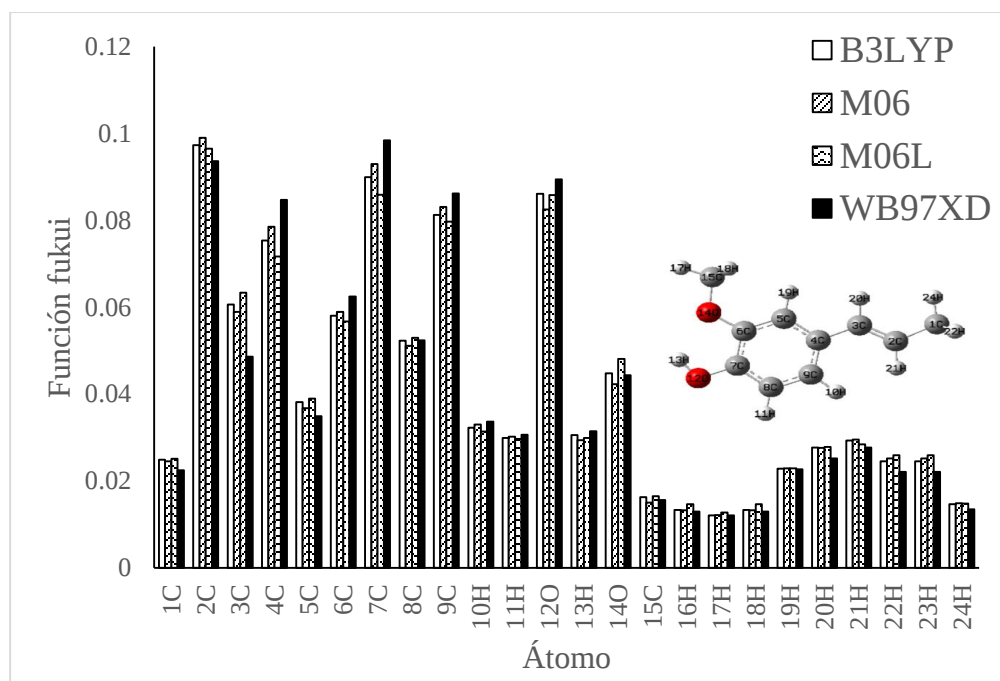


Figura 7.50 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula isoeugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

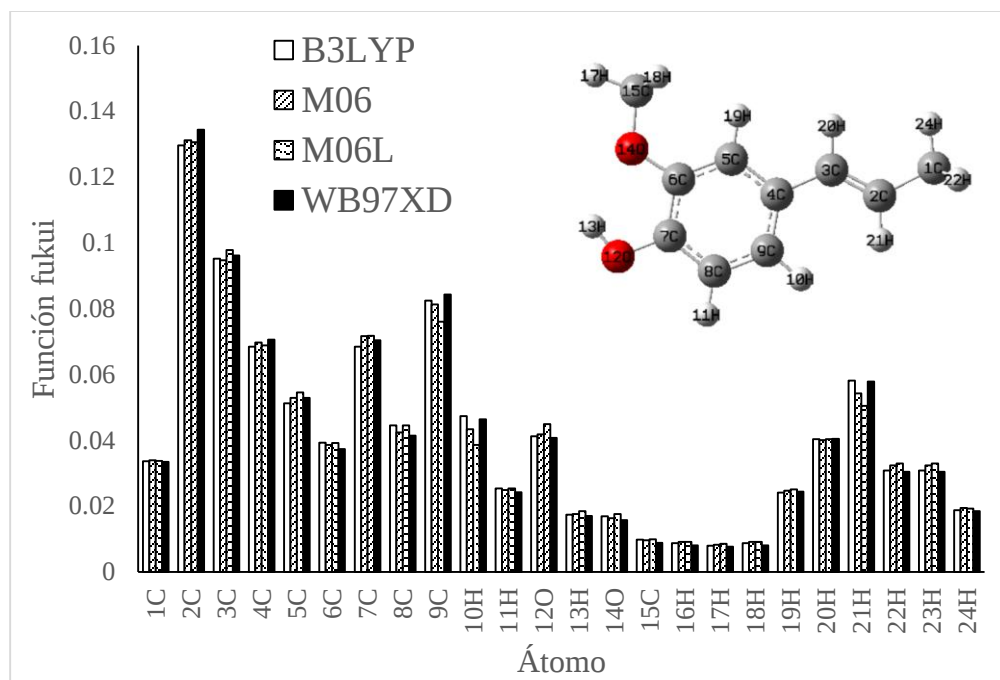


Figura 7.51 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula isoeugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

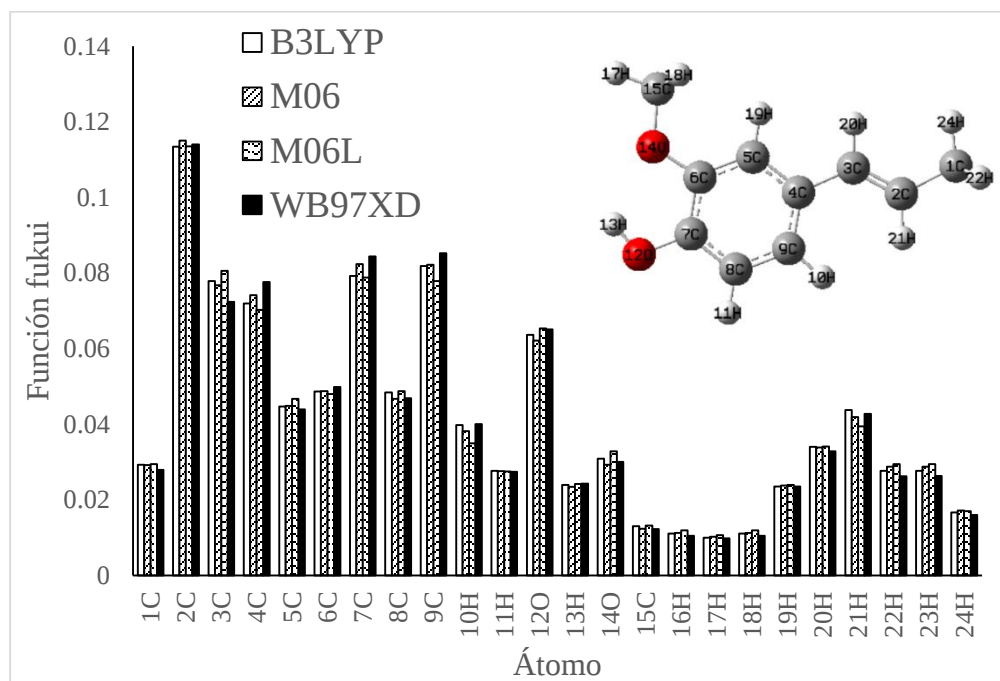


Figura 7.52 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula isoeugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **Hidroxicitronelal**

La molécula hidroxicitronelal (**15**) se optimizó en fase acuosa en diferentes niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). En la figura 7.53, se muestra la estructura de la molécula, los resultados que se obtuvieron para cada funcional no presentan diferencias significativas en distancias y ángulos, las frecuencias vibracionales con valores positivos confirma que las geometrías corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial.

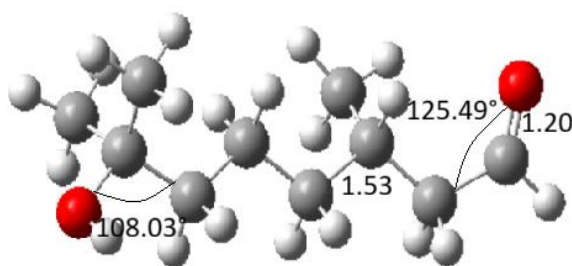


Figura 7.53 Estructura de hidroxicitronelal optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Los átomos más propensos a sufrir ataques electrofílicos, con el funcional B3LYP y M06L son O2 del carboxilo y O1 del hidroxilo, por su parte los funcionales ω B97XD y M06 sugieren que son O2 y C12 es decir los átomos que forman el grupo carboxilo como se ilustra en la figura 7.54, además, se analizó la susceptibilidad de los átomos más propensos a sufrir ataques nucleofílicos, los resultados se muestran en la figura 7.55 y señalan que con los cuatro funcionales utilizados los átomos más susceptibles son C12 y O2, así mismo se analizaron los átomos más propensos para ataques por radicales libres, los cuatro funcionales evaluados (B3LYP, M06, M06L, ω B97XD) indican a los mismos átomos que para ataques nucleofílicos (ver figura 7.56).

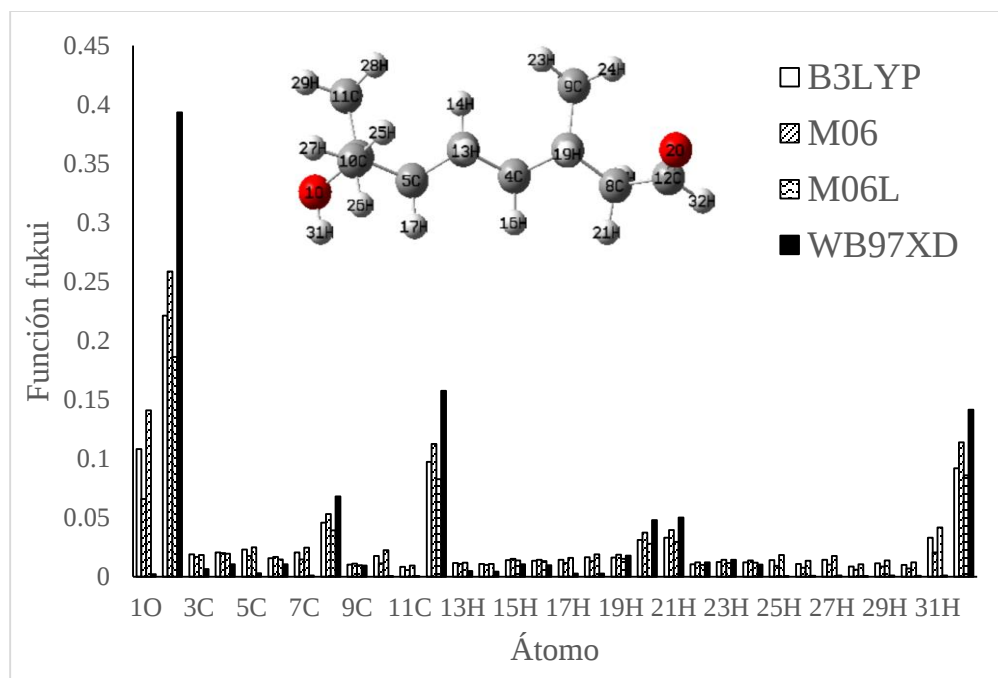


Figura 7.54 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula hidroxycitronelal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

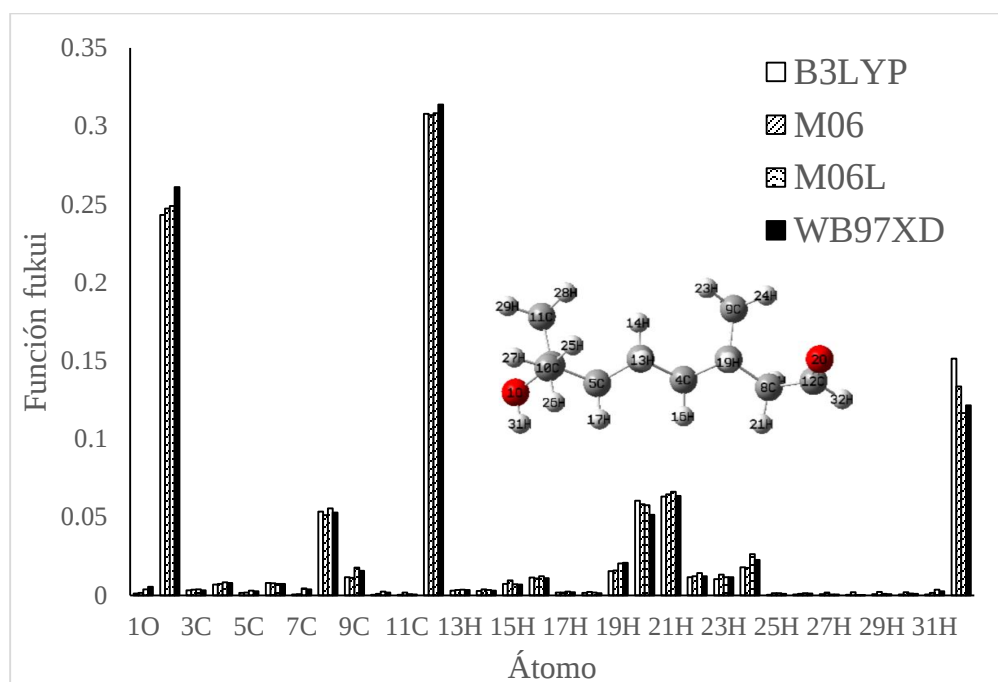


Figura 7.55 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula hidroxycitronelal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

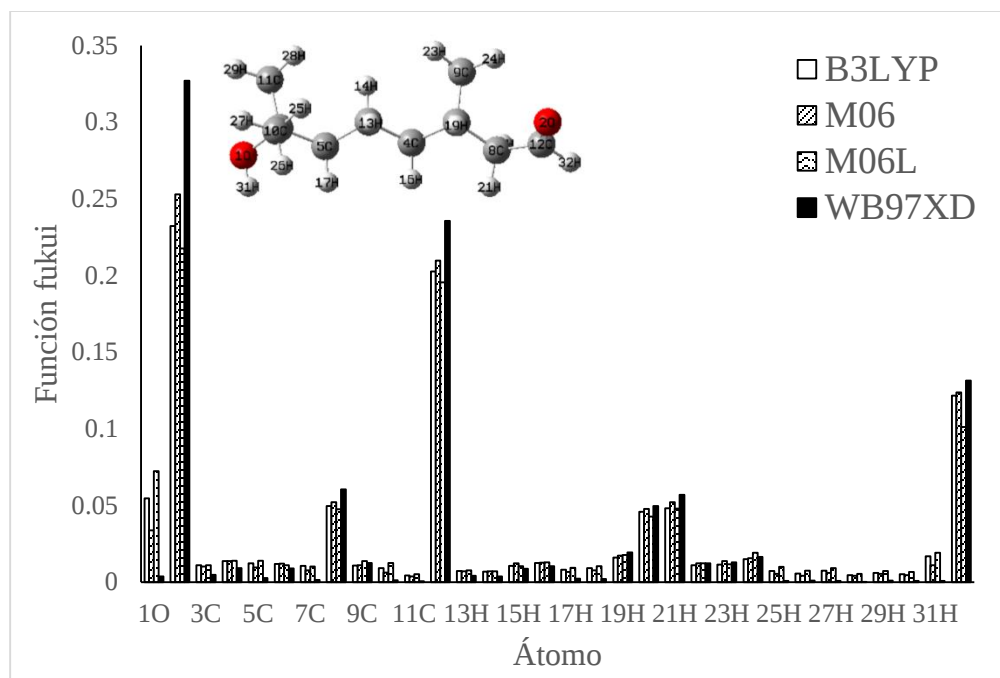


Figura 7.56 Valores para ataques por radicales libres de función Fukui condensada de la molécula hidroxicitronelal en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

• Farnesol

La molécula farnesol (**16**) fue optimizada en fase acuosa en diferentes niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). La figura 7.56 muestra la estructura optimizada, los resultados que se obtuvieron para cada funcional no presentan diferencias significativas en distancias y ángulos, los resultados de las frecuencias vibracionales confirman que las geometrías corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial.

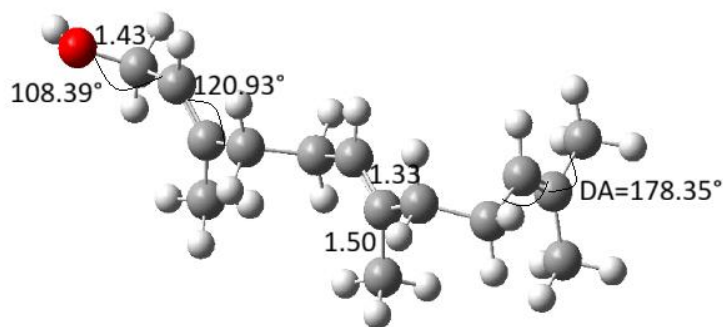


Figura 7.57 Estructura de hidroxicitronelal optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Farnesol exhibe los sitios más susceptibles hacia ataques electrofílicos como se muestra en la figura 7.58 en el alqueno formado por C7 y C4, esto con los funcionales B3LYP, M06 y ω B97XD,

por el contrario, el funcional M06L predice que son C7 y C10 de distintos grupos alquenos, en el caso de ataques nucleofílicos los átomos más reactivos son C10 e H35 conectado al C14 lo anterior con los funcionales B3LYP y M06, por su parte M06L describe a los átomos C13 y C8 del alqueno, mientras que ω B97XD señala que son el C10 y C14 (figura 7.59), mientras que los sitios más reactivos hacia ataques por radicales libres son el C7 y C4 del alqueno lo anterior con los funcionales ω B97XD y M06, el funcional B3LYP indica que se trata del C10 y C7 de diferentes grupos alqueno, finalmente el funcional M06L indica que son los átomos C13 y C8 del alqueno (figura 7.60).

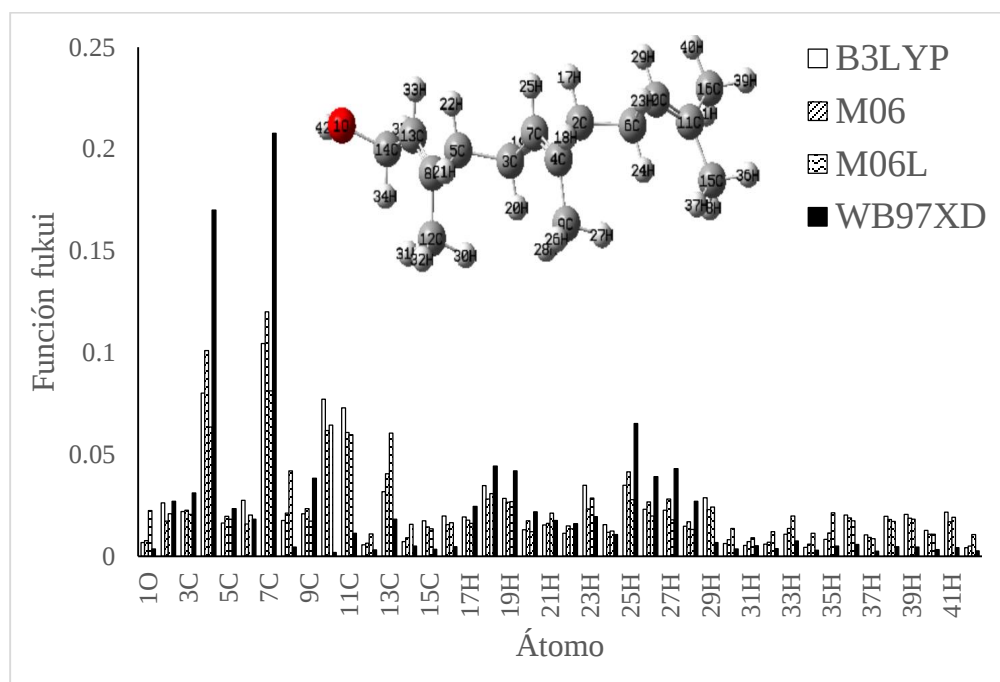


Figura 7.58 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula farnesol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

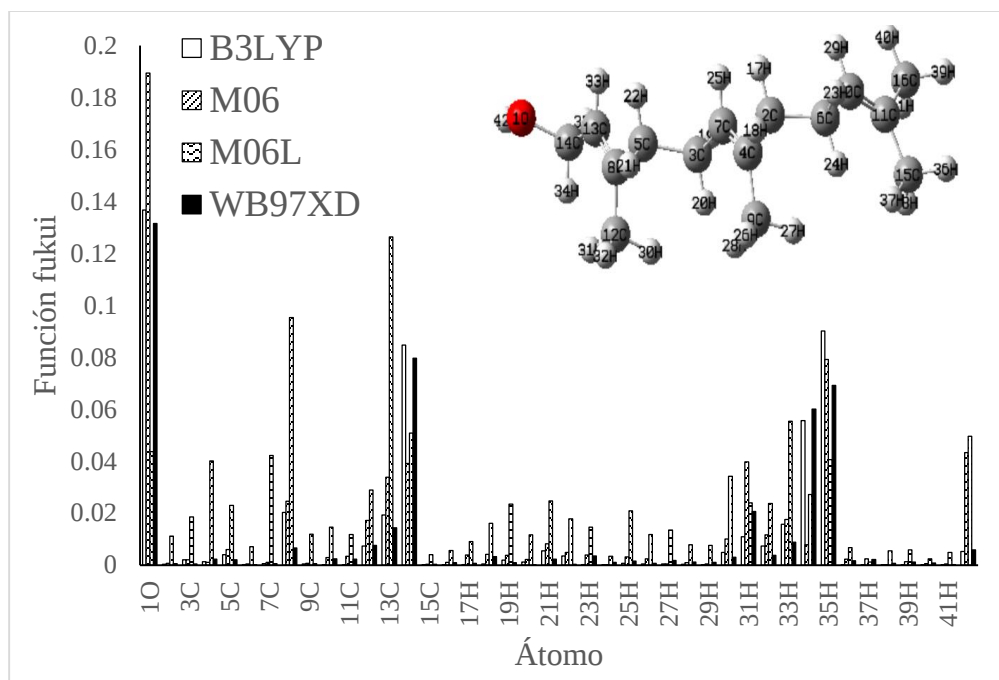


Figura 7.59 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula farnesol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

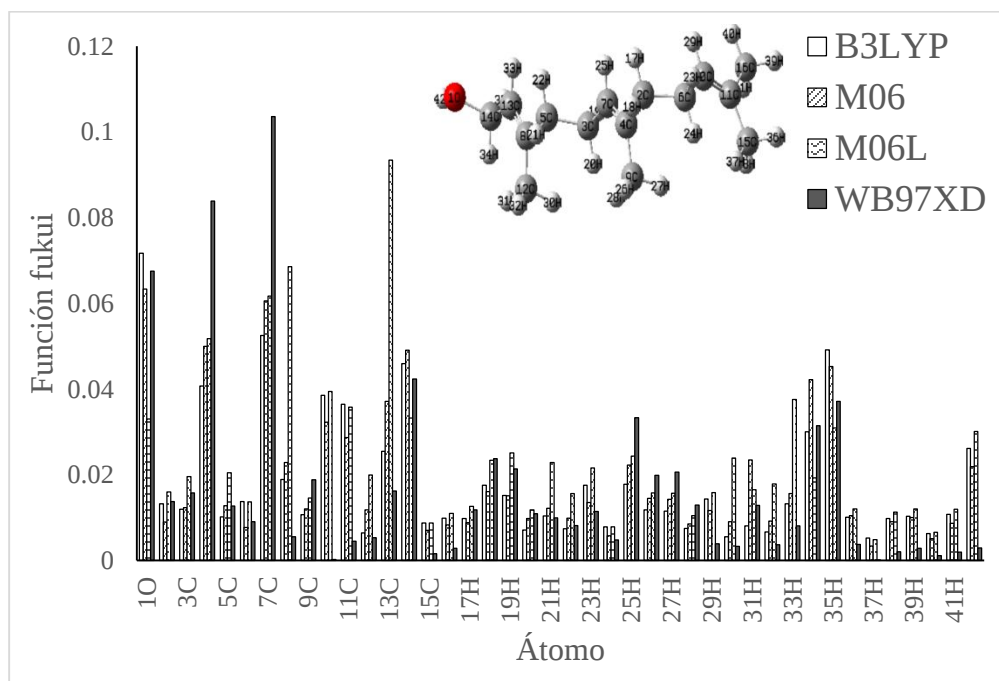


Figura 7.60 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula farnesol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **Eugenol**

La molécula eugenol (**17**) se optimizó en fase acuosa a distintos niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). La figura 7.61 muestra la estructura optimizada, los resultados que se obtuvieron para cada funcional no presentan diferencias significativas en distancias y ángulos, los resultados de las frecuencias vibracionales confirman que las geometrías corresponden a mínimos en la superficie de energía potencial.

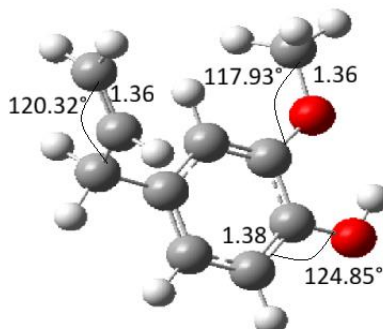


Figura 7.61 Estructura de eugenol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

La molécula eugenol exhibe los sitios más susceptibles a sufrir ataques electrofílicos con los cuatro funcionales utilizados señalan al C4 y C3 del anillo (figura 7.62), los átomos más propensos a tener ataques nucleofílicos con el funcional B3LYP indica al C8 y el hidrogeno unido a él, por el contrario el funcional M06 indica que son el C4 y C8 del anillo, asimismo el funcional M06L denota a los átomos del alqueno, por último el funcional ω B97XD hace notar que son el C8 y C5 del anillo (figura 7.63), sin embargo los sitios más susceptibles ante ataques de radicales libres son C4 y C3 de acuerdo con los resultados de los funcionales B3LYP y M06, en cambio el funcional M06L muestra que son C5 y C6, mientras que ω B97XD señala a O2 y al grupo hidroxilo (figura 7.63).

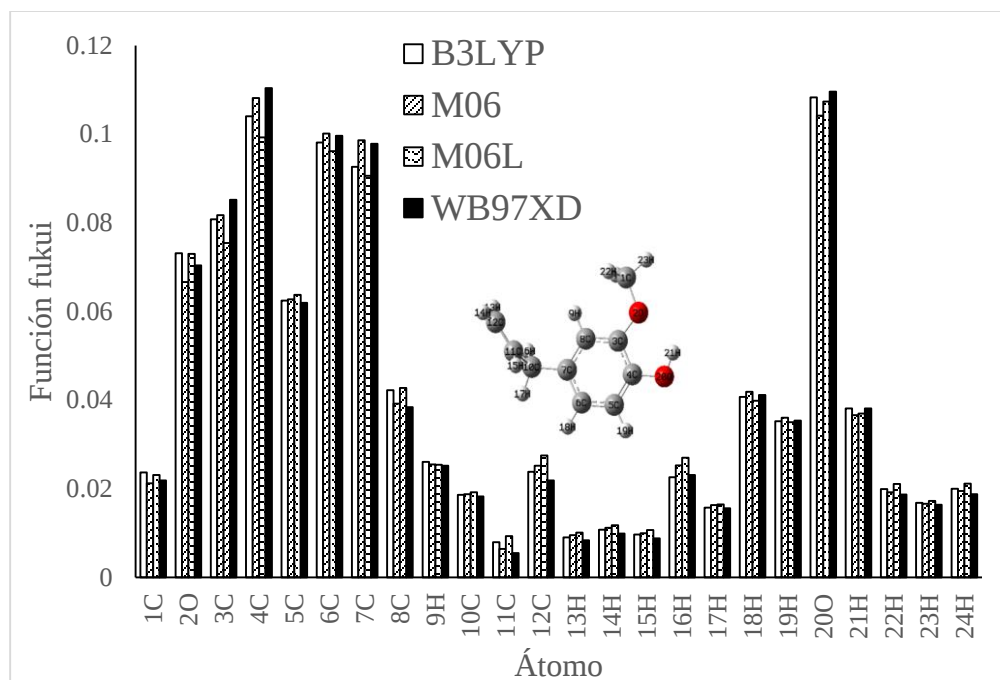


Figura 7.62 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula eugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

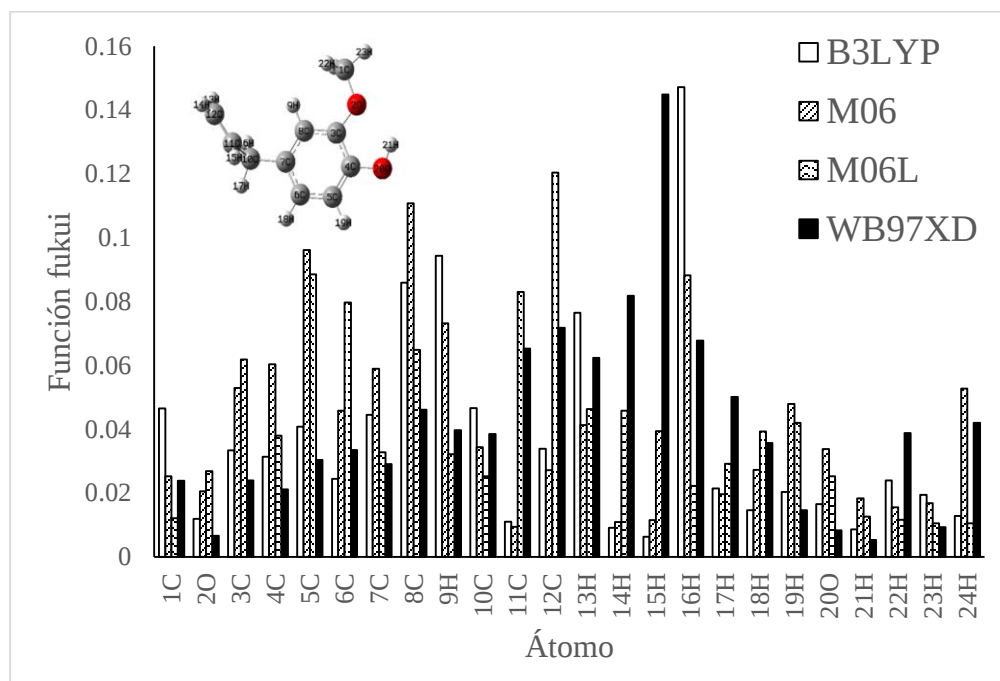


Figura 7.63 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula eugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

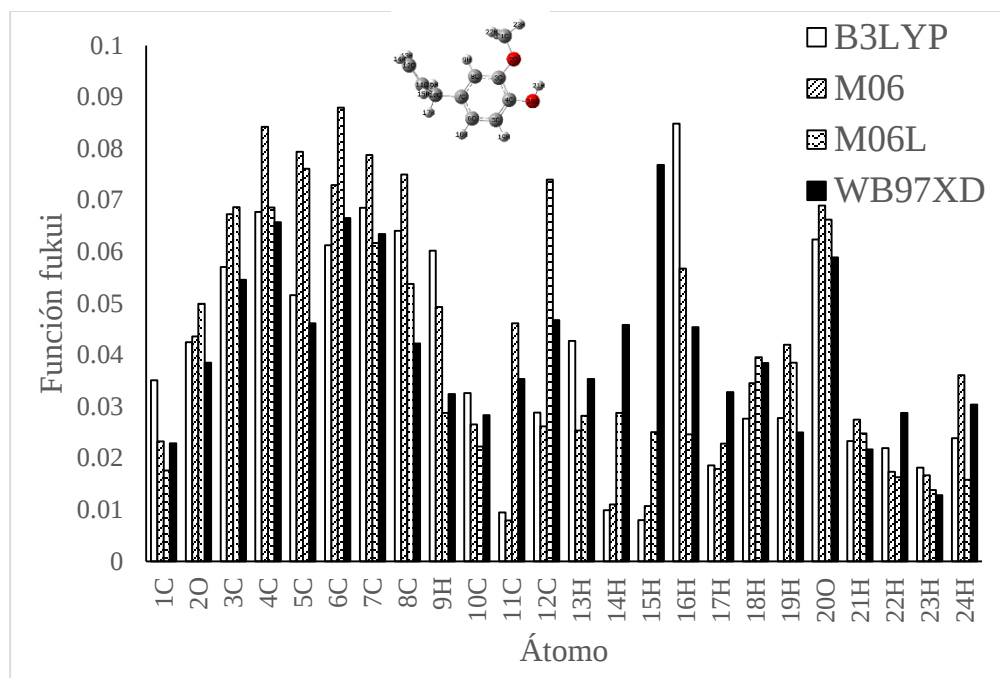


Figura 7.64 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula eugenol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **Salicilato de bencilo**

Salicilato de bencilo (**18**) fue optimizada en fase acuosa con diferentes niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). La figura 7.65 muestra la estructura optimizada, los resultados que se obtuvieron para cada funcional no presentan diferencias significativas en distancias y ángulos.

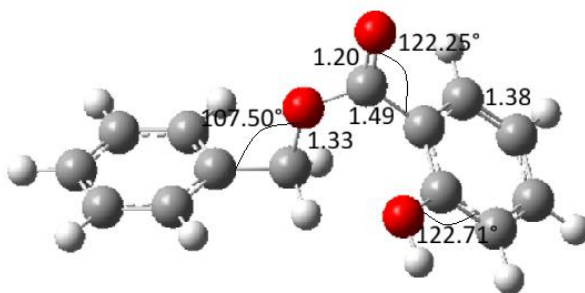


Figura 7.65 Estructura de salicilato de bencilo optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

Salicilato de bencilo muestra los sitios activos hacia ataques electrofílicos con los tres funcionales evaluados (B3LYP, M06 y ω B97XD) son el C16 del anillo y O2 unido a C9 del fenol (figura 7.66),

por otro lado, los átomos más susceptibles para ataques nucleofílicos con el funcional B3LYP son C17 del fenol y O3 del éster, sin embargo los funcionales M06 y ω B97XD coinciden en que se trata de C17 y C11 del fenol (figura 7.67), finalmente también se evaluaron los átomos más propensos para ataques por radicales libres donde los tres funcionales coinciden que se trata de los átomos C16 y C17 del fenol (figura 7.68).

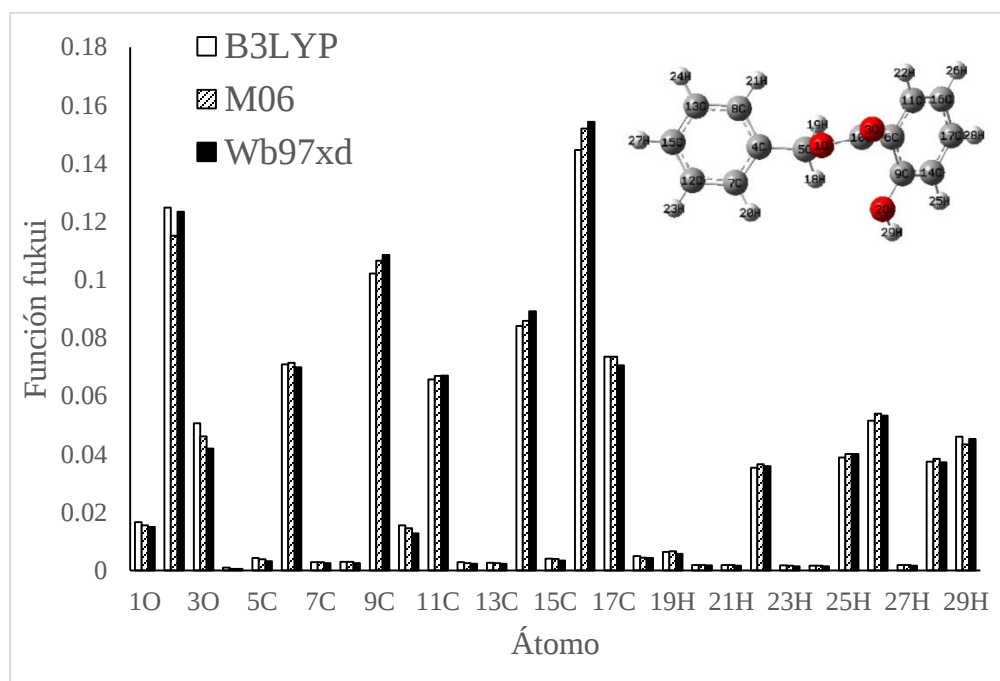


Figura 7.66 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula salicilato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

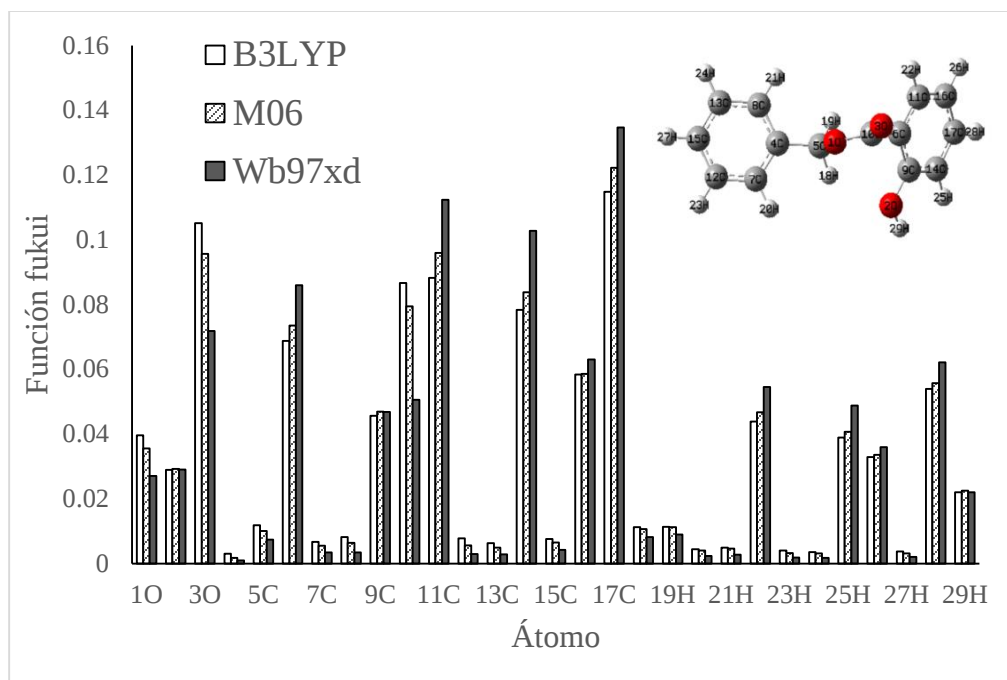


Figura 7.67 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula salicilato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

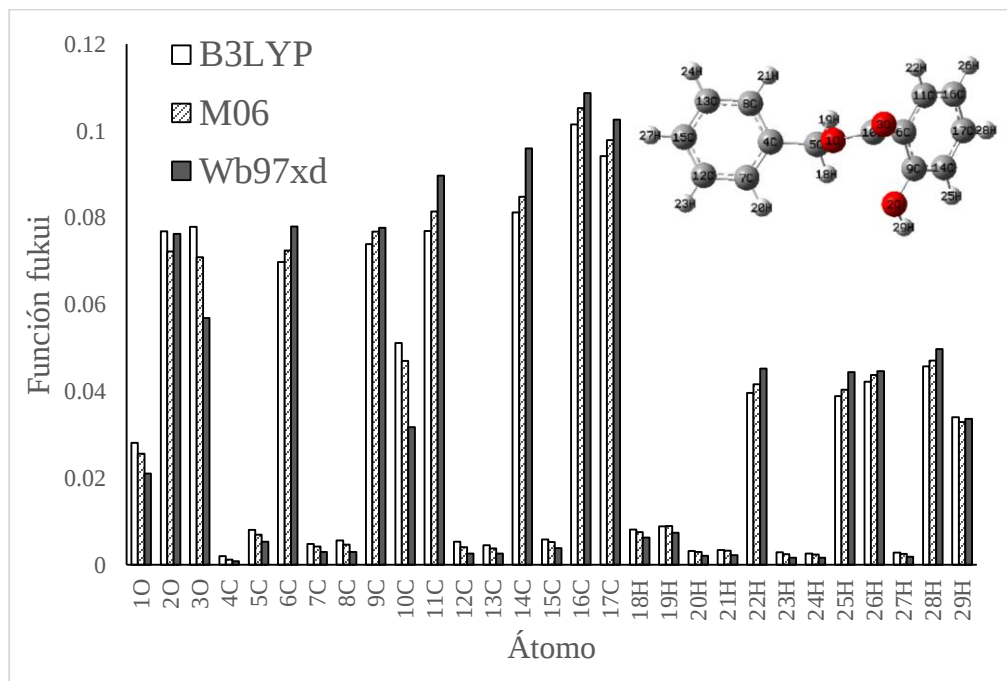


Figura 7.68 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula salicilato de bencilo en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

- **4-metoxifenil)metanol (Alcohol de anis)**

La molécula (4-metoxifenil)metanol (**19**) se optimizó en fase acuosa a diferentes niveles de teoría X/ 6-311++G(2d,2p), donde (X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD). En la figura 7.69 se muestra la estructura optimizada, los resultados que se obtuvieron para cada funcional no presentan diferencias significativas en distancias y ángulos.

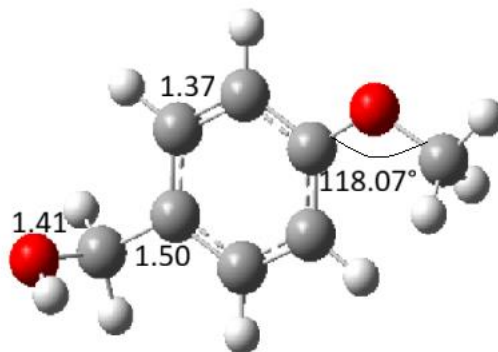


Figura 7.69 Estructura de (4-metoxifenil)metanol optimizada a un nivel de teoría ω B97XD/6-311G++(2d,2p).

(4-metoxifenil)metanol muestra los átomos más susceptibles para ataques electrofílicos para los cuatro funcionales (B3LYP, M06, M06L y ω B97XD) son O1 del éter y C3 que forma parte del anillo (figura 7.70), sin embargo, para los átomos más propensos a ataques nucleofílicos se muestran en la figura 7.71, cada funcional predice diferentes átomos, B3LYP señala al O2 del grupo hidroxilo e H12 que se encuentra unido C5, mientras que el funcional M06 indica que son los átomos C5 y C6 que forman parte del anillo, mientras que el funcional M06L indica que son C4 y C8 del anillo, del mismo modo ω B97XD señala a los átomos que forman parte del anillo los cuales son el C8 y C5, finalmente los átomos más propensos para ataques por radicales libres evaluado con los funcionales M06L y ω B97XD son C8 y C9 del anillo, mientras que con el funcional B3LYP los resultados exhiben a O2 del grupo hidroxilo y C3, mientras que M06 señala a C3 y C6 del anillo (figura 7.72).

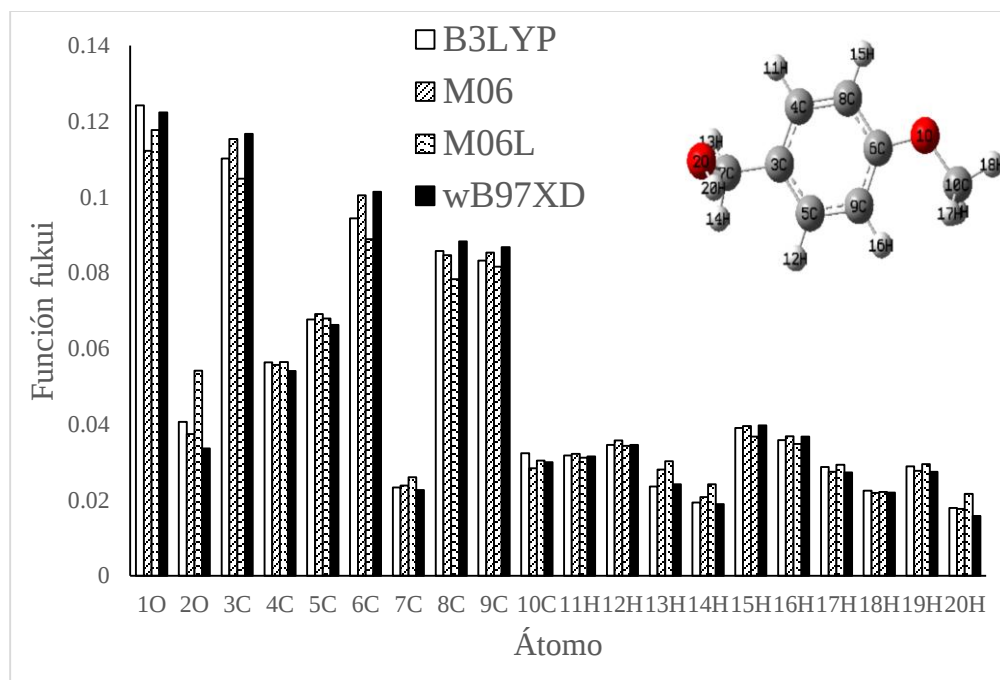


Figura 7.70 Valores para ataques electrofílicos de función Fukui condensada de la molécula (4-metoxiofenil)metanol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

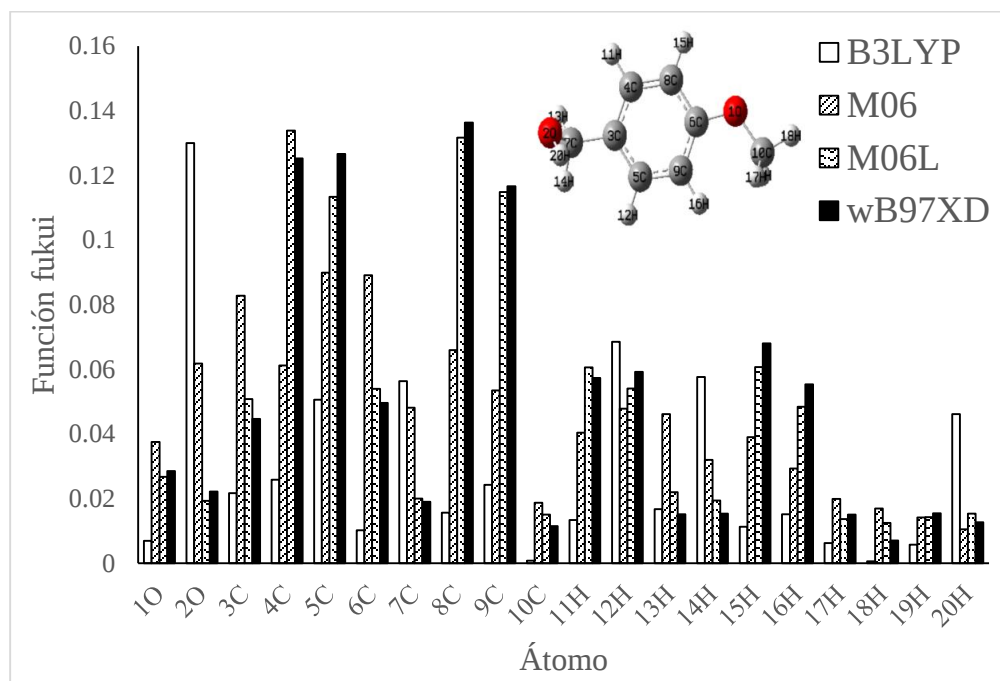


Figura 7.71 Valores para ataques nucleofílicos de función Fukui condensada de la molécula (4-metoxiofenil)metanol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD,M06,M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld

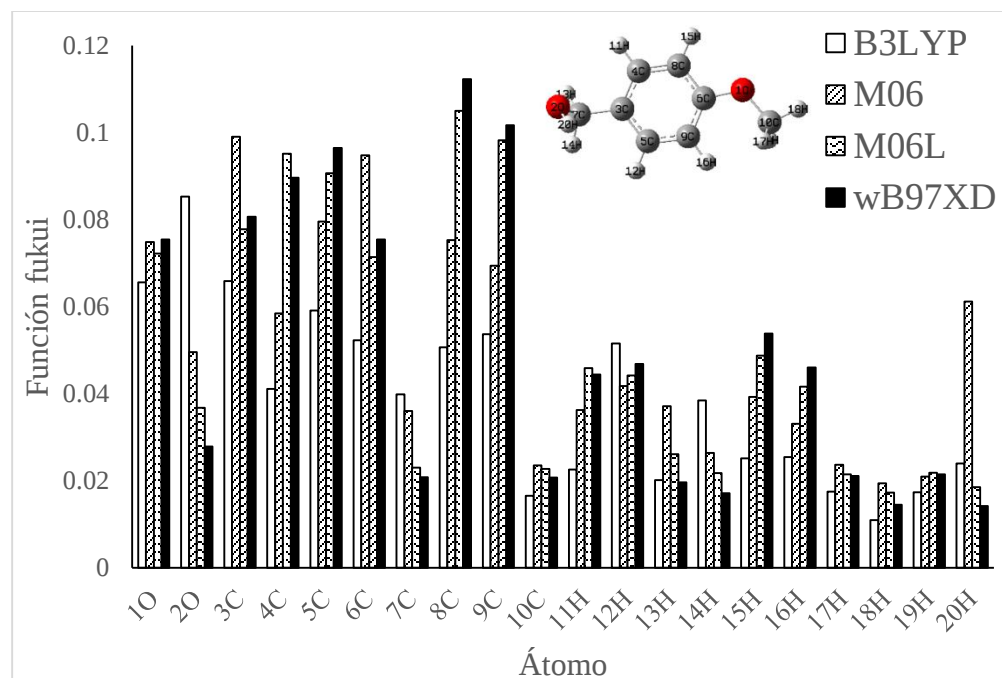


Figura 7.72 Valores para ataques de radicales libres de función Fukui condensada de la molécula (4-metoxifenil)metanol en el nivel teórico X/6-311++G(2d,2p) (donde X=B3LYP, ω B97XD, M06, M06L), usando el análisis poblacional de Hirshfeld.

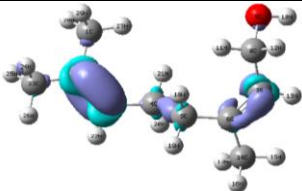
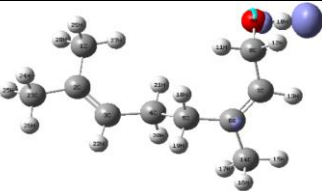
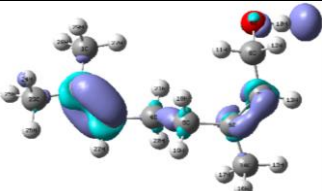
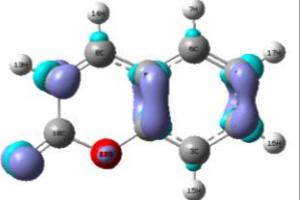
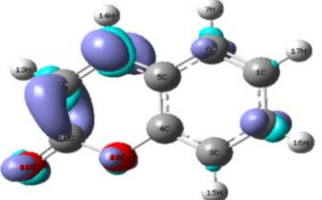
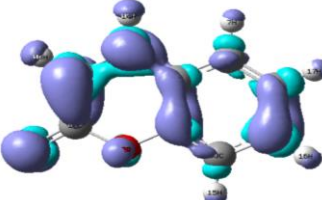
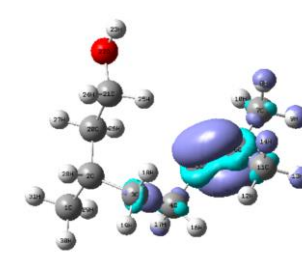
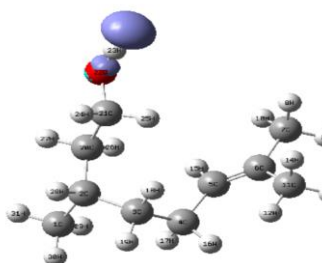
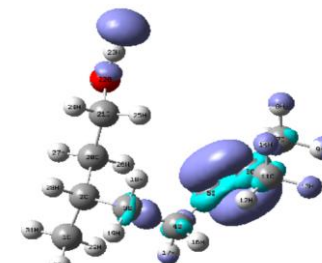
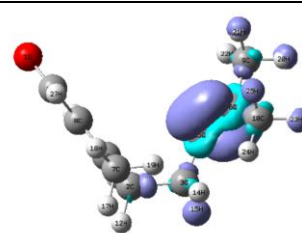
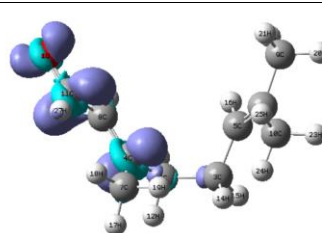
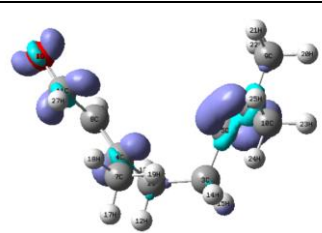
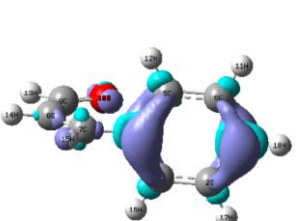
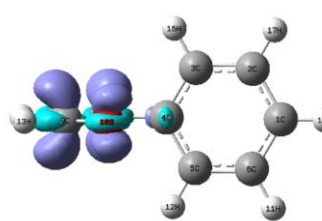
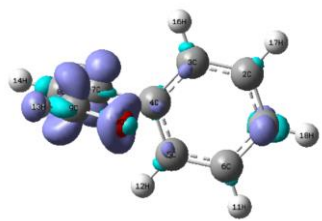
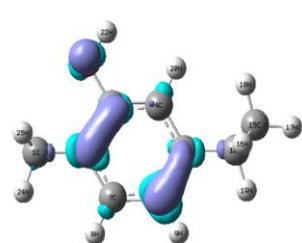
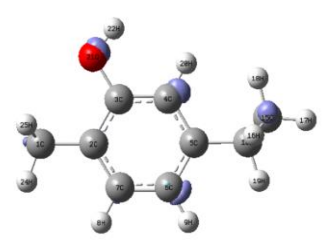
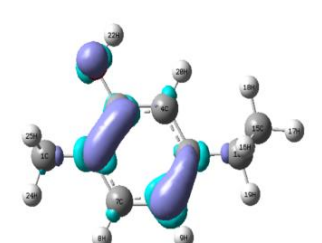
7.2.1 Descriptores locales de reactividad mediante diferencias de densidades.

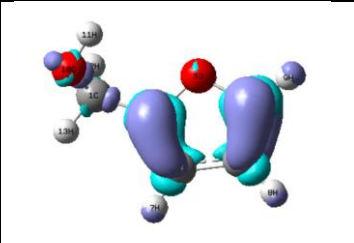
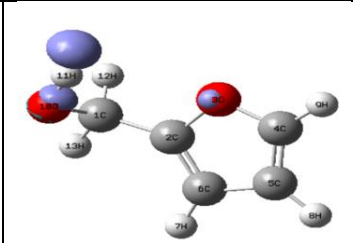
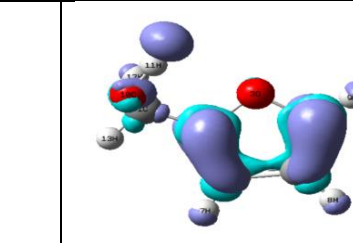
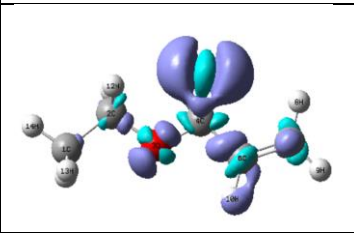
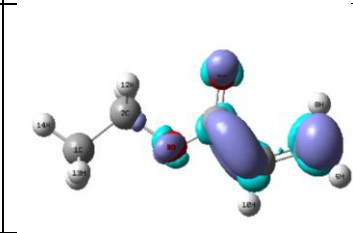
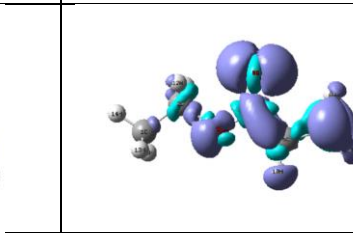
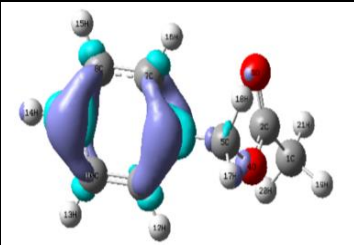
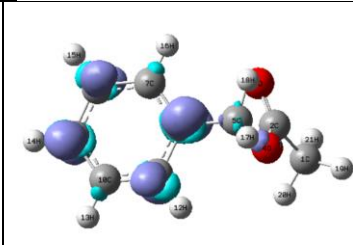
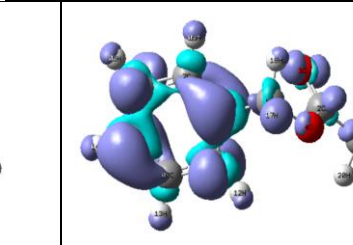
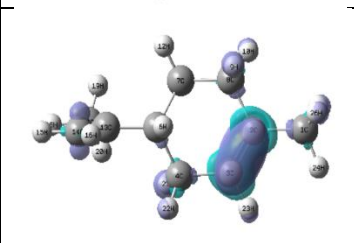
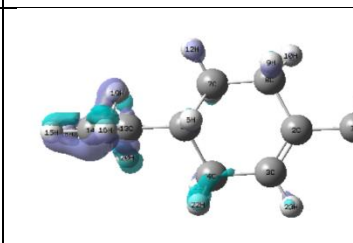
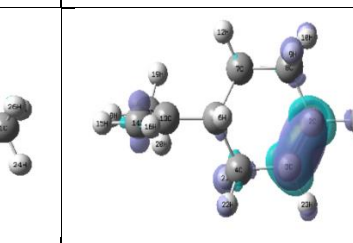
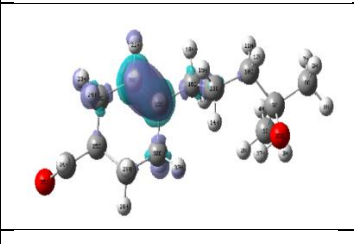
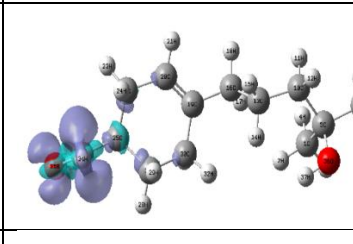
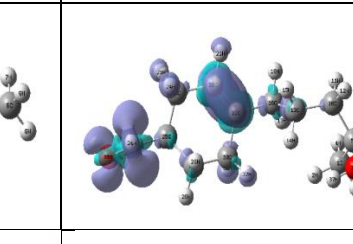
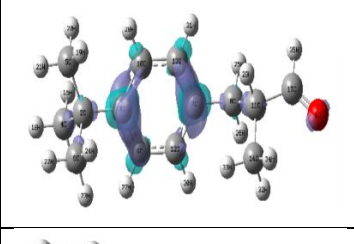
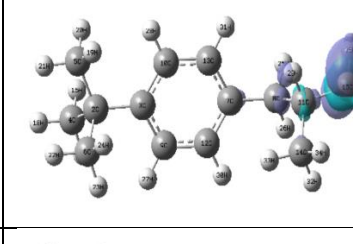
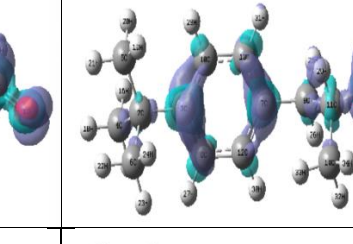
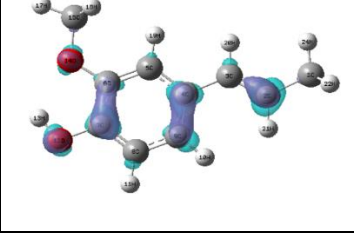
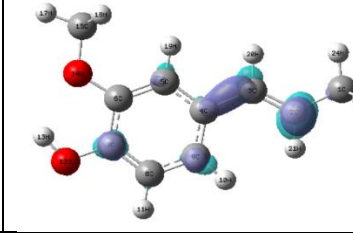
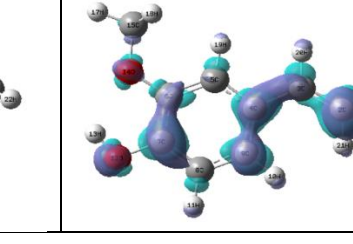
Además, con la finalidad de localizar zonas de reactividad de las moléculas se evalúa la función Fukui a través de diferencia de densidades, la tabla 7.2 ilustra los resultados de la función Fukui mediante diferencia de densidades de los alérgenos de fragancia que se encuentran con mayor frecuencia en productos de uso cotidiano, calculados a un nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p). La molécula geraniol (**2**) presenta los átomos más propensos para ataques electrofílicos en C2 y C3 del grupo alqueno, por otro lado, los sitios más susceptibles a ataques nucleofílicos son H17 y O9, también se evaluaron los sitios más propensos a ataques de radicales libres obteniendo como resultado los mismos átomos que para ataques electrofílicos. Cumarina (**3**) exhibe los átomos con mayor probabilidad hacia ataques electrofílicos en los átomos C1, C2, C4 y C5, por otro lado, para los ataques nucleofílicos se muestran C9 y C10 que corresponden al pirano, así mismo se evaluaron los ataques por radicales libres mostrando que los átomos más susceptibles a estos ataques son los carbonos que conforman el pirano. El citronelol (**4**) para ataques electrofílicos muestra los átomos más propensos en C5 y C6 del grupo alqueno, así mismo se evaluaron los sitios más propensos a ataques nucleofílicos donde se encuentra el grupo hidroxilo

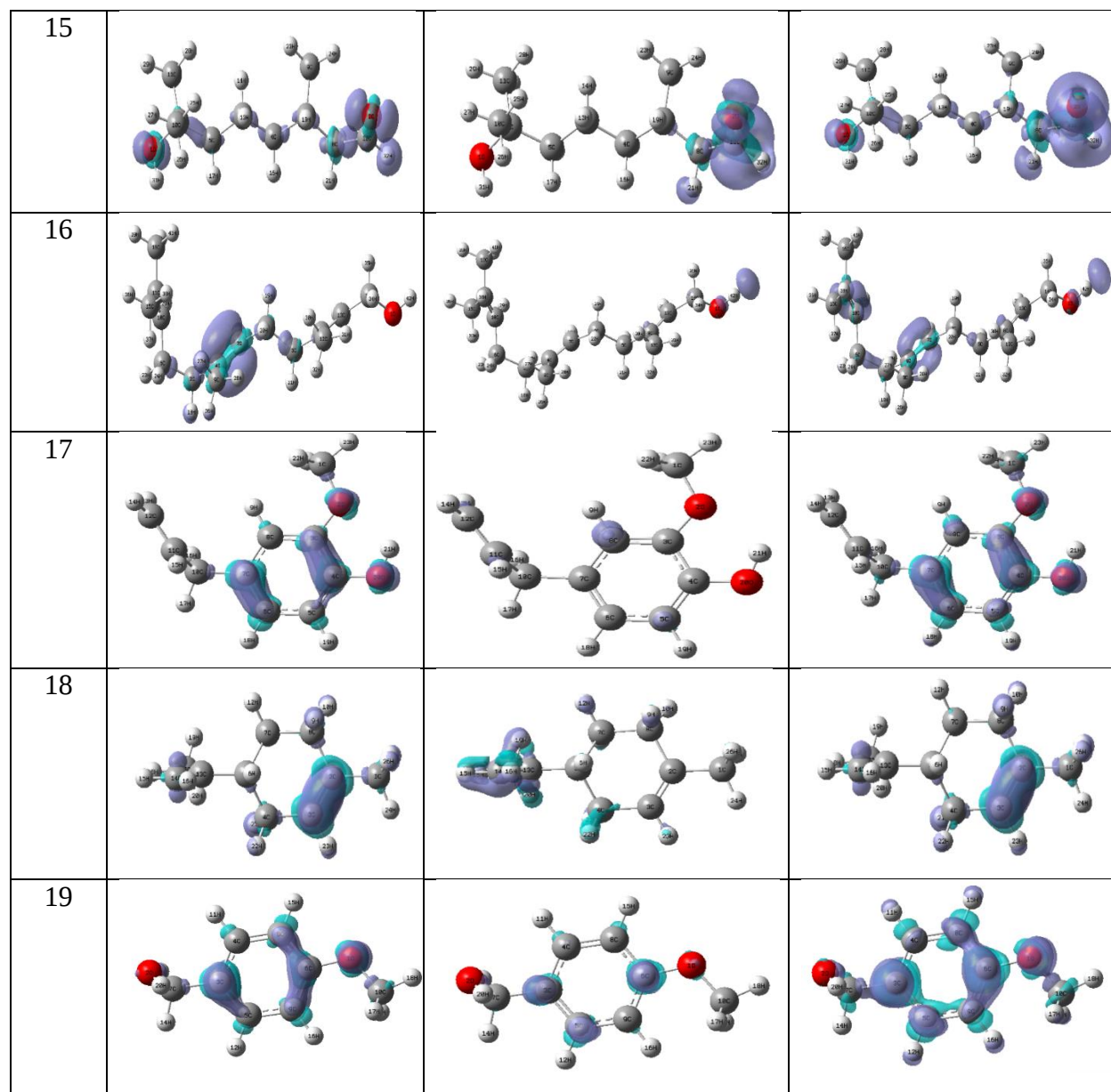
mientras para ataques por radicales libres se tienen los mismos sitios que corresponden a los ataques electrofílicos. También se evaluó la reactividad del citral **(5)** mostrando las zonas más susceptibles para ataques electrofílicos en los átomos C5 y C6 del alqueno, por otro lado, los sitios más reactivos para ataques nucleofílicos y de radicales libres corresponden a los átomos O1 y C11. Cinamaldehído **(6)** presenta los sitios más propensos para ataques electrofílicos en C1 y C4 que corresponden al anillo, los sitios más reactivos para ataques nucleofílicos son los átomos que forman el grupo aldehído, por último para ataques de radicales libres los sitios más reactivos son el oxígeno y carbono que corresponden al grupo aldehído, así como el 8C y 7C respectivamente. Para la molécula carvacrol **(7)** de acuerdo a los cálculos se predijeron como los átomos más susceptibles a ataques electrofílicos son C5 y C6, los más reactivos para ataques nucleofílicos son los átomos O21 y C6 respectivamente y finalmente para ataques de radicales libres se presentan los mismos sitios que corresponden a los ataques electrofílicos. La molécula alcohol furfurílico **(8)** tiene los átomos más propensos a ataques electrofílicos en los carbonos que forman al furano, por otro lado, los sitios más reactivos para ataques nucleofílicos son los del grupo hidroxilo, para ataques de radicales libres los sitios más reactivos son los mismos que los de ataques electrofílicos. El acrilato de etilo **(9)** muestra los ataques electrofílicos en C6 y C7 del alqueno, mientras que para, los sitios más reactivos para ataques nucleofílicos son los átomos C4 y C6, para ataques de radicales libres los sitios más reactivos corresponden a los átomos O5, C6 y C7. Acetato de bencilo **(10)** presenta ataques electrofílicos en los átomos C6 y C9, los sitios más reactivos para ataques nucleofílicos son los átomos C6, C8, C9 y C11 respectivamente, para ataques de radicales libres los sitios más reactivos corresponden al C6, C7, C9 y C11. Así mismo se evaluó la reactividad de la molécula limoneno **(11)** los sitios más susceptibles a ataques electrofílicos son C2 y C3 del anillo, los más susceptibles a sufrir ataques nucleofílicos son C14 del grupo alqueno e H15 unido a él, para radicales libres son los mismos sitios que para ataques electrofílicos. Liral **(12)** presenta los sitios más propensos para ataques electrofílicos a los átomos C19 y C20 del doble enlace que se encuentra en el anillo, las zonas más susceptibles para ataques nucleofílicos son el C33 y O35 del grupo carboxilo, los átomos más reactivos para ataques por radicales libres son los del grupo carboxilo. Lilial **(13)** exhibe las zonas más propensas para ataques electrofílicos en los átomos C3, C7, C9 y C13 que conforman el anillo, por otro lado, los sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos son C15 y O1 del grupo carboxilo, las zonas más propensas para ataques por radicales libres son los átomos que conforman el anillo y el grupo carboxilo. Isoeugenol **(14)** muestra los

sitios más propensos para ataques electrofílicos en los cuatro átomos que conforman el anillo los cuales son C4, C9, C6 y C7, las zonas más propensas para ataques nucleofílicos son el C2 y C3 del grupo alqueno, las zonas más propensas para ataques por radicales libres son el C3, C9 y C4 por otro lado otros átomos que también podrían ser susceptibles a estos ataques son los oxígenos el C2 y C7. Hidroxicitronelal (**15**) Hidroxicitronelal exhibe las zonas más susceptibles para ataques electrofílicos en los átomos que conforman el grupo carboxilo y O1 del hidroxilo, nótese que los átomos más propensos para los ataques nucleofílicos son los átomos que conforman el grupo carboxilo además el C8, H21 e H32, finalmente se analizaron las zonas más reactivas para ataques por radicales libres, donde se observa que los átomos más susceptibles para este tipo de ataques son el O2 y C12 del grupo carboxilo, así como C8 y los hidrógenos correspondientes a estos. La molécula farnesol (**16**) muestra las zonas de mayor reactividad hacia ataques electrofílicos en el grupo alqueno formado por el C4 y C7, los sitios activos para ataques nucleofílicos están en el grupo hidroxilo y para los ataques por radicales libres se encuentran sobre los grupos alquenos formados por el C4, C7, C9 y C10, así como el grupo hidroxilo. Eugenol (**17**) presenta los sitios más activos hacia los ataques electrofílicos en C4 y C3 que forman parte del anillo, en los ataques nucleofílicos se encuentran C8 y C5 del anillo, los ataques por radicales libres coinciden con los sitios en donde se lleva a cabo los ataques electrofílicos. Salicilato de bencilo (**18**) muestra los sitios más reactivos para ataques electrofílicos en el fenol mientras que los menos reactivos en el benceno, por otro lado también se evaluó los sitios más activos para ataques nucleofílicos cabe mencionar que la reactividad se muestra de manera similar que para ataques electrofílicos, exceptuando el oxígeno que conforma al grupo hidroxilo, unido al C9 del fenol, también se evaluaron los sitios más susceptibles para ataques por radicales libres y coinciden con los sitios para ataques electrofílicos. (4-metoxifenil)metanol (**19**) presenta los sitios activos para ataques electrofílicos en O1 del éter y los carbonos que forman el anillo, las zonas más reactivas para ataques nucleofílicos son C6, C5 y C3 del anillo, las zonas más susceptibles a sufrir ataques por radicales libres son la mayoría de los átomos que conforman a la molécula exceptuando algunos hidrógenos. Cabe mencionar que el mismo procedimiento mencionado anteriormente se siguió para los funcionales B3LYP, M06 y M06L los resultados se muestran en el anexo 6 en las tablas A6.1, A6.2. y A6.3 respectivamente, donde se puede observar que los resultados muestran similitud con lo descrito por el funcional ω B97XD.

Tabla 7.2 Sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos f(-), electrofílicos f(+) y de radicales libres f(0), de los AF evaluados a un nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).

Molécula	F(-)	F(+)	F(0)
2			
3			
4			
5			
6			
7			

8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			



7.3 Orbitales moleculares de frontera

El estudio de los orbitales moleculares de frontera constituye es importante en el análisis de la reactividad electrónica de las moléculas. A través de la evaluación de los niveles energéticos del HOMO y el LUMO, es posible obtener información clave sobre la estabilidad electrónica, la facilidad de transferencia de carga y la susceptibilidad de los compuestos a participar en procesos químicos relevantes.

En las figuras 7.73 y 7.74 se presentan los valores de energía de los orbitales HOMO y LUMO obtenidos para los alérgenos de fragancia mediante el funcional ω B97XD. Los orbitales moleculares de frontera resultan de especial relevancia en el estudio de la reactividad química, ya que determinan la capacidad de una molécula para donar (HOMO) o aceptar (LUMO) electrones, lo que a su vez influye en su comportamiento frente a procesos de oxidación y en su potencial alérgico. En particular, el análisis del gap energético (diferencia HOMO–LUMO) mostró que los valores que oscilaron entre aproximadamente 7.10 y 9.88 eV, en los dieciocho AF, evidenciando diferencias en la estabilidad electrónica de los compuestos estudiados. Aquellos alérgenos con brechas energéticas más pequeñas por debajo de 7.5 eV, como los compuestos eugenol (**17**), alcohol furfurílico (**8**) e isoeugenol (**14**), esto indica que las moléculas con una separación de energía más pequeña pueden reaccionar con mayor facilidad con el oxígeno del ambiente. Como resultado, tienden a oxidarse con mayor rapidez y formar compuestos más reactivos que pueden unirse a las proteínas de la piel, lo que finalmente provoca la respuesta alérgica o sensibilización. Por el contrario, los compuestos con gap más amplios como carvacrol (**7**) presentan una mayor estabilidad electrónica y menor probabilidad de oxidación espontánea, por lo que su potencial alérgico sería reducido. En términos comparativos, los funcionales B3LYP, M06 y M06L mostraron comportamientos distintos respecto a ω B97XD, B3LYP y M06L, como se muestra en el anexo en las figuras (A7.1 – A7.6) lo que indica que tienden a subestimar los valores del gap, lo que se traduce en una aparente mayor reactividad electrónica, mientras que M06 los sobreestima ligeramente, indicando sistemas más estables. En conjunto, los resultados obtenidos con ω B97XD se consideran más representativos, ya que incorporan correcciones por dispersión y ofrecen una descripción más precisa del equilibrio entre estabilidad y reactividad molecular. De esta forma, el análisis de los orbitales de frontera permite correlacionar las propiedades electrónicas con el comportamiento alérgico de las moléculas, aportando una base teórica sólida para la comprensión de su mecanismo de sensibilización.

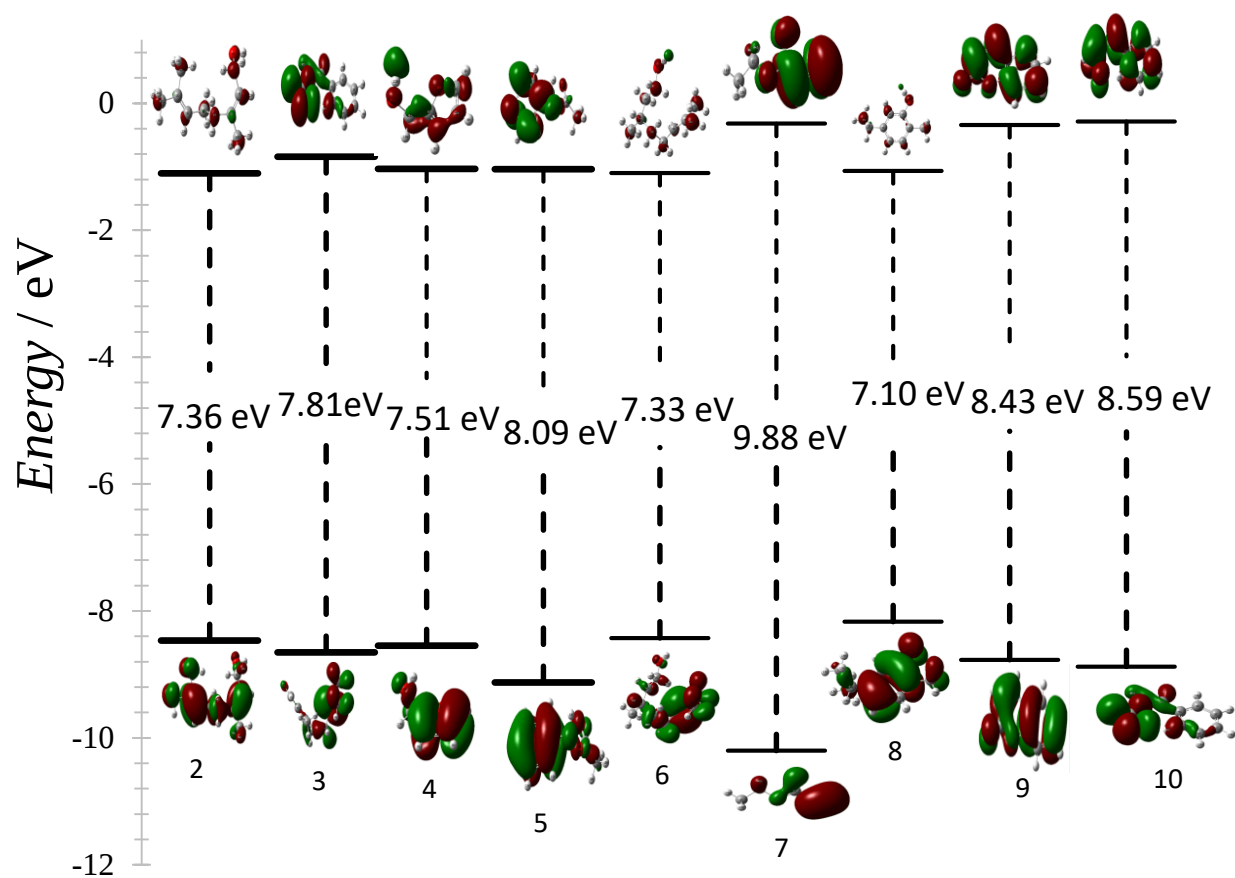


Figura 7.73 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).

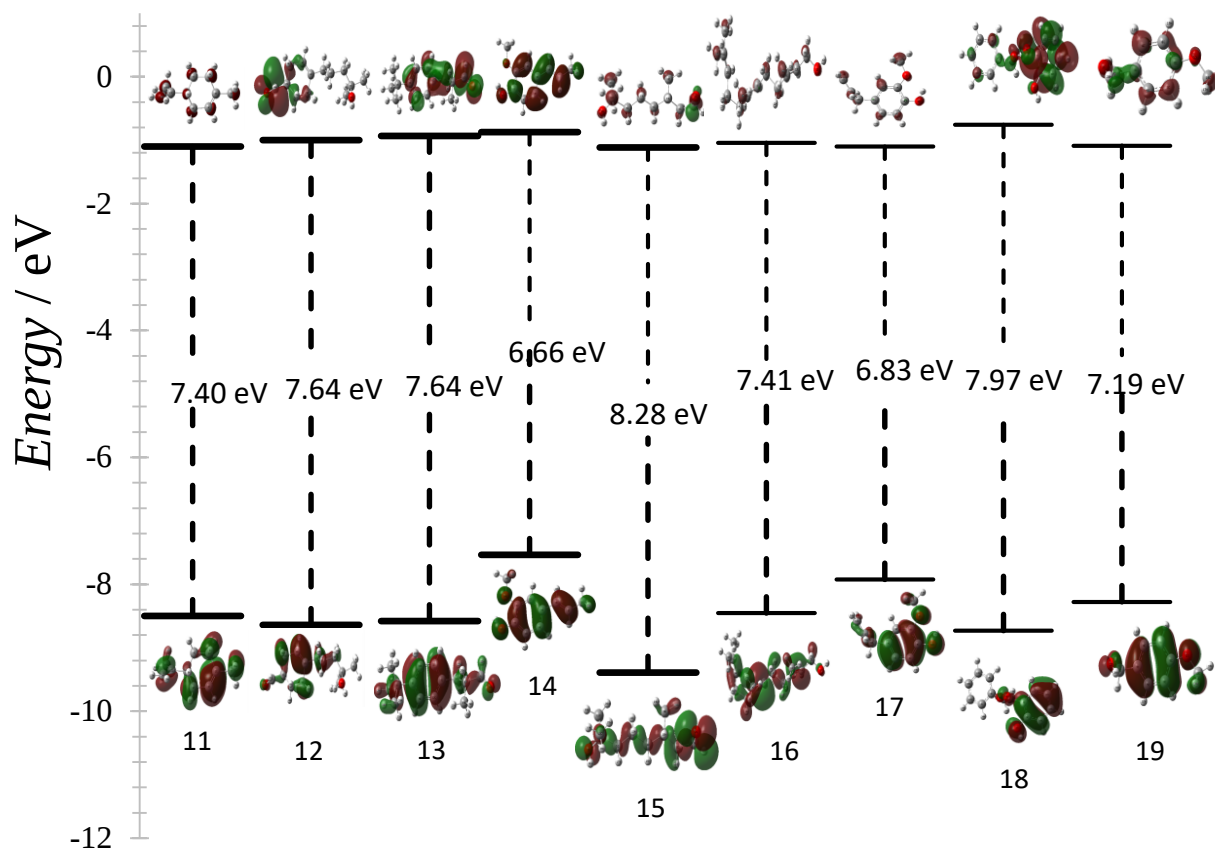


Figura 7.74 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a los orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).

7.4 Mapas de potencial electrostático

Los mapas de potencial electrostático molecular (MEP) son una herramienta para analizar la reactividad, distinguiendo regiones con distinta carga. Las áreas rojas corresponden a potencial negativo por exceso de electrones, y las azules, a potencial positivo por deficiencia de estos. La tabla 7.3 muestra los MEP de los alérgenos de fragancia (**2-19**), donde observamos que geraniol muestra los valores potenciales más altos en los átomos H10 e H12 en comparación con el resto de los átomos que integran la molécula por tanto presentan una menor densidad electrónica, por otro lado, el que presentan una mayor densidad electrónica es el oxígeno del grupo hidroxilo.

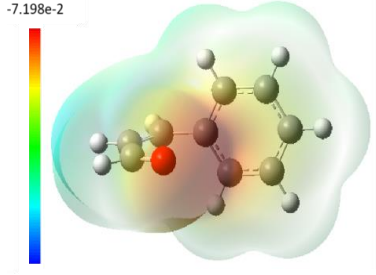
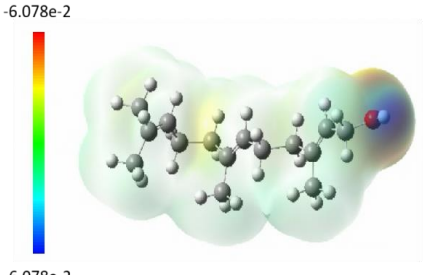
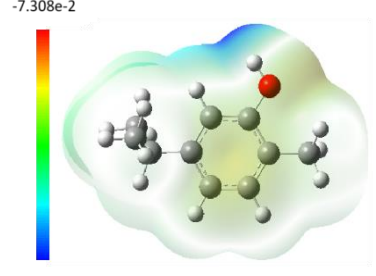
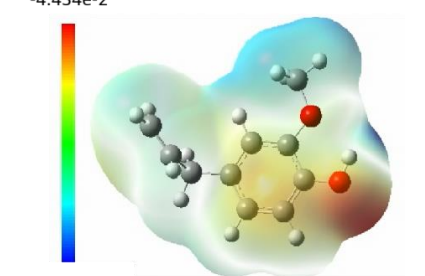
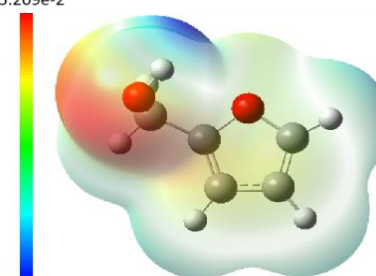
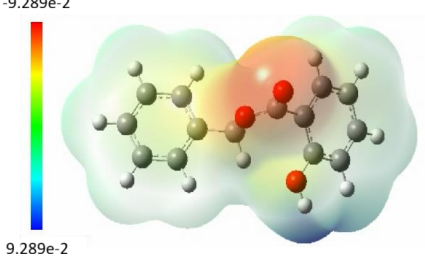
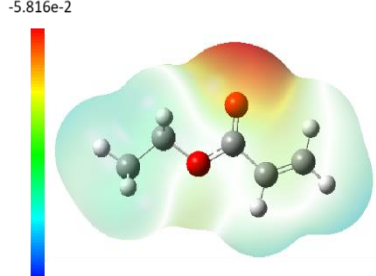
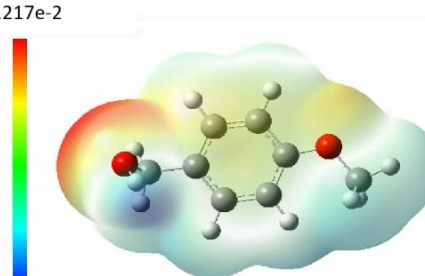
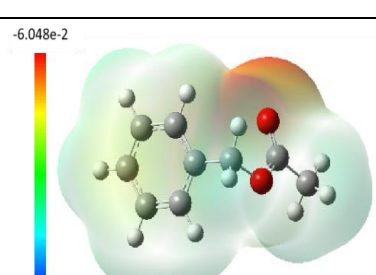
Cumarina exhibe los valores de potencial más alto en los átomos H14 e H17 presentando una menor densidad, mientras que donde se tiene la mayor densidad electrónica se encuentra el oxígeno que forma el éster. Citronelol presenta su valor de potencial electrostático más elevado en el H23

del grupo hidroxilo, indicando una región de carga positiva, mientras que el O22 corresponde al área de potencial más negativo. Citral muestra los valores más bajos de potencial en el grupo aldehído y los valores de potencial positivo en el resto de la molécula. Cinamaldehído muestra el H14 como la región de menor potencial electrostático, mientras que el anillo aromático muestra los valores más bajos de potencial. El análisis de carvacrol revela que el átomo H22 se identifica como la zona más deficitaria de electrones, a diferencia del anillo aromático que constituye el área de mayor abundancia electrónica. Alcohol furfurílico presenta la menor densidad electrónica en el H11 y menormente en H9, por otro lado, la mayor densidad electrónica se muestra en O10 que corresponde al grupo hidroxilo. El acrilato de etilo presenta sus regiones de menor potencial electrostático en los átomos C1 y C2, mientras que el O5 del grupo éster exhibe los valores más bajos de potencial. Acetato de bencilo exhibe una mayor densidad electrónica en el O3 que conforma el grupo éster y ligeramente se puede apreciar una menor densidad electrónica en el resto de la molécula. El limoneno muestra su mayor reactividad electrónica en el doble enlace del anillo y el H10, zonas con abundancia de electrones, mientras que el resto de la estructura molecular presenta una distribución de carga predominantemente opuesta. Lyrál exhibe los valores de potencial más alto en H31 en comparación con el resto de la molécula por lo tanto presenta un potencial más bajo en el grupo carboxilo. Lilial exhibe los valores de potencial más alto en los hidrógenos superiores, por el contrario, los valores de menor potencial se encuentran en el resto de la molécula resaltando el grupo carboxilo. El isoeugenol presenta sus valores de potencial más elevados en los hidrógenos y el grupo metilo de la región superior, mientras que las zonas de menor potencial se localizan en el anillo aromático, el grupo carboxilo y el alqueno. En el farnesol, el oxígeno muestra el potencial más bajo en comparación con los demás átomos, siendo el H42 del grupo hidroxilo el que presenta el valor más elevado. Eugenol exhibe los valores más altos de potencial en la mayor parte de la molécula especialmente en el metilo que la conforma, por el contrario, el menor valor de potencial se encuentra en el grupo hidroxilo y el anillo aromático. La distribución de potencial en el salicilato de bencilo muestra que el grupo carboxilo constituye la zona de menor potencial, al contrario de los hidrógenos superiores, donde destaca el 20H del grupo hidroxilo con el valor máximo. Por ultimo (4-metoxifenil)metanol exhibe los valores negativos en los oxígenos del grupo hidroxilo y del éter, así como en el anillo en comparación con el resto de la molécula mientras que presenta un mayor potencial en el 20H y 14H. En el anexo 8 en las tablas

A8.1, A8.2 y A8.3 se muestran los resultados con los funcionales B3LYP, M06 y M06L donde se observa consistencia con los resultados obtenidos con el funcional ω B97XD.

Tabla 7.3 Mapa de potencial electrostático de los alérgenos de fragancia a un nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p).

Molécula	Mapa de potencial electrostático	Molécula	Mapa de potencial electrostático
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	

6	 -7.198e-2 7.198e-2	16	 -6.078e-2 6.078e-2
7	 -7.308e-2 7.308e-2	17	 -4.434e-2 4.434e-2
8	 -5.209e-2 5.209e-2	18	 -9.289e-2 9.289e-2
9	 -5.816e-2 5.816e-2	19	 -5.217e-2 5.217e-2
10	 -6.048e-2 6.048e-2		

CAPÍTULO 8: Conclusiones generales

En este trabajo se realizó un estudio computacional de 50 moléculas identificadas como alérgenos de fragancia, presentes en productos de uso cotidiano como detergentes, cosméticos, perfumes, juguetes, entre otros. El análisis *in silico* de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas (ADMET) de los cincuenta alérgenos de fragancia permitió evaluar su posible implicación en procesos de sensibilización. Los resultados indican que todas las moléculas cumplen con la regla de Lipinski, lo que sugiere una adecuada permeabilidad y absorción a nivel biológico, características que podrían facilitar su paso a través de las barreras epiteliales y su posterior interacción con dianas biológicas del organismo.

En cuanto a la absorción y distribución, la mayoría de los compuestos presentó alta permeabilidad y valores de volumen de distribución superiores a 1.0 L/Kg, lo que sugiere su potencial para acumularse en tejidos y, en consecuencia, la posibilidad de generar efectos sistémicos. El análisis metabólico evidenció que más del 50% de los alérgenos actúan como sustratos de enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2C19 y CYP2C9, lo que respalda la hipótesis de que la biotransformación en metabolitos reactivos puede contribuir al desarrollo de respuestas inmunológicas adversas. Por otro lado, los resultados de excreción mostraron una amplia variabilidad en los tiempos de eliminación, lo que indica que ciertas moléculas pueden persistir en el organismo y, por tanto, aumentar su probabilidad de interacción con el sistema inmunológico.

Desde el punto de vista toxicológico, aunque la mayoría de los compuestos mostró baja mutagenicidad y carcinogenicidad, se identificó un alto porcentaje con potencial de causar irritación ocular y, en menor medida, toxicidad respiratoria, estos resultados obtenidos demuestran que los alérgenos de fragancia presentan propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que favorecen su absorción y distribución sistémica, así como su transformación metabólica en compuestos potencialmente sensibilizantes. No obstante, aunque estos hallazgos aportan información relevante sobre su comportamiento biológico, no son suficientes por sí solos para explicar el mecanismo molecular de sensibilización. Por ello, se resalta la necesidad de continuar con estudios de acoplamiento molecular y dinámica molecular, que permitan caracterizar las interacciones específicas entre estos alérgenos y los receptores olfativos humanos, con el fin de

comprender de manera más profunda su papel en el desencadenamiento de la sensibilización química múltiple (SQM).

El estudio de docking permitió confirmar que, aunque todos los AF evaluados fueron capaces de acoplarse espontáneamente al receptor OR5AN1, solo siete de ellos interaccionaron dentro de su bolsillo catalítico, lo que indica que la mayoría no posee la capacidad de activar este receptor. Entre los compuestos con mayor afinidad destacó lyral, con la energía de unión más negativa ($\Delta G = -8.73$ kcal/mol) y con interacciones específicas con residuos clave como LEU13, LYS43 y TYR116. Sin embargo, los resultados de dinámica molecular revelaron que lyral no mantiene una unión estable a lo largo del tiempo, lo que descarta su capacidad real de activación de OR5AN1.

En contraste, el receptor OR1A1 mostró una mejor interacción con AF, dado que cuarenta y siete de los cincuenta compuestos lograron un acoplamiento favorable dentro del sitio activo. Farnesol presentó la afinidad más alta ($\Delta G = -7.71$ kcal/mol), seguido de otros compuestos que interactuaron consistentemente con residuos clave como TYR258, ILE105, VAL254, VAL203 y PHE206. Las simulaciones de dinámica molecular confirmaron la activación de OR1A1 por ligantes como linalol, geraniol y las especies oxidadas del linalol, ya que todos mostraron complejos estables con fluctuaciones inferiores a 2 Å durante 100 ns. Estos resultados son particularmente relevantes debido a que las especies oxidadas de linalol son reconocidas clínicamente como alérgenos más potentes.

El análisis de homología permitió identificar que OR5AN1 comparte un 100% de similitud de secuencia con la cadena R de la enzima glutatión S-transferasa, proteína clave en la detoxificación celular. Sin embargo, ninguno de los AF evaluados logró acoplarse al sitio catalítico de esta enzima, descartando su participación directa mediante un mecanismo de reactividad cruzada estructural. Por su parte, OR1A1 presentó homología significativa con los receptores olfativos OR52C y OR51E, así como una similitud del 24.32% con el receptor de histamina H2. El docking con H2 reveló que cuarenta y un AF sí pueden unirse a su bolsillo catalítico, destacando geraniol como el ligando con mayor afinidad ($\Delta G = -6.68$ kcal/mol).

Las simulaciones de dinámica molecular en OR5AN1 mostraron que los compuestos linalol, citronelol y lyral, a pesar de su afinidad predicha por el docking, no mantienen estabilidad en el

sitio catalítico, desplazándose fuera del bolsillo y demostrando que no activan este receptor. Esto sugiere una selectividad funcional marcada entre OR1A1 y OR5AN1 frente a los AF estudiados.

En conjunto, los resultados indican que el receptor OR1A1 posee una mayor susceptibilidad a ser activado por alérgenos de fragancia, especialmente por aquellos derivados de linalol y otros monoterpenos comúnmente empleados en productos de uso cotidiano. Así mismo, los datos sugieren que especies oxidadas del linalol presentan un potencial sensibilizante superior debido a su mayor estabilidad y fuerte interacción con OR1A1. Por el contrario, OR5AN1 no muestra afinidades teóricas para la mayoría de los compuestos evaluados. El análisis integrado de acoplamiento molecular, homología estructural y dinámica molecular permite concluir que la activación específica de OR1A1 por diversos AF podría constituir un mecanismo molecular relevante en la sensibilización a fragancias y en el desarrollo de condiciones como la Sensibilidad Química Múltiple (SQM).

Finalmente, el análisis de la reactividad química de estos compuestos se llevó a cabo mediante el cálculo de la función Fukui condensada usando el análisis poblacional de Hirshfeld y la función Fukui mediante diferencias electrónicas, técnicas que permitieron determinar la reactividad de cada alérgeno a través de la distribución de electrones en las moléculas y la evaluación de las regiones más susceptibles a sufrir ataques nucleofílicos y electrofílicos, del mismo modo se complementó el estudio a través de un análisis de mapeo de potencial electrostático y los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) los cuales proporcionan información sobre las zonas de mayor densidad electrónica con potencial para interactuar con los receptores olfativos y otros posibles sitios de unión en el organismo.

Capítulo 9 Perspectivas

La realización de este trabajo permitió tener una visión general de la relación que presentan moléculas odorantes como alérgenos de fragancia con la sensibilidad química múltiple, a partir de la relación de los receptores olfativos y el concepto de homología. A partir de los nuevos conocimientos adquiridos sobre este tema surgen ideas sobre estudios futuros que permitan complementar esta investigación desarrollando:

- Dinámica molecular de otros alérgenos de fragancia con el receptor histamina H2, con la finalidad de analizar la estabilidad de los complejos y las interacciones ligando-receptor.
- Realizar cálculos de dinámica molecular reactiva y posibles transformaciones estructurales de los alérgenos bajo condiciones fisiológicas.
- Identificar alérgenos de fragancia que no se encuentran etiquetados, pero se encuentran en los productos aromáticos y realizar estudios de reactividad y toxicidad para la posible anulación de su uso en productos de uso cotidiano.
- Ampliar el estudio de docking con otros receptores olfativos y receptores homólogos con los alérgenos de fragancia, con el objetivo de encontrar nuevas interacciones relevantes y fortalecer la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la respuesta alérgica.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. M. et al. Zubeldia, *El Libro De Las Enfermedades Alergicas*, vol. 2. 2021.
- [2] Ccoo, “Guía Básica sobre las Alergias de Origen Laboral,” *Guía Básica sobre las Alergias Orig. Labor.*, p. 98, 2011, [Online]. Available: <http://tusaludnoestaennomina.com/wp-content/uploads/2014/06/Guía-básica-sobre-las-alergias-de-origen-laboral.pdf>
- [3] S. Nora *et al.*, “Prevalencia de sensibilización a hongos en pacientes con alergia respiratoria,” 2016.
- [4] L. M. Terán, M. Margarete, and D. Leonor, “Alergia, pólenes y medio ambiente,” vol. 145, no. 3, pp. 215–222, 2009.
- [5] O. M. de Salud, “Día Mundial de la Alergia.” [Online]. Available: <https://www.gob.mx/insabi/articulos/dia-mundial-de-la-alergia-8-de-julio?idiom=es>
- [6] M. Á. D. M. Soto, “Reacciones alérgicas,” vol. 5412, no. January 2018, 2013, doi: 10.1016/S0304-5412(13)70527-4.
- [7] J. B. Escudero, A. P. Martín, and E. Reyes, “Respuestas inmunes asociadas a patología . Alergia,” vol. 5412, no. January, 2018, doi: 10.1016/S0304-5412(09)70599-2.
- [8] E. De Salud, “Rinitis alérgica,” vol. 22, pp. 38–42, 2008.
- [9] M. L. Casas, Á. Esteban, M. González-Muñoz, M. Labrador-Horrillo, M. Pascal, and A. Teniente-Serra, “Proyecto VALIDA: Validation of ALlergy In vitro Diagnostics Assays (Herramientas y recomendaciones para la valoración de las pruebas in vitro en el diagnóstico de la alergia),” *Adv. Lab. Med.*, vol. 1, no. 4, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1515/almed-2020-0022.
- [10] R. Borra and T. Kalapura, “Hypersensitivity reaction,” *Consultant*, vol. 53, no. 1, pp. 25–26, 2013.
- [11] G. P.G.H and M. R. C. . M.B., *CLINICAL ASPECTS OF IMMUNOLOGY*. 2015.
- [12] L. M. González Ortíz, “Alergias y el sistema inmune: una revisión desde el aula,” *Rev. Fac. Ciencias la Salud UDES*, vol. 1, no. 1, p. 43, 2014, doi: 10.20320/rfcsudes.v1i1.200.
- [13] A. Quezada, “Reacciones de hipersensibilidad,” *Rev. Chil. Pediatr.*, vol. 52, no. 6, pp. 524–529, 1981, doi: 10.34896/rsi.2023.52.19.001.
- [14] A. Godoy P and C. Dörner SM, “Hipersensibilidad en equinos: mecanismos inmunológicos de cuadros clínicos prevalentes,” *Av. en Ciencias Vet.*, vol. 29, no. 1, p. ág. 1-13, 2014, doi: 10.5354/0719-5273.2014.32403.
- [15] P. Díaz Amor, “Cambio de nomenclatura en enfermedades alérgicas y de hipersensibilidad: Cambia todo cambia,” *Rev. Chil. enfermedades Respir.*, vol. 39, no. 4, pp. 276–278, 2023, doi: 10.4067/s0717-73482023000400276.
- [16] L. L. Pardini, “CAPÍTULO 9 Síndromes de reactividad alterada : Hipersensibilidad,” pp. 75–81.
- [17] C. J. Cardona Villa, Ricardo; Yepes Nuñez, Juan José; Salgado Vélez, Heli; Montoya and ., “Aspectos básicos de las reacciones de hipersensibilidad y la alergia,” *Acad. Accel. world’s Res.*, no. November 2010, p. 27, 2009, [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/305730672%0Ahttps://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/47674125/Aspectos_basicos_de_las_reacciones_de_hipersensibilidad_y_la_alergia._Libro_Alergia_Editorial_Panamericana-with-cover-page.pdf?Expires=1623035850&Signature
- [18] I. J. M. Cedeño and C. Alcívar, “Mecanismo de Hipersensibilidad, diagnóstico y

- tratamiento de la Anafilaxia Inmunológica: Revisión Bibliográfica,” pp. 1–69, 2023.
- [19] K. Kennedy, “IMMUNOLOGÍA PARA ANESTESIOLOGOS Part 2 – Reacciones de Hipersensibilidad,” pp. 1–6, 2016.
 - [20] D. Barber *et al.*, “Quantification of indoor allergens: Its importance in the prevention, diagnosis and treatment of allergic diseases,” *Rev. Esp. Alergol. e Inmunol. Clin.*, vol. 5, no. 3, 1990.
 - [21] R. V. Villarreal-González *et al.*, “Drug allergy: Fundamental aspects in diagnosis and treatment. Group report of The Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia,” *Rev. Alerg. Mex.*, vol. 69, no. 4, pp. 195–213, 2022, doi: 10.29262/ram.v69i4.1181.
 - [22] E. Valovirta, “LIBRO de EFA sobre Alergias Respiratorias”, [Online]. Available: www.jeangilder.it
 - [23] M. Rodríguez Mosquera, “Rinitis alérgica,” 2000.
 - [24] A. Mariño, “Signos y síntomas de Psicosis incipiente RINITIS ALERGICA,” *Femeba*, pp. 1–9, 2020.
 - [25] J. A. Sacre Hazouri, “Rinitis alérgica. Enfermedades coexistentes y complicaciones. Revisión y análisis,” no. September, 2015.
 - [26] A. Zozaya García, J. G. Huerta López, G. T. López Pérez, and L. Benítez García, “Rinitis alérgica: tiempo de mejoría de síntomas con inmunoterapia en pacientes mexicanos y revisión de la literatura,” *ResearchGate*, no. April 2019, 2020.
 - [27] L. S. Celis, M. J. Moral, and M. G. Melcón, “Rinitis alérgica,” pp. 1–15.
 - [28] A. Beato Martínez, S. Ayala Mejías, C. Molina Quirós, M. Colmenero Ruiz, and R. Sanz Fernández, “Sublingual immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. Review of 30 cases,” *Acta Otorrinolaringol. Esp.*, vol. 56, no. 3, pp. 112–115, 2005, doi: 10.1016/s0001-6519(05)78583-6.
 - [29] B. J. Maldonado Armijos *et al.*, *Otorrinolaringología General Vol. 5*. 2023. doi: 10.56470/978-9942-650-58-0.
 - [30] D. A. Aguilar, S. E. Parra, E. M. Serrano, and M. I. G. Rojo, “Linfocitos Th1 y Th2 en rinitis alérgica perenne,” vol. 53, no. 3, pp. 85–88, 2006.
 - [31] H. Ariza and G. Ariza, “Evaluación clínica del tratamiento de la rinitis alérgica perenne con spray nasal de Fluticasona y Azelastina. / Clinical evaluation of perennial allergic rhinitis treatment with Fluticasone and Azelastine nasal spray,” *ACTA Otorrinolaringol. CIRUGÍA CABEZA Y CUELLO*, vol. 46, no. 4, pp. 294–300, Jun. 2019, doi: 10.37076/acorl.v46i4.436.
 - [32] C. Rondón Málaga, E. Pág, E. Mansilla Ciudad de Buenos Aires, A. Pág, and A. Fioretti, “La rinitis alérgica local es una entidad prevalente inducida por alérgenos inhalados estacionales y perennes Revisión sobre la etiología, el diagnóstico y la terapia de la rinosinusitis crónica Tinnitus, hiperacusia y trastornos del sueño,” vol. 1, p. 3, [Online]. Available: www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/128889
 - [33] M. Zimerman Verdejo, E. Alday Figueroa, and P. Ojeda Fernández, “Importancia de la patología laboral sensibilizante , respiratoria y dermatológica en el mundo laboral Importance of the sensitizing respiratory and dermatologic diseases in the occupational setting,” *Mafre Med.*, vol. 13, no. 4, pp. 7–20, 2002.
 - [34] L. Maci, M. Tavolaro, L. Maci, and M. Tavolaro, “LA RINITIS ” OCUPACIONAL ” EN LA AGRICULTURA,” 2020.
 - [35] M. P. Fasciglione and C. E. Castañeiras, “The educational component in an integrated approach to bronchial asthma,” *J. Bras. Pneumol.*, vol. 36, no. 2, pp. 252–259, 2010, doi:

- 10.1590/s1806-37132010000200015.
- [36] T. De La Vega, V. Pérez, L. Castillo, and D. Fabré, “Necesidades de aprendizaje sobre el asma bronquial de los especialistas de medicina general integral,” *Rev. Cuba. Educ. Medica Super.*, vol. 29, no. 4, pp. 706–717, 2015, [Online]. Available: <http://scielo.sld.cu/pdf/ems/v29n4/ems05415.pdf>
 - [37] M. E. P. Herrera and A. J. Q. Caballero, “Caracterización del asma bronquial en un área de salud,” *Rev. Cuba. Med. Gen. Integr.*, vol. 16, no. 4, pp. 356–359, 2000.
 - [38] S. H. Hernández García, M. Á. Rodríguez Arencibia, M. T. Machín López-Portilla, A. García Martínez, and I. Prat Ribet, “Tratamiento del asma bronquial en niños según la medicina Bioenergética y Natural,” *Rev. Ciencias Médicas Pinar del Río*, vol. 19, no. 2, pp. 374–394, 2015.
 - [39] K. F. Cotrina, M. F. Piedra, D. Chang Dávila, M. Vega Vidal, and J. Osada Liy, “Control de asma bronquial en niños y adolescentes atendidos en establecimientos de salud de Chiclayo,” *Rev. Cubana Pediatr.*, vol. 92, no. 2, p., 2020, [Online]. Available: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000200007&lang=pt
 - [40] G. Maureen Rossel and Q. Magdalena Araya, “Food allergy in childhood,” *Rev. Medica Clin. Las Condes*, vol. 22, no. 2, pp. 184–189, 2011, doi: 10.1016/S0716-8640(11)70411-4.
 - [41] S. De La Cruz, I. González, T. García, and R. Martín, “Food allergies: The importance of food allergen management,” *Nutr. Clin. y Diet. Hosp.*, vol. 38, no. 1, pp. 142–148, 2018, doi: 10.12873/381RMartin.
 - [42] M. M. Urrea Tobarra and G. Blázquez Abellán, “Alergias alimentarias: revisión de la legislación correspondiente a la gestión y al etiquetado de alérgenos,” *Ars Pharm.*, vol. 64, no. 3, pp. 292–309, 2023, doi: 10.30827/ars.v64i3.27625.
 - [43] D. Aguilar-Jasso, F. Valdez-López, J. G. Valle-Leal, J. Aguilar-Jasso, J. C. Del Hierro-Yepo, and N. Lizola-Arvizu, “Clinical profile of pediatric patients diagnosed with food allergy in Northwestern Mexico,” *Rev. Alerg. Mex.*, vol. 65, no. 3, pp. 153–161, 2018, doi: 10.29262/ram.v65i3.355.
 - [44] V. Cardona, M. Guilarte, and O. Luengo, “Alergia a alimentos,” *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 126, no. 11, pp. 424–430, 2006, doi: 10.1157/13086131.
 - [45] D. Antolín-Amérigo, M. Rodríguez-Rodríguez, J. Barbarroja-Escudero, and M. J. Sánchez-González, “Reacciones alérgicas a alimentos,” *Med.*, vol. 11, no. 29, pp. 1788–1796, 2013, doi: 10.1016/S0304-5412(13)70529-8.
 - [46] M. I. Rojo Gutiérrez, D. Ballesteros González, and A. K. Ortiz Durán, “Alergia alimentaria no mediada por IgE,” *Rev. Alerg. México*, vol. 70, no. 4, pp. 269–279, 2023, doi: 10.29262/ram.v70i4.1338.
 - [47] J. C. Martínez, J. Lavrut, and P. Slullitel, “Classification of food allergy: generalities,” *Rev. Alerg. Mex.*, vol. 70, no. 4, pp. 222–224, 2023, doi: 10.29262/ram.v70i4.1330.
 - [48] C. D. Chessé, M. C. Abaca, A. Senarega, C. Innocenti, A. Bassotti, and V. Parra, “Epidemiology of allergic contact dermatitis in Mendoza: prevalence of sensitization to different allergens and associated factors,” *Dermatologia Argentina*, vol. 25, no. 2, pp. 58–63, 2019.
 - [49] A. Amado De Olazábal and S. E. Jacob, “Dermatitis de contacto por alimentos,” *Actas Dermosifiliogr.*, vol. 98, no. 7, pp. 452–458, 2007, doi: 10.1016/S0001-7310(07)70107-2.
 - [50] K. Bucknor Johnson, “Valoración médico legal de la dermatitis alérgica de contacto en el

- ámbito laboral,” *Med. Leg. Costa Rica*, vol. 34, no. 1, pp. 202–207, 2017.
- [51] A. Rodríguez-Romero, B. García-Ramírez, and M. A. Ramírez-Rodríguez, “Capítulo 1. Propiedades moleculares de los alérgenos,” *Alergia, Asma e Inmunol. Pediátricas*, vol. 31, no. S1, pp. 18–41, 2022, doi: 10.35366/108837.
 - [52] M. Fernández-Rivas, “Alergia a alimentos: Patrones de respuesta clínica a los alérgenos alimentarios,” *Alergol. e Inmunol. Clin.*, vol. 18, no. 3, pp. 119–120, 2003.
 - [53] M. Á. A. López, “Alérgenos Alimentarios ; Un Reto Actual En Seguridad Alimentaria,” vol. 29, no. 1, pp. 49–84, 2016.
 - [54] L. K. Cellerino, *Metodología de control para el análisis de alérgenos de leche , soja y huevo en productos cárnicos y farináceos*. 2016.
 - [55] S. Gaviot, B. Mb, D. Mc, and A. Kahn, “ALERGIA A MARISCOS : VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS TESTS CUTÁNEOS Seafood allergy : diagnostic value of skin tests,” pp. 30–32, 2014.
 - [56] E. M. Hernández, D. D. E. Bioactividad, Y. A. D. E. Alimentos, and I. D. E. Investigación, “Alergia a alimentos,” vol. 20, pp. 1–8, 2013.
 - [57] M. E. GONZALEZ, “VALORACION DE LA UTILIDAD DE LOS DISTINTOS DISPOSITIVOS CON LOS QUE CONTAMOS EN NUESTRO MEDIO PARA LA ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS INHALADOS EN EL TRATAMIENTO DE ASMA EN NIÑOS.,” 2016.
 - [58] Avaro RB, De Elías R, Kiener Ol, and Barzón SI, “Evaluación De Inmunoglobulina E Específica Para Distintos Alérgenos Y Correlación Con Inmunoglobulina E Total En Pacientes Con Sospecha De Enfermedades Alérgicas,” *Bioquinforma Digit.*, pp. 1–10, 2019, [Online]. Available: <https://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2019/11/inmunoglobulina.pdf>
 - [59] J. Chen *et al.*, “Analysis of Fragrance Allergens in Personal Care Products, Toys, and Water Samples: A Review,” *J. AOAC Int.*, vol. 105, no. 2, pp. 396–412, 2022, doi: 10.1093/jaoacint/qsab156.
 - [60] E. Ctalan and J. M. Caballero, “Presencia de alérgenos en productos cosméticos,” *tesis*, 2017.
 - [61] T. L. Diepgen *et al.*, “Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 174, no. 2, pp. 319–329, 2016, doi: 10.1111/bjd.14167.
 - [62] I. Y. Zhang, J. Wu, and X. Xu, “Extending the reliability and applicability of B3LYP,” *Chem. Commun.*, vol. 46, no. 18, pp. 3057–3070, 2010, doi: 10.1039/c000677g.
 - [63] Z. Yi, J. Chen, L. Yong, C. Zhou, Y. Yuan, and Y. Li, “Determination of 19 Fragrance Allergens in Paper Household Goods by Solid-Liquid Extraction-Dispersive Liquid-Liquid Microextraction-GC-MS,” *J. AOAC Int.*, vol. 105, no. 6, pp. 1576–1584, 2022, doi: 10.1093/jaoacint/qsac093.
 - [64] S. P. Bhatia, G. A. Wellington, J. Cocchiara, J. Lalko, C. S. Letizia, and A. M. Api, “Fragrance material review on benzyl cinnamate,” *Food Chem. Toxicol.*, vol. 45, no. 1 SUPPL., pp. 40–48, 2007, doi: 10.1016/j.fct.2007.09.027.
 - [65] I. A. Ogueta, O. Aerts, E. Giménez-arnau, M. Wilkinson, C. Svedman, and C. Foti, “Limonene and linalool hydroperoxides review : Pros and cons for routine patch testing,” no. November 2021, pp. 1–12, 2022, doi: 10.1111/cod.14064.
 - [66] A. Natsch *et al.*, “Interlaboratory evaluation of methods to quantify skin sensitizing hydroperoxides potentially formed from linalool and limonene in perfumes,” no. March,

- pp. 1–9, 2017, doi: 10.1002/ffj.3384.
- [67] J. B. Christensson *et al.*, “Oxidized limonene and oxidized linalool – concomitant contact allergy to common fragrance terpenes,” pp. 273–280, 2016, doi: 10.1111/cod.12545.
 - [68] A. De Groot, “Linalool Hydroperoxides,” *Dermatitis*, vol. 30, no. 4, pp. 243–246, 2019, doi: 10.1097/DER.0000000000000471.
 - [69] K. E. Andersen *et al.*, “Air-oxidized linalool – a frequent cause of fragrance contact allergy Johanna Br ared,” no. 4, pp. 1–13, 2012, doi: 10.1111/j.1600-0536.2012.02134.x.
 - [70] B. E. Iriarte, S. I. Miró, and F. T. Mollinedo, “Manejo anestésico de histerectomía más doble anexectomía por tumor borderline de ovario izquierdo en paciente con síndrome de sensibilidad química múltiple,” *Rev. la Soc. Esp. del Dolor*, vol. 26, no. 4, pp. 243–246, 2019, doi: 10.20986/resed.2019.3705/2018.
 - [71] E. Rovira, “Sensibilidad química múltiple: diferencias epidemiológicas, clínicas y pronósticas entre la de origen laboral y la de origen no laboral,” vol. 135, no. 2, pp. 52–58, 2010, doi: 10.1016/j.medcli.2009.12.013.
 - [72] R. J. Schutte, X. Zhang, N. An, D. A. Ostrov, and S. Vukmanović, “Molecular docking predictions of fragrance binding to human leukocyte antigen molecules,” *Contact Dermatitis*, vol. 81, no. 3, pp. 174–183, 2019, doi: 10.1111/cod.13283.
 - [73] L. . Abril-Mayorga, “Sensibilidad química múltiple: presentación de caso clínico y revisión de literatura,” 2018.
 - [74] S. Nogué, J. Fernández-Solá, E. Rovira, E. Montori, J. M. Fernández-Huerta, and P. Munné, “Sensibilidad química múltiple: Análisis de 52 casos,” *Med. Clin. (Barc).*, vol. 129, no. 3, pp. 96–99, 2007, doi: 10.1157/13107370.
 - [75] M. L. Paredes Rizo, “Sensibilidad Química Múltiple: análisis de un caso registrado en un Hospital de referencia.,” vol. 64, no. 251, pp. 217–240, 2018.
 - [76] L. Villafán, “Sensibilidad química múltiple Multiple chemical sensitivity .,” no. 598, 2024, doi: 10.35954/SM2024.43.2.5.e403.RESUMEN.
 - [77] R. Poquet-Catalan, “The multiple chemical sensitivity syndrome and its framing in Social Security system,” 2024.
 - [78] S. Ben, F. Spontón, E. Chavez, F. Medina, and F. Tomasina, “Sensibilidad química múltiple: un desafío para la salud ocupacional,” vol. 30, no. 2, pp. 253–281, 2014.
 - [79] R. M. Aler Fuentes, María Javiera Fresno, Hugo Santander, Saúl Valenzuela, Mario Felipe Gutiérrez, “Sensopercepción olfatoria: una revisión,” pp. 362–367, 2011.
 - [80] J. L. López, “Modelado Molecular: Una Herramienta para la Mejora y Obtención de Nuevos Fármacos,” *FarmaJournal*, vol. 2, no. 1, pp. 141–142, 2017.
 - [81] T. Watabiki, T. Tokiyasu, N. Ishida, and K. Ogawa, “Double Staining Procedure for Histochemical Localization of Alcohol and Aldehyde Dehydrogenase Activities in the Mouse Liver,” *Acta Histochem. Cytochem.*, vol. 22, no. 3, pp. 401–406, 1989, doi: 10.1267/ahc.22.401.
 - [82] M. V. Luque Guillén, “ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LAS PROTEÍNAS - Universidad de Valencia,” p. 34, 2009, [Online]. Available: https://www.uv.es/tunon/pdf_doc/proteinas_09.pdf
 - [83] R. Vivas-Reyes, M. Ahumado, and J. Cabezas, “MODELAMIENTO POR HOMOLOGÍA DE LA ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA FOSFOLIPASA A 2 CITOSÓLICA PANCREÁTICA DEPENDIENTE DE CALCIO PRESENTE EN *Rattus norvegicus* HOMOLOGY MODELLING BY THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE OF PHOSPHOLIPASE A 2 CYTOSOL-DEPENDENT PANCREATIC,” pp. 181–197,

- 2010.
- [84] W. R. Pearson, "An introduction to sequence similarity ('homology') searching," *Curr. Protoc. Bioinforma.*, no. SUPPL.42, pp. 1–8, 2013, doi: 10.1002/0471250953.bi0301s42.
 - [85] C. S. María, V. S. María, and L. Ávila, "Clasificación por enterotipos y grupos ortólogos del microbioma humano con métodos no supervisados," *XVIII Work.*, pp. 218–222, 2016, [Online]. Available: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/52846>
 - [86] J. P. Gogarten and L. Olendzenski, "Orthologs, paralogs and genome comparisons," *Curr. Opin. Genet. Dev.*, vol. 9, no. 6, pp. 630–636, Dec. 1999, doi: 10.1016/S0959-437X(99)00029-5.
 - [87] T. K. Karami, S. Hailu, S. Feng, R. Graham, and H. J. Gukasyan, "Eyes on Lipinski's Rule of Five: A New 'Rule of Thumb' for Physicochemical Design Space of Ophthalmic Drugs," *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, vol. 38, no. 1, pp. 43–55, 2022, doi: 10.1089/jop.2021.0069.
 - [88] A. Mart, "Evaluación in silico de nuevos derivados de antagonistas del AT 1 R : candidatos a radiofármacos para Tomografía por Emisión de Positrones," no. C.
 - [89] J. V. Turner and S. Agatonovic-Kustrin, "In silico prediction of oral bioavailability," *Compr. Med. Chem. II*, vol. 5, pp. 699–724, 2006, doi: 10.1016/b0-08-045044-x/00147-4.
 - [90] L. Guan *et al.*, "ADMET-score – a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness," *Medchemcomm*, vol. 10, no. 1, pp. 148–157, 2019, doi: 10.1039/C8MD00472B.
 - [91] A. Grover, "Drug design: Principles and applications," *Drug Des. Princ. Appl.*, no. October, pp. 1–168, 2017, doi: 10.1007/978-981-10-5187-6.
 - [92] G. Cuevas, "Química computacional," *Ciencia*, vol. 2, pp. 33–42, 2005, [Online]. Available: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/56_2/quimica_comutacional.pdf
 - [93] E. Leiva and D. A. Estrin, "Química computacional: Simulaciones matemáticas del comportamiento de átomos y moléculas," *Cienc. hoy, ISSN 0327-1218*, vol. 21, no. 124, pp. 46–50, 2011, [Online]. Available: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4323218&info=resumen&idioma=SPA%0Ahttps://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4323218>
 - [94] L. H. Mendoza Huizar, C. H. Rios-Reyes, N. J. Olvera-Maturano, J. Robles, and J. A. Rodriguez, "Chemical reactivity of quinclorac employing the HSAB local principle - Fukui function," *Open Chem.*, vol. 13, no. 1, Dec. 2015, doi: 10.1515/chem-2015-0008.
 - [95] D. Wondrousch, A. Böhme, D. Thaens, N. Ost, and G. Schüürmann, "Local Electrophilicity Predicts the Toxicity-Relevant Reactivity of Michael Acceptors," *J. Phys. Chem. Lett.*, vol. 1, no. 10, pp. 1605–1610, May 2010, doi: 10.1021/jz100247x.
 - [96] O. Vélez, "Estudios teóricos sobre la estructura y reactividad química de complejos de molibdeno. Importancia del cruzamiento entre estados electrónicos.," *Tesis*, pp. 1–153, 2010.
 - [97] J. Avendaño, "Visitando la ecuación de Schrödinger desde la mecánica de fluidos," no. 55.
 - [98] L. De la Peña, *Introducción a la mecánica cuántica*. 2014.
 - [99] S. R. De Munck, "Física y matemáticas de la ecuación de Schrodinger Abstract :," 2017.
 - [100] JULIO GRATTON, "Introducción a La Mecánica Cuántica," *Introd. a La Mecánica Cuántica*, p. 268, 2003, [Online]. Available: papers2://publication/uuid/BA707AF9-5F98-46E3-84A8-7841FAB6F69D

- [101] L. Seijo and Z. Barandiarán, “Ab Initio Calculations on Excited States of Lanthanide Containing Materials,” *Handb. Phys. Chem. Rare Earths*, vol. 50, pp. 65–89, 2016, doi: 10.1016/bs.hpcr.2016.03.003.
- [102] R. P. Fornari and P. De Silva, “Molecular modeling of organic redox-active battery materials,” no. April, pp. 1–16, 2020, doi: 10.1002/wcms.1495.
- [103] C. I. Valencia Gomez, “ESTUDIO DE MÉTODOS DE FÍSICA COMPUTACIONAL Y SU APLICACIÓN EN NANOTECNOLOGÍA,” 2012.
- [104] P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, and M. J. Frisch, “An investigation of the performance of a hybrid of Hartree-Fock and density functional theory,” *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 44, no. 26 S, pp. 319–331, 1992, doi: 10.1002/qua.560440828.
- [105] W. López Orozco, L. H. Mnedoza Huizar, G. A. Álvarez Romero, J. M. Torres Valencia, and M. Sánchez Zavala, “ESTUDIO CUÁNTICO COMPUTACIONAL DE LOS SISTEMAS RECEPTORES Y MOLÉCULAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIVIRAL PARA EL SARS-COV-2,” 2024.
- [106] G. Cuevas and F. Cortés, *Introducción a la química computacional*. 2003.
- [107] M. M. Rodríguez, “CLUSTERS DE CARBONO DOPADOS CON HETEROÁTOMOS: ESTRUCTURA MOLECULAR DE ZnC_3 ,” pp. 36–37, 2017, [Online]. Available: <http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/91415/fichero/merged%281%29.pdf>
- [108] H. Salazar Lozas, “Partición de la energía electrónica de métodos semiempíricos,” 2023.
- [109] D. C. Young, *Computational chemistry : a practical guide for applying techniques to real world problems*,. 2023.
- [110] F. Sousa, P. A. Fernandes, and M. J. Ramos, “General Performance of Density Functionals,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 111, pp. 10439–10452, 2007.
- [111] J. G. Olguin, “Átomos Confinados dentro de la Teoría de Funcionales de la Densidad,” 1997.
- [112] A. . Guerra, J.C López, J.M Figueredo, S.F Muñoz, “ESTUDIO TEÓRICO DE LA REACTIVIDAD QUÍMICA DEL CARBÓN ACTIVO,” *Quim. Nov.*, vol. 38, no. 8, pp. 1021–1026, 2015.
- [113] G. Parr and W. Yang, “Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity,” no. 5, pp. 4049–4050, 1984.
- [114] W. K. Coulibaly *et al.*, “Studies of the Chemical Reactivity of a Series of Rhodanine Derivatives by Approaches to Quantum Chemistry,” *Comput. Mol. Biosci.*, vol. 09, no. 03, pp. 49–62, 2019, doi: 10.4236/cmb.2019.93005.
- [115] W. Lopez-Orozco, L. H. Mendoza-Huizar, G. A. Álvarez’Romero, J. M. Torres-Valencia, and M. Sanchez-Zavala, “Chemical reactivity of allin and its molecular interactions with the M protease pro of SARS-CoV-2.” p. 16, 2023.
- [116] J. L. Moncada and G. S. Morán, “Characterization of the intrinsic reactivity of halobenzenes in the framework of conceptual DFT,” *Quim. Nova*, vol. 31, no. 5, pp. 1255–1258, 2008, doi: 10.1590/s0100-40422008000500057.
- [117] J. M. López and A. E. Ensuncho, “DESCRIPTORES GLOBALES Y LOCALES DE LA REACTIVIDAD PARA EL DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS ANTICÁNCEROSOS BASADOS EN CIS-PLATINO(II),” *Quim. Nova*, vol. 36, no. 9, pp. 1308–1317, 2013.
- [118] D. Ramírez-Contreras, “Acoplamiento Molecular. Una Breve Revisión a Los Avances Recientes Sobre Cáncer,” *Rd-Icuap*, no. 23, pp. 68–85, 2022, doi: 10.32399/icuap.rdic.2448-5829.2022.23.807.
- [119] X. Meng, H. Zhang, M. Mezei, and M. Cui, “Molecular Docking : A Powerful Approach

- for Structure-Based Drug Discovery,” pp. 146–157, 2011.
- [120] D. Arrieta Galindo and J. M. Lopez Ochoa, “ACOPLAMIENTO MOLECULAR: UNA HERRAMIENTA COMPUTACIONAL PARA EL ESTUDIO DE COMPLEJOS QUIMIOTERAPEUTICOS ANTICANCEROSOS BASADOS EN PALADIO (II),” 2020.
 - [121] P. C. Agu *et al.*, “Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management,” *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, p. 13398, Aug. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-40160-2.
 - [122] E. F. Plaza Medina, “Estudio de dinamica molecular de la esfera de solvatacion de las interacciones por fuente de agua en diversas proteinas,” p. 116, 2007.
 - [123] J. Andrews., R. Bruce., and M. Karplus, “Dynamics of folded proteins,” 1977.
 - [124] W. D. C. C. I. B. R. G. M. M. F. C. S. F. W. C. A. Kollman, “A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules,” 1994.
 - [125] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, and D. A. Case, “Development and Testing of a General Amber Force Field,” vol. 56531, 2004.
 - [126] “HyperChemTM, Molecular Modeling System:©Hypercube, Inc. and Autodesk, Inc.”
 - [127] J. J. P. Stewart, “MOPAC : A semiempirical molecular orbital program,” vol. 4, 1990.
 - [128] A. Allouche, D. Lyon, and F.- Lyon, “Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares,” 2010, doi: 10.1002/jcc.
 - [129] J. Ramírez, R. Vargas, and J. Garza, “The Role of the Linearity on the Hydrogen Bond in the Formamide Dimer : a BLYP , B3LYP , and MP2 Study,” vol. 52, no. 1, pp. 31–35, 2008.
 - [130] Y. Zhao and D. G. Truhlar, “The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry , thermochemical kinetics , noncovalent interactions , excited states , and transition elements : two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other fun,” pp. 215–241, 2008, doi: 10.1007/s00214-007-0310-x.
 - [131] Y. Zhao and D. G. Truhlar, “A new local density functional for main-group thermochemistry , transition metal bonding , thermochemical kinetics , and noncovalent interactions,” pp. 1–18, 2006, doi: 10.1063/1.2370993.
 - [132] J. Chai and M. Head-gordon, “Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom – atom dispersion corrections w,” pp. 6615–6620, 2008, doi: 10.1039/b810189b.
 - [133] S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi, “Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilizaion of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects,” *Chem. Phys.*, vol. 55, no. 1, pp. 117–129, Feb. 1981, doi: 10.1016/0301-0104(81)85090-2.
 - [134] C. Gaussian 09, Revision A.01, Gaussian, Inc., Wallingford, “Gaussian 09 Citation,” *Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc.* pp. 1–2, 2009. [Online]. Available: http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/m_citation.htm
 - [135] H. J. H. A.B, Nielsen A.J, *GaussView, version 4.* 2007.
 - [136] R. Arreola-barroso, V. Quintero-hernández, and J. Muñoz-rojas, “SWISS-MODEL es un generador de modelos estructurales de proteínas cuyas estructuras aún no están depositadas en el PDB,” vol. 7, no. 27, pp. 117–130, 2022.
 - [137] S. Dallakyan and A. J. Olson, “Small-Molecule Library Screening by Docking with PyRx. Methods in Molecular Biology,” pp. 253–250, 2015.
 - [138] E. F. Pettersen *et al.*, “UCSF Chimera — A Visualization System for Exploratory

- Research and Analysis,” 2004, doi: 10.1002/jcc.20084.
- [139] B. P. Pilot, D. Studio, L. Sciences, and B. D. Studio, “BIOVIA DISCOVERY STUDIO®”.
- [140] A. D. Becke, “Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange,” *J. Chem. Phys.*, vol. 98, no. 7, pp. 5648–5652, Apr. 1993, doi: 10.1063/1.464913.
- [141] M. J. Frisch, J. A. Pople, and J. S. Binkley, “Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets,” *J. Chem. Phys.*, vol. 80, no. 7, pp. 3265–3269, Apr. 1984, doi: 10.1063/1.447079.
- [142] A. Haasbroek-Pheiffer, S. Van Niekerk, F. Van der Kooy, T. Cloete, J. Steenekamp, and J. Hamman, “In vitro and ex vivo experimental models for evaluation of intranasal systemic drug delivery as well as direct nose-to-brain drug delivery,” *Biopharm. Drug Dispos.*, vol. 44, no. 1, pp. 94–112, 2023, doi: 10.1002/bdd.2348.
- [143] M. Morris, GM, Lim-Wilby, *Acoplamiento molecular. En: Kukol, A. (eds.) Modelado molecular de proteínas. Methods Molecular Biology*. 2008. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19.
- [144] F. D. Prieto-Martínez, M. Arciniega, and J. L. Medina-Franco, “Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos,” *TIP Rev. Espec. en Ciencias Químico-Biológicas*, vol. 21, pp. 65–87, 2018, doi: 10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143.
- [145] R. Ue and D. E. L. A. Comisión, “REGLAMENTO (UE) 2023/1545 DE LA COMISIÓN de 26 de julio de 2023 por el que se modifica el Reglamento (CE) n.,” no. 2, 2023.
- [146] C. Bäcktorp, J. R. T. J. Wass, I. Panas, M. Sköld, A. Börje, and G. Nyman, “Theoretical investigation of linalool oxidation,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 110, no. 44, pp. 12204–12212, 2006, doi: 10.1021/jp0603278.
- [147] J. F. Elliott, A. Ramzy, U. Nilsson, W. Moffat, and K. Suzuki, “Severe intractable eyelid dermatitis probably caused by exposure to hydroperoxides of linalool in a heavily fragranced shampoo,” *Contact Dermatitis*, vol. 76, no. 2, pp. 114–115, 2017, doi: 10.1111/cod.12738.
- [148] H. Audrain *et al.*, “Allergy to oxidized limonene and linalool is frequent in the U.K.,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 171, no. 2, pp. 292–297, 2014, doi: 10.1111/bjd.13037.
- [149] L. Ahmed *et al.*, “Molecular mechanism of activation of human musk receptors OR5AN1 and OR1A1 by (R)-muscone and diverse other musk-smelling compounds,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 115, no. 17, pp. E3950–E3958, 2018, doi: 10.1073/pnas.1713026115.
- [150] L. Jendele, R. Krivak, P. Skoda, M. Novotny, and D. Hoksza, “PrankWeb: a web server for ligand binding site prediction and visualization,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 47, no. W1, pp. W345–W349, 2019, doi: 10.1093/nar/gkz424.
- [151] C. A. PEÑA, “Estudio computacional de la interacción de antibióticos tipo quinolonas con su enzima blanco ADN girasa y sus implicaciones en la resistencia bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa*,” *Farmacol. Mol. y bioquímica*, p. 116, 2015.
- [152] M. Galleguillos *et al.*, “Actividad glutatión S-transferasa en la membrana sinovial de la articulación metacarpofalángica equina normal y alterada,” *Arch. Med. Vet.*, vol. 44, no. 2, pp. 179–183, 2012, doi: 10.4067/S0301-732X2012000200012.
- [153] R. C. Strange and A. A. Fryer, “The glutathione S-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility,” *IARC Sci. Publ.*, no. 148, p. 231–249, 1999, [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/10493261>
- [154] A. Cienfuegos, “Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones,” *Rev. Colomb.*

- Gastroenterol.*, vol. 25, no. 1, pp. 94–98, 2010.
- [155] T. L. Alejandro, *Theoretical aspects of chemical reactivity*. 2007.
- [156] N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm, and E. Wimmer, “Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation,” *Can. J. Chem.*, vol. 70, no. 2, pp. 560–571, 1992, doi: 10.1139/v92-079.
- [157] N. M. Khusayfan, “DFT approach For FT-IR Spectra and HOMO-LUMO Energy Gap for N- (p -dimethylaminobenzylidene) - p -nitroaniline (DBN),” *Spectrochim. ACTA PART A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2013, doi: 10.1016/j.saa.2013.04.018.
- [158] X. Li, Y. Li, Y. Shi, and I. Gutman, “Note on the HOMO – LUMO Index of Graphs *,” vol. 70, pp. 85–96, 2013.
- [159] P. Pekka and H. H. Girault, “Electrochemical potential window of battery electrolytes: the HOMO-LUMO misconception,” *Energy Environ. Sci.*, 2018, doi: 10.1039/C8EE01286E.
- [160] R. D. Paul, S. Stanislav R., J. Arvin, and N. Cruz, “HOMO-LUMO Energy Gap Control in Platinum(II) Biphenyl Complexes Containing 2,2’-Bipyridine Ligands,” *Dalt. Trans.*, 2015, doi: 10.1039/C5DT01891A.
- [161] P. C. Mishra and A. Kumar, “Molecular electrostatic potentials and fields : hydrogen bonding , recognition , reactivity and modelling,” vol. 3, pp. 25–31, 1996.
- [162] E. F. Grossman, D. A. Daramola, and G. G. Botte, “Comparing B3LYP and B97 Dispersion-corrected Functionals for Studying Adsorption and Vibrational Spectra in Nitrogen Reduction,” *ChemistryOpen*, vol. 10, no. 3, pp. 316–326, 2021, doi: 10.1002/open.202000158.
- [163] D. H. Ahn and J. W. Song, “Assessment of long-range corrected density functional theory on the absorption and vibrationally resolved fluorescence spectrum of carbon nanobelts,” *J. Comput. Chem.*, vol. 42, no. 7, pp. 505–515, 2021, doi: 10.1002/jcc.26473.

ANEXOS

ANEXO 1

Tabla A1.1: Descriptores globales de reactividad del linalol y sus especies oxidadas calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p)

Compuesto	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV	$\Delta\omega$ / eV
1	6.48	0.94	-3.71	5.54	3.71	1.24	0.49	2.34	2.83
43	7.09	0.99	-4.04	6.1	4.04	1.34	0.52	2.54	3.05
44	7.01	0.66	-3.83	6.35	3.83	1.16	0.4	2.31	2.71
45	7.06	0.74	-3.9	6.33	3.9	1.2	0.42	2.37	2.8
46	7.19	2.06	-4.62	5.14	4.62	2.08	1.09	3.4	4.48
47	6.88	1.02	-3.95	5.86	3.95	1.33	0.52	2.5	3.02
48	6.74	0.97	-3.85	5.77	3.85	1.29	0.5	2.43	2.94
49	7.12	0.9	-4.01	6.21	4.01	1.29	0.49	2.49	2.98
50	7.23	1.12	-4.18	6.1	4.18	1.43	0.58	2.66	3.24

Tabla A1.2: Descriptores globales de reactividad del linalol y sus especies oxidadas calculados con el nivel de teoría M06/6-311++G(2d,2p)

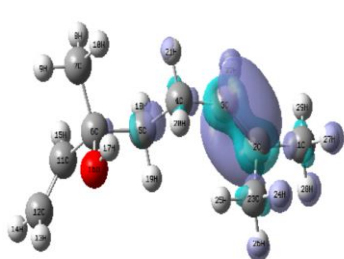
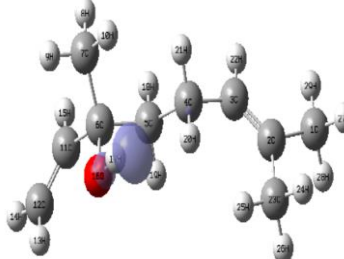
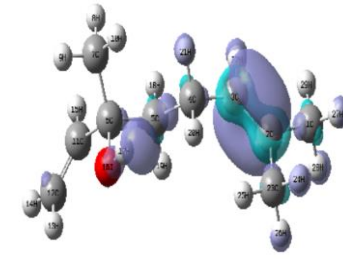
Compuesto	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV	$\Delta\omega$ / eV
1	6.51	0.76	-3.64	5.74	3.64	1.15	0.42	2.24	2.66
43	7.3	0.76	-4.03	6.53	4.03	1.24	0.44	2.46	2.9
44	7.15	0.43	-3.79	6.72	3.79	1.07	0.33	2.23	2.56
45	7.11	0.64	-3.87	6.47	3.87	1.16	0.39	2.33	2.72
46	7.27	2.06	-4.67	5.21	4.67	2.09	1.09	3.42	4.51
47	6.99	0.94	-3.97	6.05	3.97	1.3	0.5	2.48	2.98
48	6.76	0.82	-3.79	5.94	3.79	1.21	0.45	2.34	2.79
49	7.99	0.8	-3.59	8.8	3.59	0.73	0.11	1.91	2.02
50	7.36	0.38	-3.87	6.99	3.87	1.07	0.32	2.26	2.58

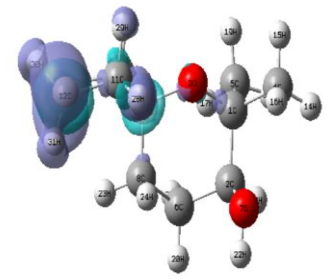
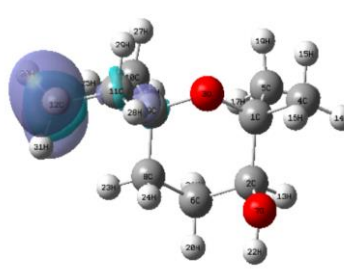
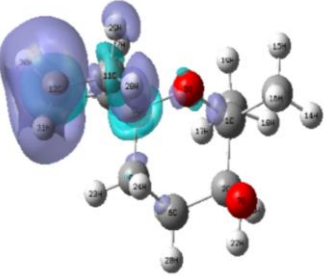
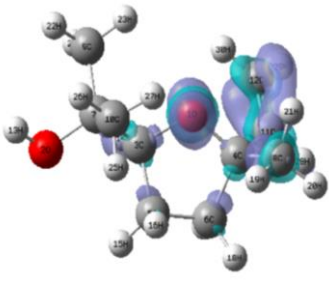
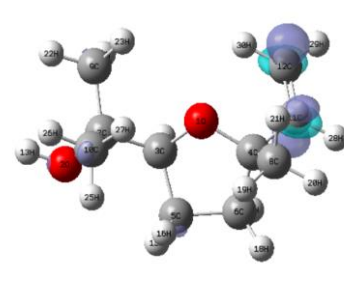
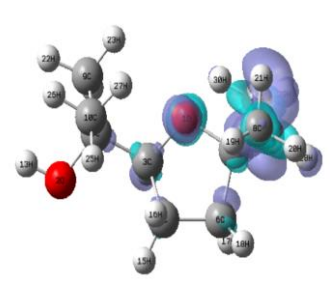
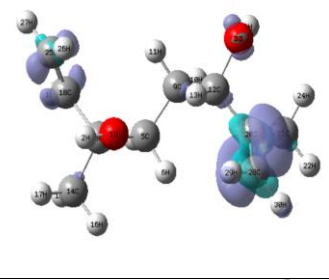
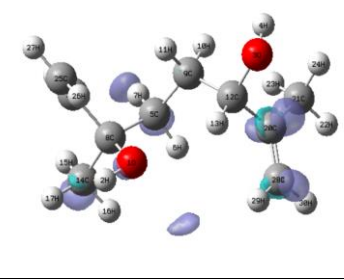
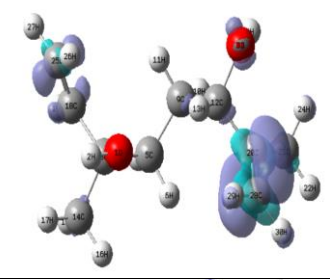
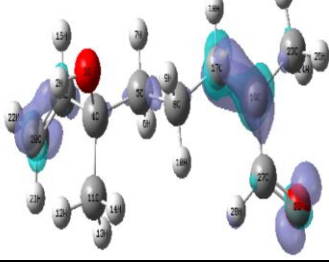
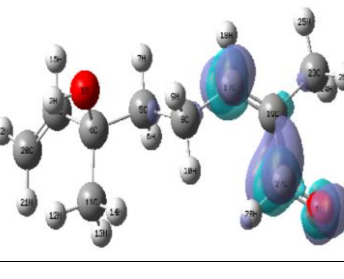
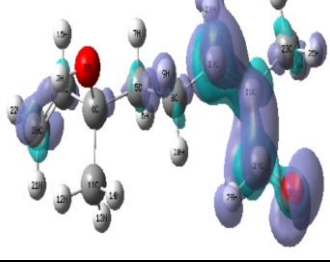
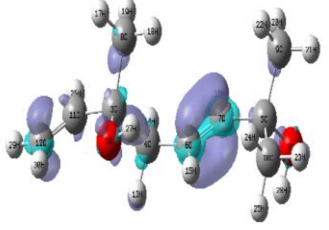
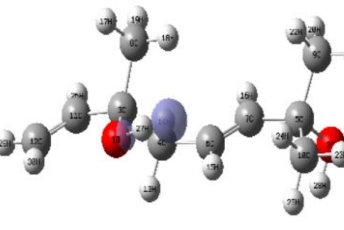
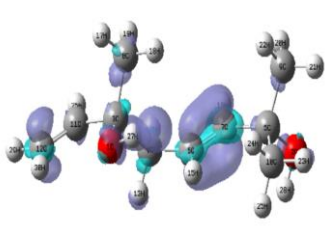
Tabla A1.3: Descriptores globales de reactividad del linalol y sus especies oxidadas calculados con el nivel de teoría M06L/6-311++G(2d,2p)

Compuesto	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV	$\Delta\omega$ / eV
1	6.26	0.36	-3.31	5.9	3.31	0.93	0.28	1.94	2.22
43	6.83	0.65	-3.74	6.19	3.74	1.13	0.39	2.26	2.65
44	6.72	0.53	-3.62	6.19	3.62	1.06	0.35	2.16	2.51
45	6.75	0.62	-3.69	6.13	3.69	1.11	0.38	2.22	2.6
46	8.3	1.95	-5.13	6.35	5.13	2.07	0.99	3.55	4.53
47	6.6	0.56	-3.58	6.04	3.58	1.06	0.35	2.14	2.5
48	6.47	0.66	-3.56	5.81	3.56	1.09	0.38	2.17	2.55
49	6.84	0.68	-3.76	6.16	3.76	1.14	0.4	2.28	2.68
50	6.94	0.82	-3.88	6.12	3.88	1.23	0.45	2.39	2.84

ANEXO 2

Tabla A2.1: Sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos f(-), electrofílicos f(+) y de radicales libres f(0), del linalol y las especies oxidadas evaluados a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p).

Molécula	F(-)	F(+)	F(0)
1			

43			
44			
45			
46			
47			

48			
49			
50			

Tabla A2.2: Sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos f(-), electrofílicos f(+) y de radicales libres f(0), del linalol y las especies oxidadas a un nivel de teoría M06/6-311++G(2d,2p).

Molécula	F(-)	F(+)	F(0)
1			
43			

44			
----	--	--	--

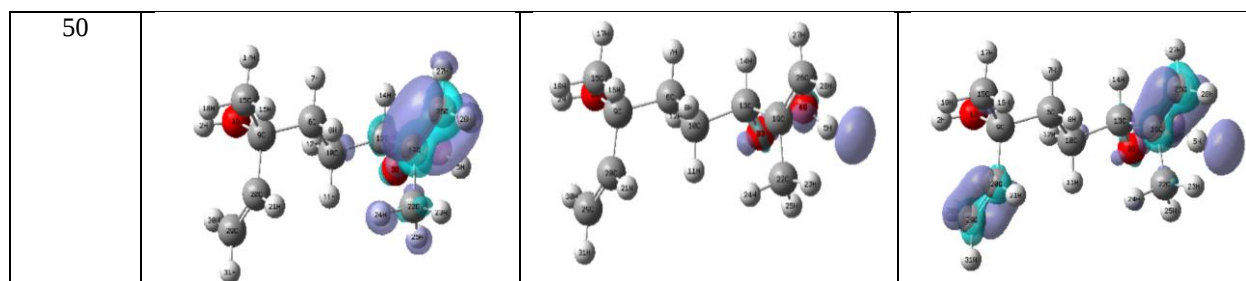
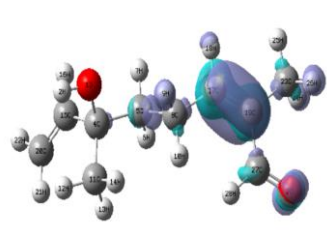
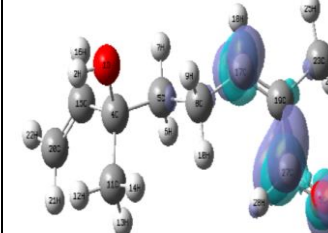
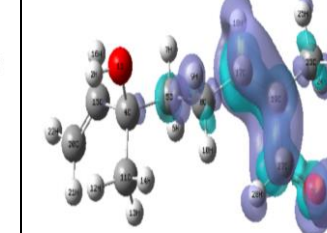
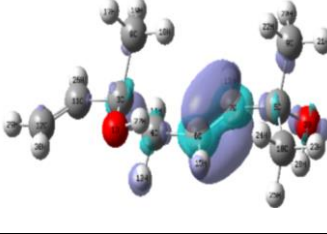
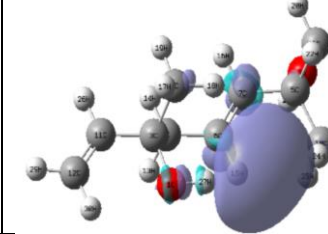
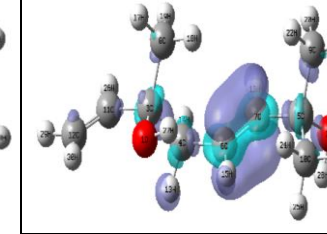
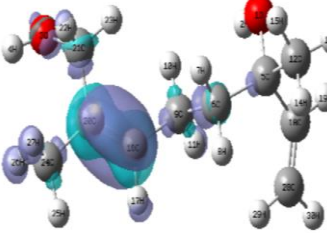
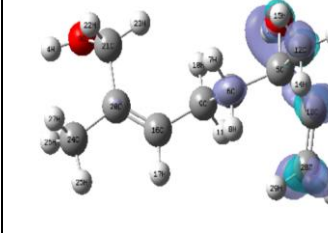
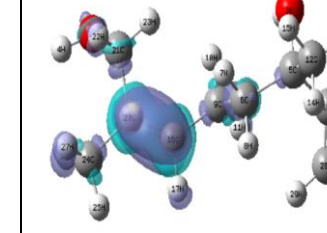
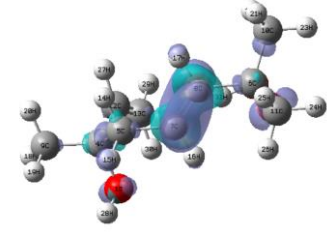
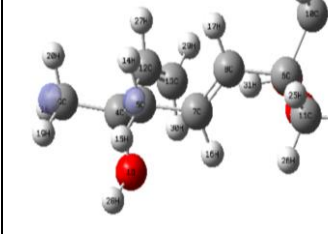
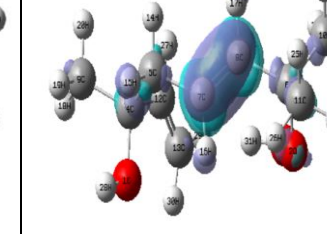
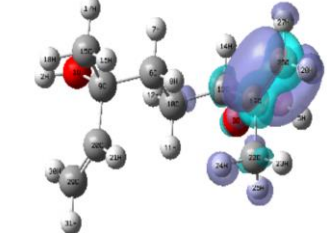
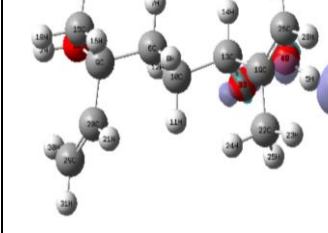
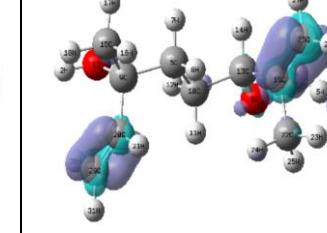


Tabla A2.3: Sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos f(-), electrofílicos f(+) y de radicales libres f(0), del linalol y las especies oxidadas evaluados a un nivel de teoría M06L/6-311++G(2d,2p).

Molécula	F(-)	F(+)	F(0)
1			
43			
44			
45			

46			
47			
48			
49			
50			

ANEXO 3

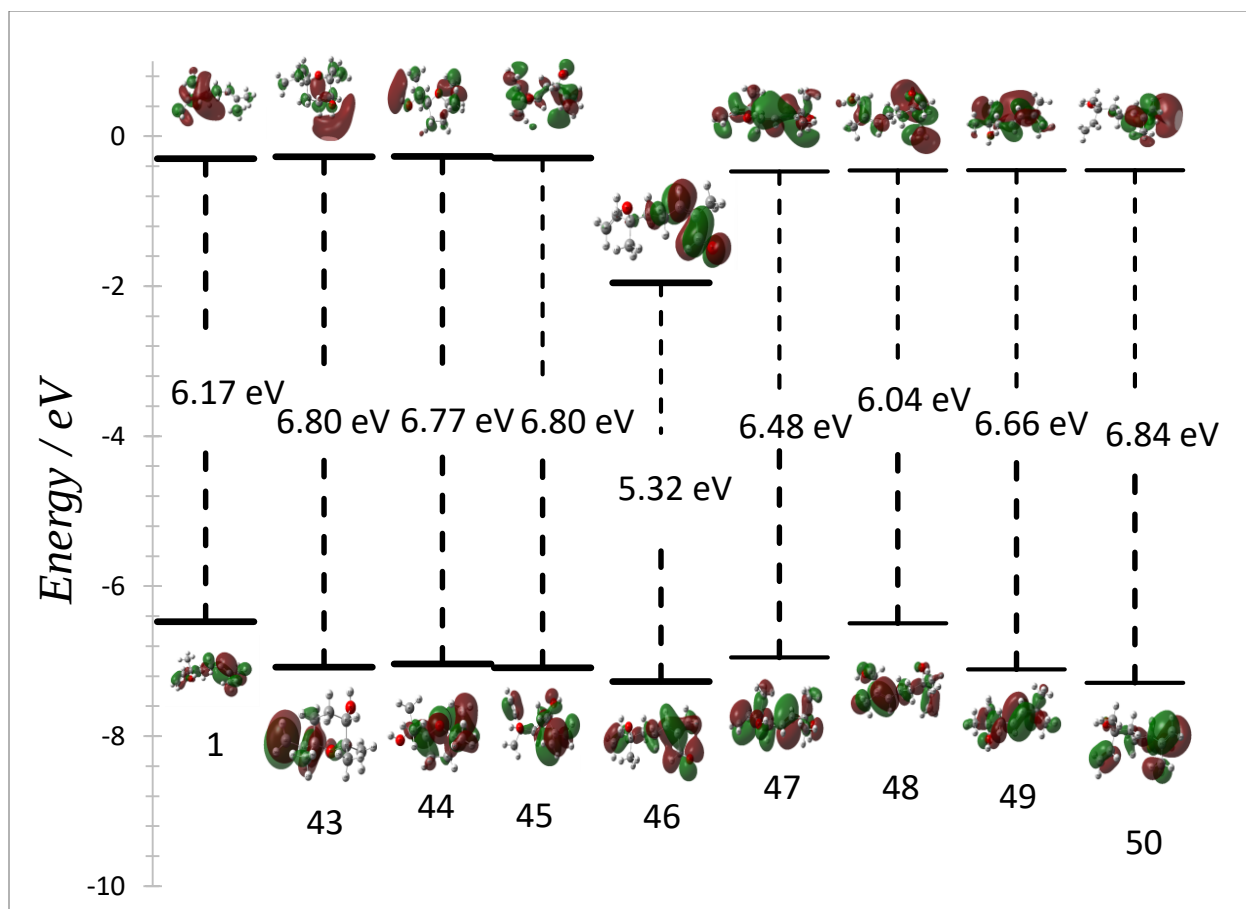


Figura A3.1: Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p).

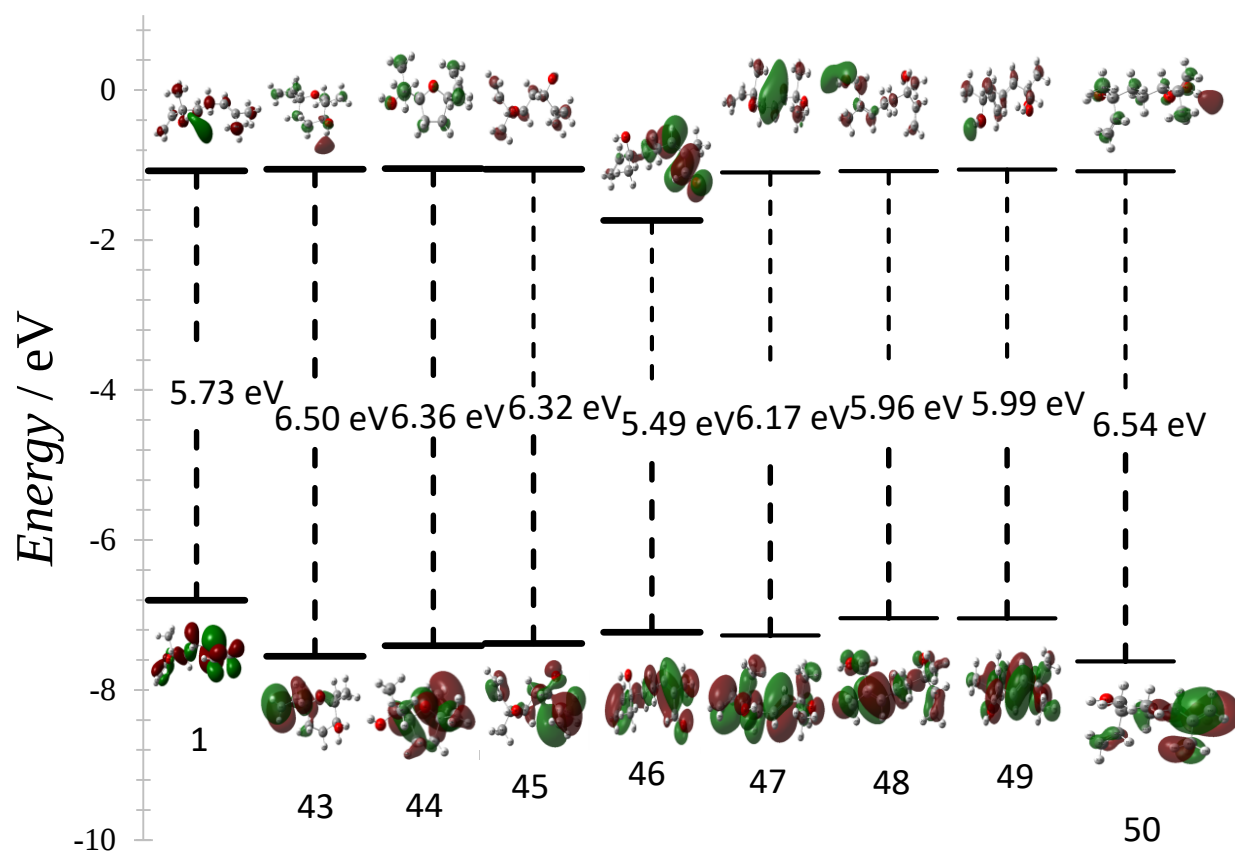


Figura A3.2: Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría M06/6-311++G(2d,2p).

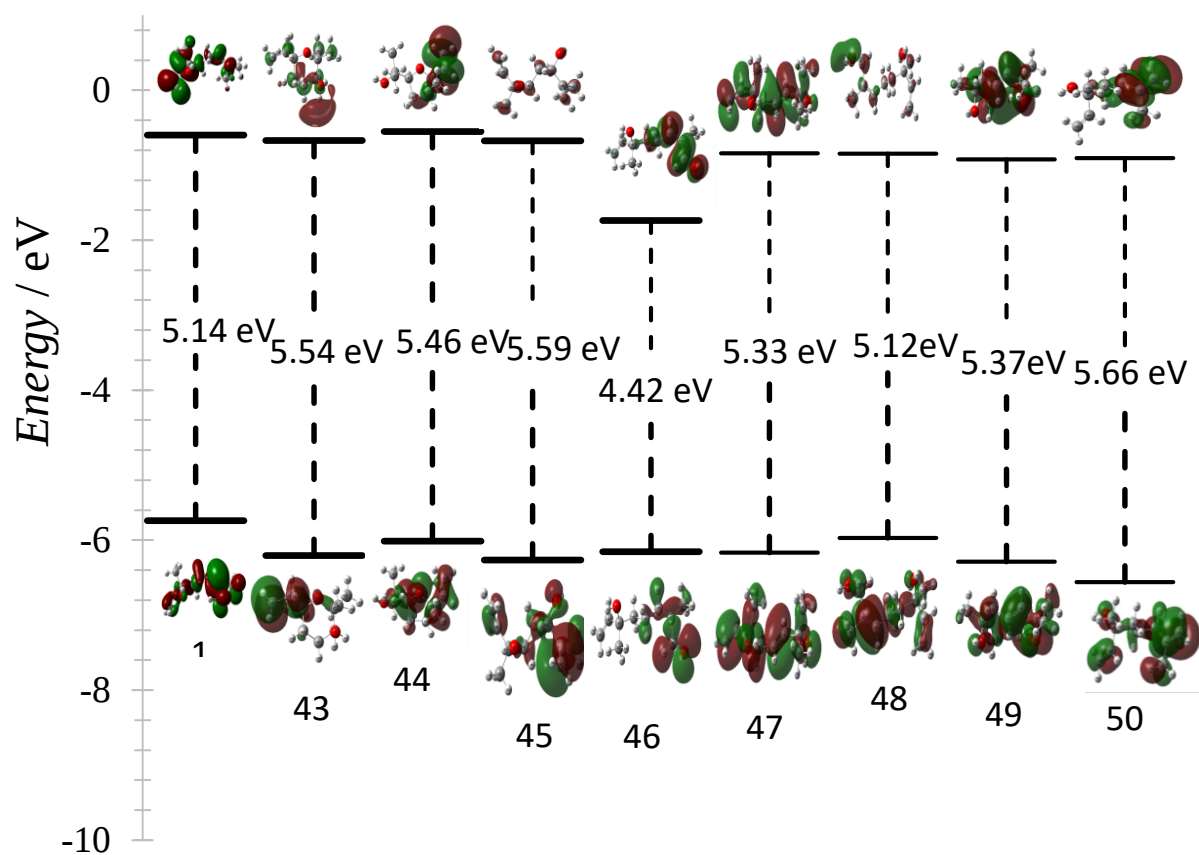
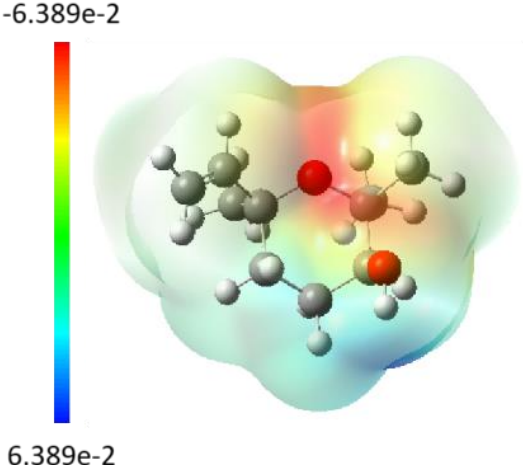
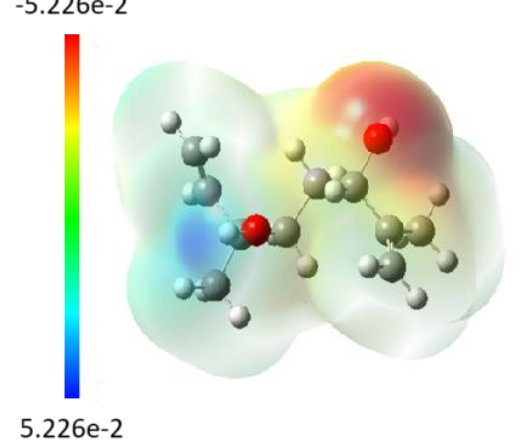
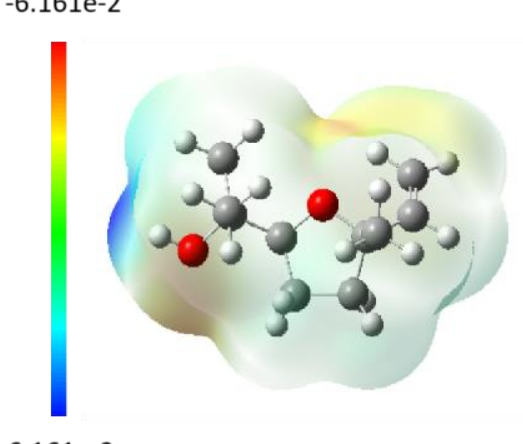


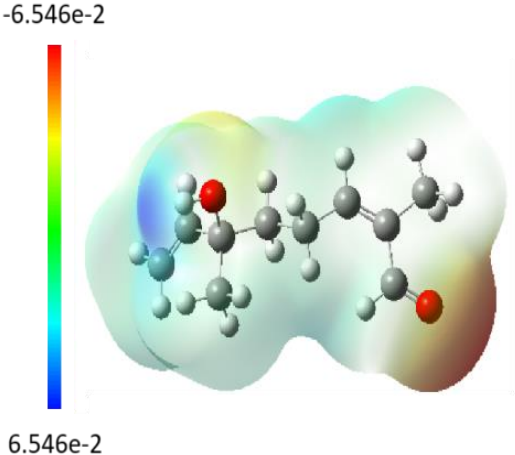
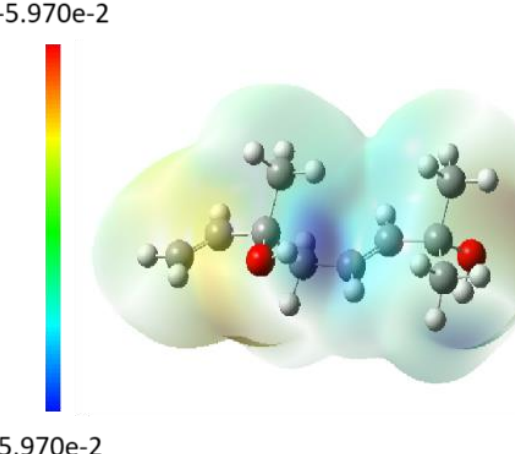
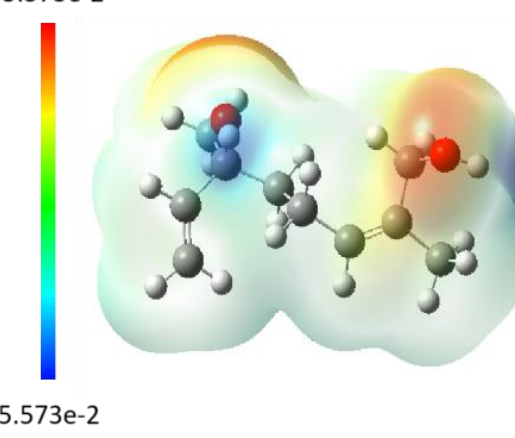
Figura A3.3: Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría M06L/6-311++G(2d,2p).

ANEXO 4

Tabla A4.1: Mapa de potencial electrostático del linalol y las especies oxidadas a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p)

Molécula	Mapa de potencial electrostático
1	

43	
44	
45	

46	 -6.546e-2 6.546e-2
47	 -5.970e-2 5.970e-2
48	 -5.573e-2 5.573e-2

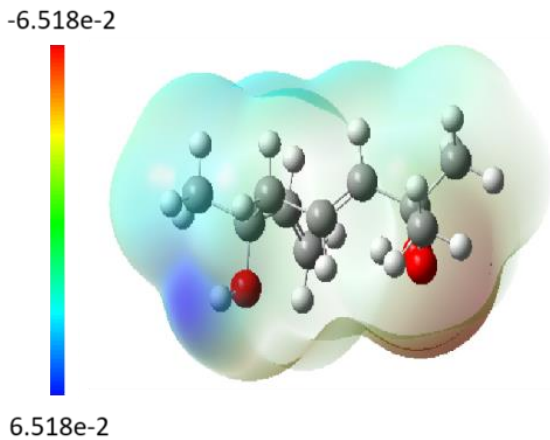
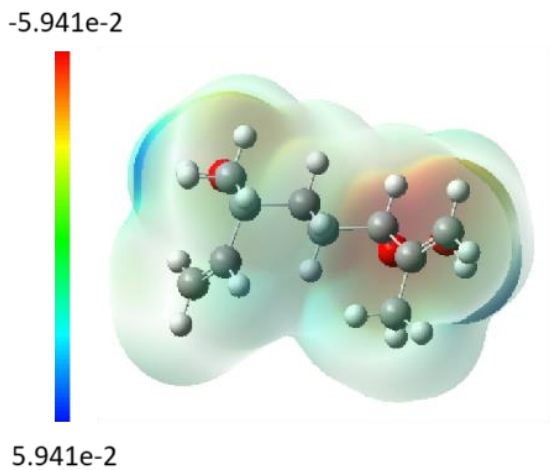
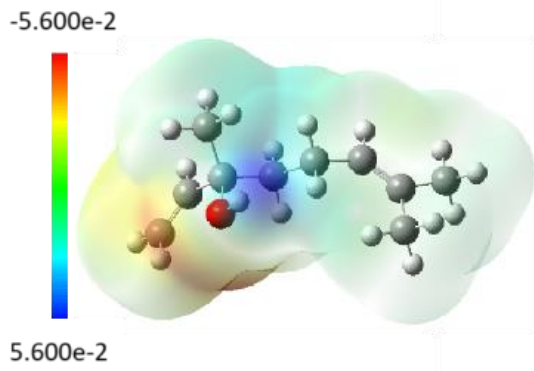
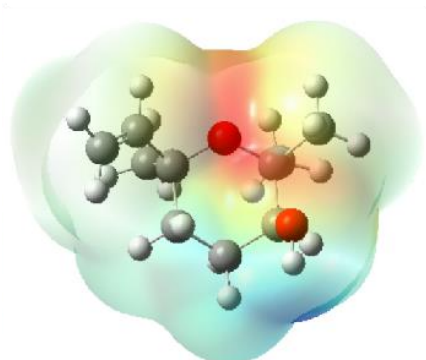
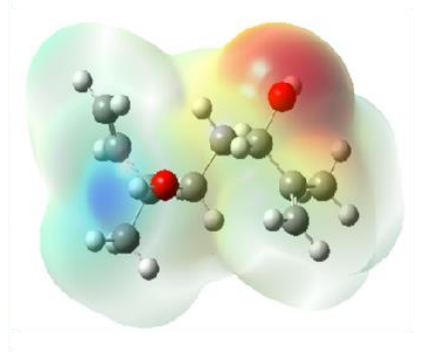
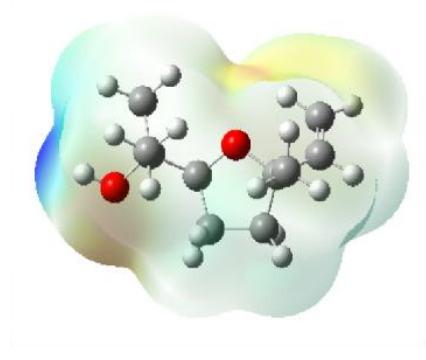
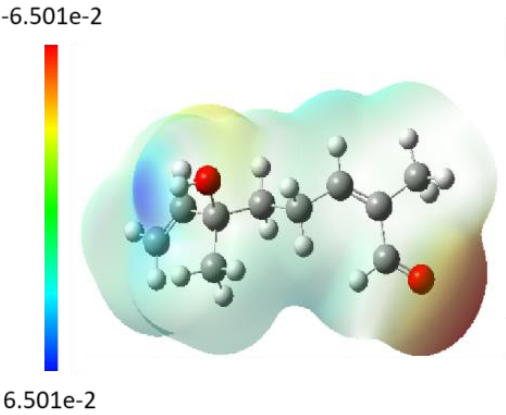
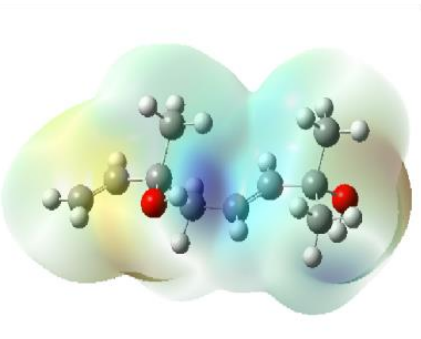
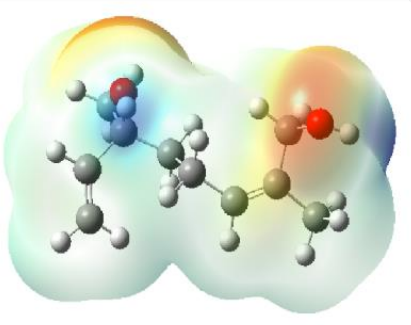
49	 Electrostatic potential map of a molecule. The color scale ranges from -6.518×10^{-2} (red) to 6.518×10^{-2} (blue). The molecule is shown with a ball-and-stick model overlaid on the potential surface.
50	 Electrostatic potential map of a molecule. The color scale ranges from -5.941×10^{-2} (red) to 5.941×10^{-2} (blue). The molecule is shown with a ball-and-stick model overlaid on the potential surface.

Tabla A4.2: Mapa de potencial electrostático del linalol y las especies oxidadas a un nivel de teoría M06/6-311++G(2d,2p)

Molécula	Mapa de potencial electrostático
1	 Electrostatic potential map of a molecule. The color scale ranges from -5.600×10^{-2} (red) to 5.600×10^{-2} (blue). The molecule is shown with a ball-and-stick model overlaid on the potential surface.

43	-6.565e-2  6.565e-2
44	-5.495e-2  5.495e-2
45	-6.246e-2  6.246e-2

46	 -6.501e-2 6.501e-2
47	 -6.159e-2 6.159e-2
48	 -5.876e-2 5.876e-2

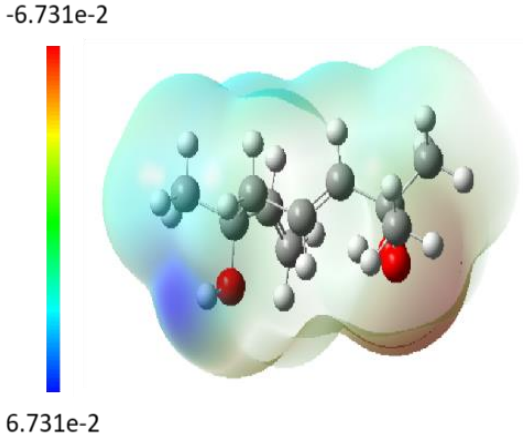
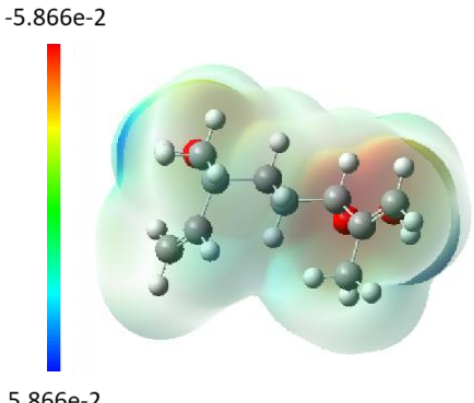
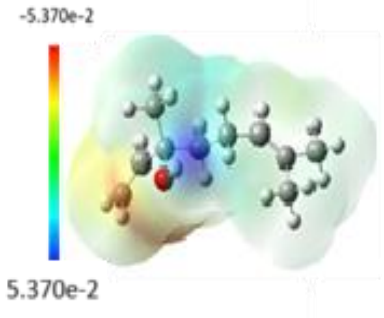
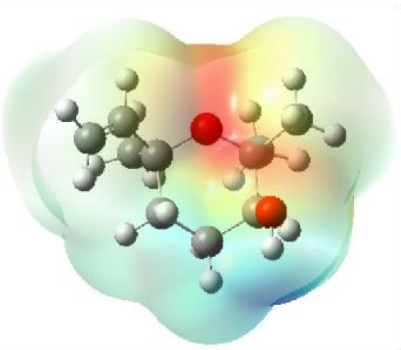
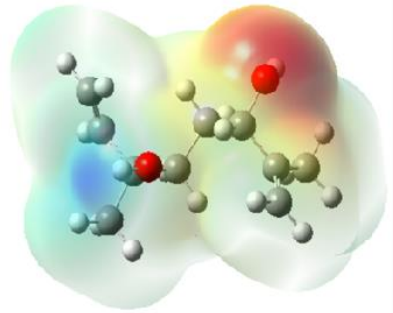
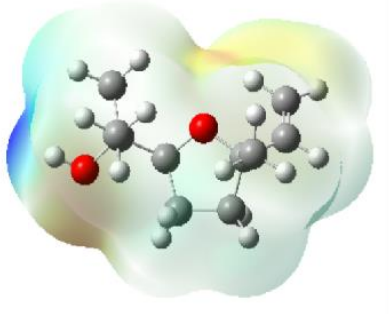
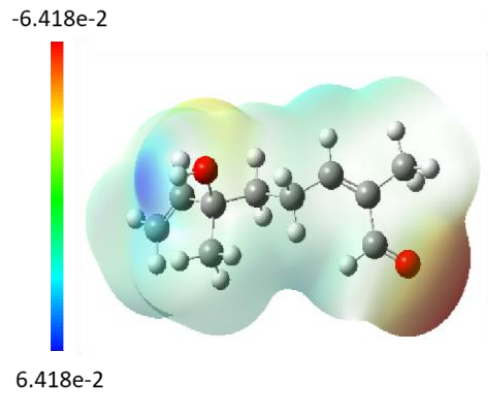
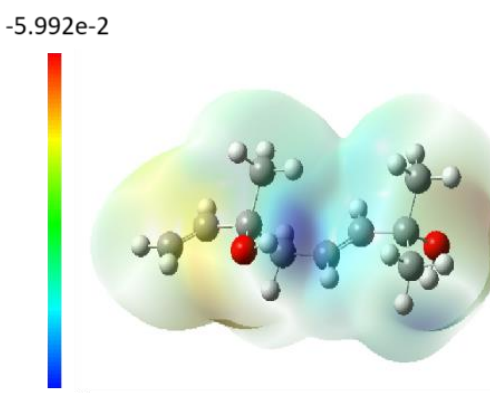
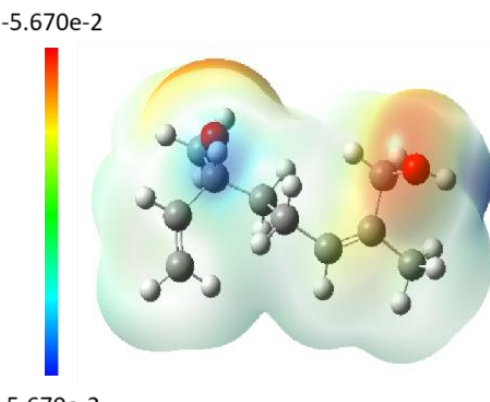
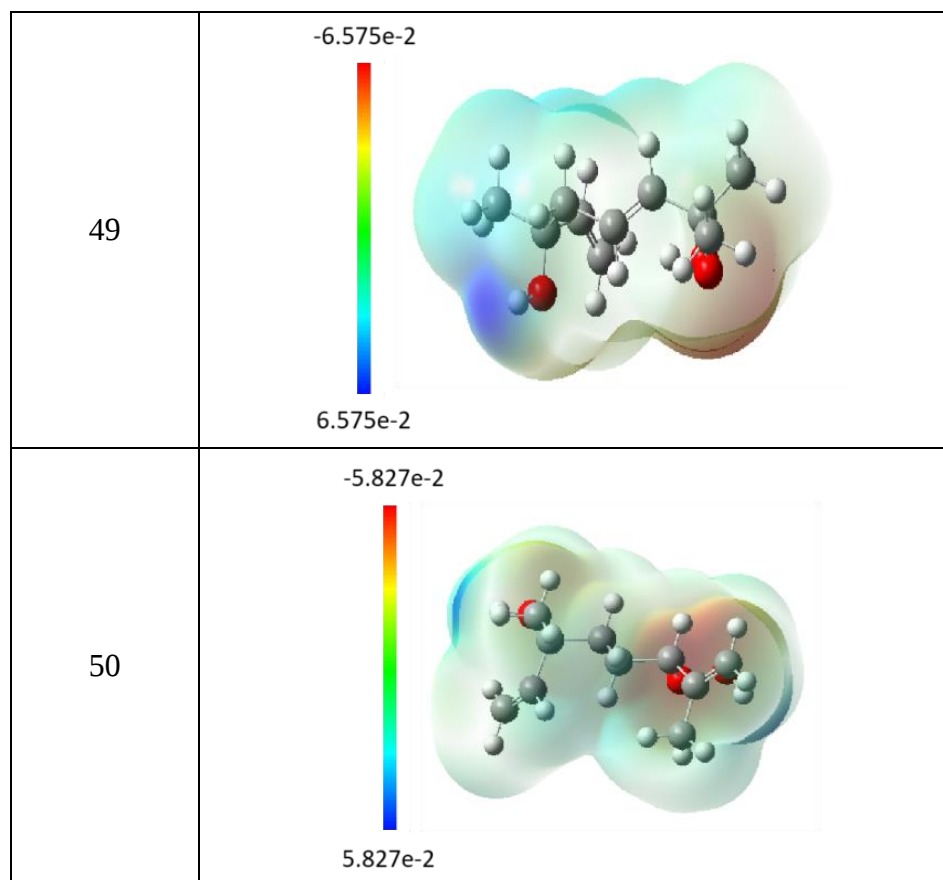
49	
50	

Tabla A4.3: Mapa de potencial electrostático del linalol y las especies oxidadas a un nivel de teoría M06L/6-311++G(2d,2p)

Molécula	Mapa de potencial electrostático
1	

43	$-6.509\text{e-}2$  $6.509\text{e-}2$
44	$-5.401\text{e-}2$  $5.401\text{e-}2$
45	$-6.054\text{e-}2$  $6.054\text{e-}2$

46	
47	
48	



ANEXO 5

Tabla A5.1: Descriptores globales de reactividad de los alérgenos de fragancia calculados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p)

Moléculas	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	ω^+ / eV	ω^- / eV	$\Delta\omega$ / eV
1	6.48	0.94	-3.71	5.54	3.71	1.24	0.49	2.34	2.83
2	6.36	1.04	-3.70	5.32	3.70	1.29	0.53	2.38	2.91
3	6.76	2.39	-4.58	4.38	4.58	2.39	1.39	3.67	5.06
4	6.44	1.02	-3.73	5.42	3.73	1.28	0.52	2.39	2.91
5	6.42	1.00	-3.72	5.42	3.23	1.29	0.51	2.36	2.06
6	6.79	2.49	-4.64	4.30	4.64	2.50	1.48	3.80	5.27
7	6.14	0.66	-3.40	5.48	3.40	1.05	0.38	2.08	2.45
8	6.52	1.06	-3.79	5.46	3.79	1.32	0.54	2.43	2.97
9	8.17	1.90	-5.03	6.27	5.03	2.02	0.96	3.47	4.43
10	7.11	1.04	-4.08	6.07	4.08	1.37	0.54	2.58	3.12
11	6.41	0.68	-3.54	5.74	3.54	1.10	0.39	2.16	2.55
12	6.58	1.25	-3.91	5.33	3.91	1.44	0.62	2.58	3.21
13	6.53	1.27	-3.90	5.26	3.90	1.45	0.64	2.59	3.22
14	5.58	1.18	-3.38	4.39	3.38	1.30	0.59	2.28	2.88
15	7.30	1.11	-4.21	6.19	4.21	1.43	0.57	2.67	3.24

16	6.33	1.08	-3.70	5.24	3.70	1.31	0.55	2.40	2.94
17	5.92	0.78	-3.35	5.14	3.35	1.09	0.42	2.09	2.51
18	6.72	1.39	-4.05	5.33	4.05	1.54	0.70	2.72	3.42
19	6.27	0.87	-3.57	5.40	3.57	1.18	0.46	2.24	2.70

Tabla A5.2: Descriptores globales de reactividad de los alérgenos de fragancia calculados con el nivel de teoría M06/6-311++G(2d,2p)

Moléculas	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	ω^+ / eV	ω^- / eV	$\Delta\omega$ / eV
1	6.51	0.76	-3.64	5.74	3.64	1.15	0.42	2.24	2.66
2	6.45	0.83	-3.64	5.62	3.64	1.18	0.44	2.26	2.71
3	6.81	2.39	-4.60	4.42	4.60	2.39	1.38	3.68	5.05
4	6.42	0.83	-3.63	5.59	3.63	1.18	0.44	2.26	2.70
5	6.40	0.82	-3.61	5.57	3.61	1.16	0.41	2.22	2.69
6	6.80	2.44	-4.62	4.36	4.62	2.45	1.43	3.74	5.17
7	6.17	0.34	-3.26	5.83	3.26	0.91	0.28	1.91	2.19
8	6.51	0.80	-3.65	5.71	3.65	1.17	0.43	2.26	2.69
9	8.11	1.85	-4.98	6.26	4.98	1.98	0.93	3.42	4.35
10	7.06	1.04	-4.05	6.02	4.05	1.36	0.54	2.56	3.10
12	6.63	1.17	-3.90	5.45	3.90	1.40	0.59	2.54	3.13
13	6.59	1.22	-3.90	5.37	3.90	1.42	0.61	2.56	3.17
14	5.62	1.21	-3.42	4.41	3.42	1.32	0.61	2.32	2.92
15	7.52	1.03	-4.28	6.48	4.28	1.41	0.54	2.68	3.23
16	6.41	0.45	-3.43	5.96	3.43	0.99	0.32	2.03	2.35
17	5.97	0.73	-3.35	5.25	3.35	1.07	0.40	2.07	2.47
18	6.76	1.42	-4.09	5.34	4.09	1.57	0.71	2.76	3.47
19	6.31	0.69	-3.50	5.63	3.50	1.09	0.39	2.14	2.53

Tabla A5.3: Descriptores globales de reactividad de los alérgenos de fragancia calculados con el nivel de teoría M06L/6-311++G(2d,2p)

Moléculas	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	ω^+ / eV	ω^- / eV	$\Delta\omega$ / eV
1	6.26	0.36	-3.31	5.90	3.31	0.93	0.28	1.94	2.22
2	6.12	0.72	-3.42	5.39	3.42	1.08	0.40	2.11	2.51
3	6.63	2.32	-4.48	4.31	4.48	2.32	1.34	3.58	4.92
4	6.24	0.70	-3.47	5.54	3.47	1.09	0.39	2.13	2.53
5	6.22	-0.05	-3.17	6.30	3.11	0.76	0.18	1.73	1.91
6	6.64	2.77	-4.71	3.86	4.71	2.87	1.81	4.16	5.97
7	6.01	0.49	-3.25	5.52	3.25	0.96	0.32	1.94	2.26
8	6.39	-0.95	-2.72	7.34	2.72	0.50	0.05	1.41	1.47
9	7.86	1.75	-4.81	6.11	4.81	1.89	0.88	3.28	4.16

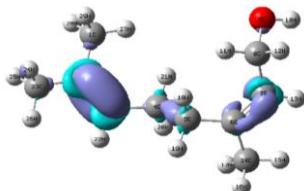
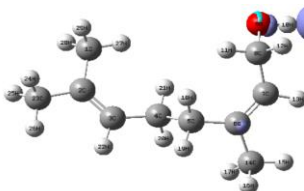
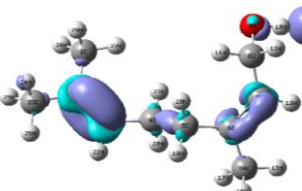
10	6.83	0.82	-3.83	6.00	3.83	1.22	0.45	2.36	2.81
11	6.19	0.39	-3.29	5.80	3.29	0.93	0.29	1.94	2.23
12	6.64	1.11	-3.87	5.52	3.87	1.36	0.56	2.50	3.06
13	6.34	1.23	-3.79	5.12	3.79	1.40	0.61	2.51	3.12
14	5.39	1.09	-3.24	4.30	3.24	1.22	0.55	2.17	2.71
15	6.83	-1.38	-2.73	8.20	2.73	0.45	0.03	1.39	1.42
16	6.00	0.71	-3.35	5.28	3.35	1.06	0.39	2.07	2.46
17	5.75	0.60	-3.18	5.15	3.18	0.98	0.35	1.93	2.28
19	6.09	0.71	-3.40	5.38	3.40	1.08	0.39	2.09	2.49

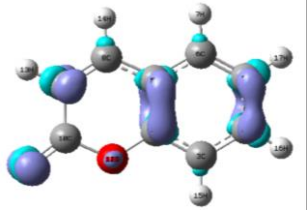
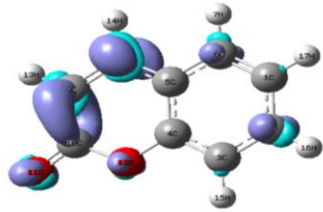
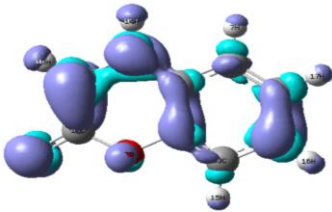
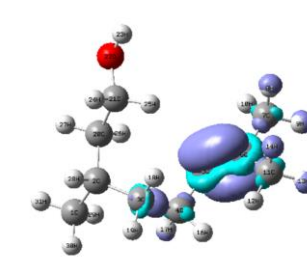
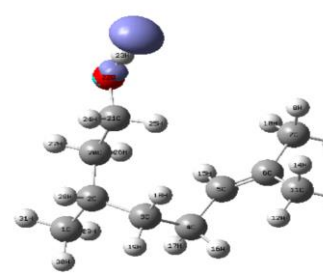
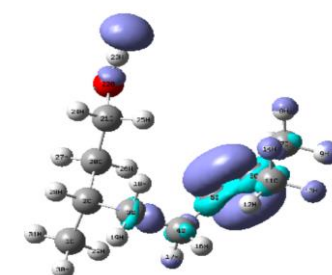
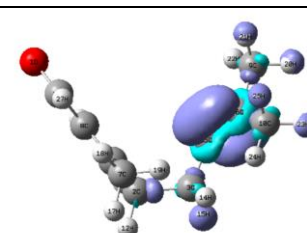
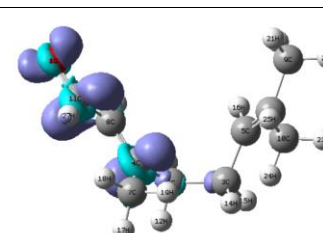
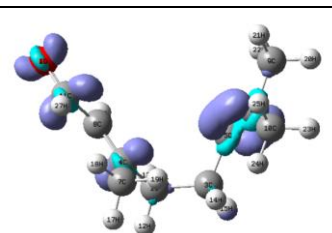
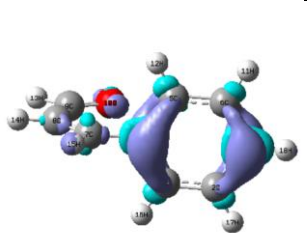
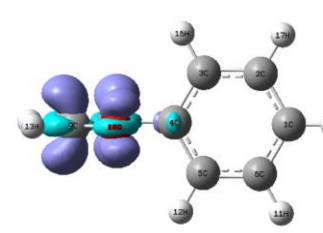
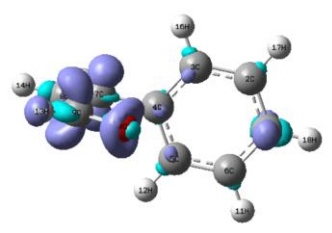
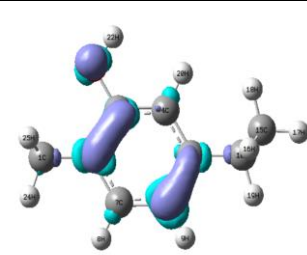
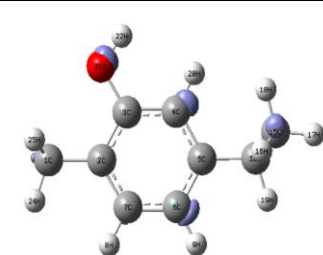
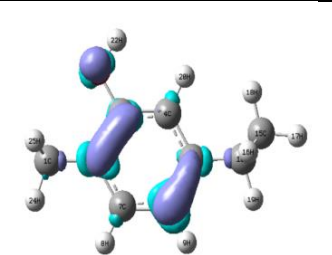
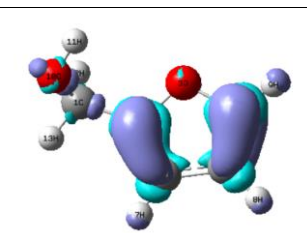
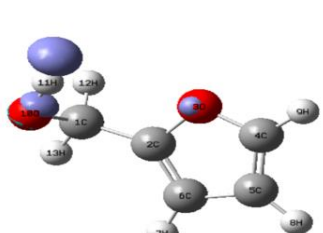
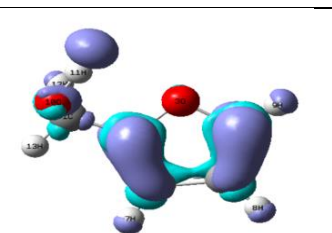
Tabla A5.4: Descriptores globales de reactividad de los alérgenos de fragancia calculados con el nivel de teoría ω B97XD/6-311++G(2d,2p)

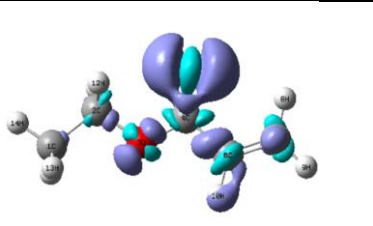
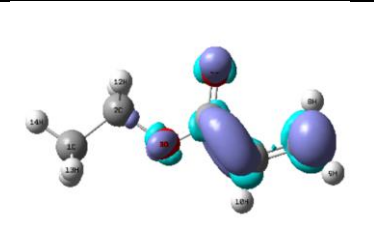
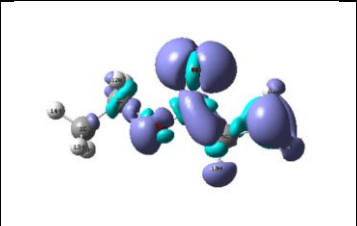
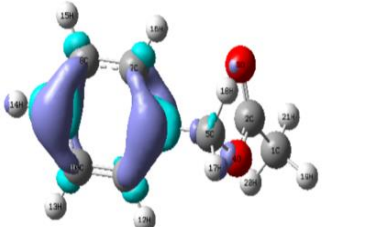
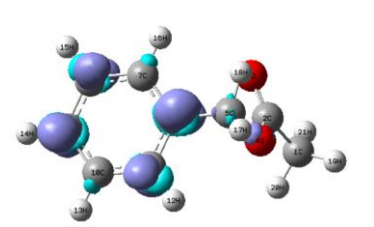
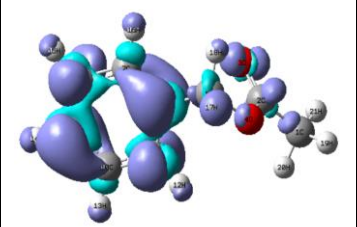
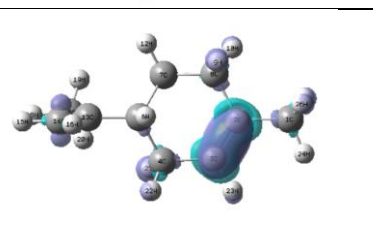
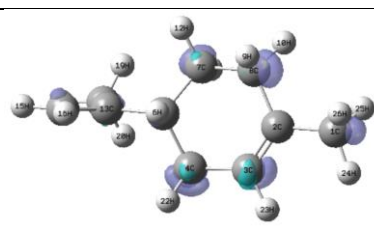
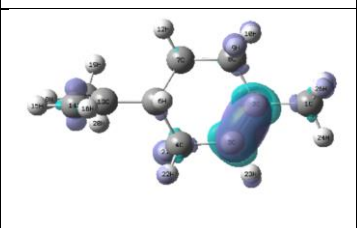
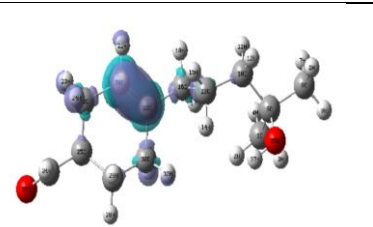
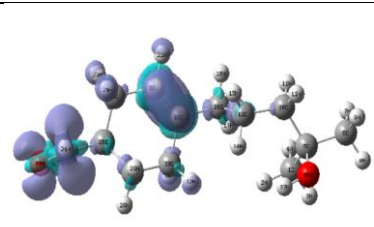
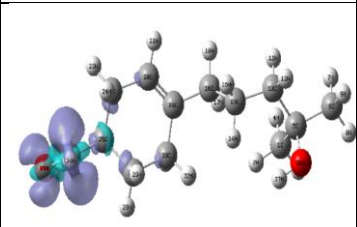
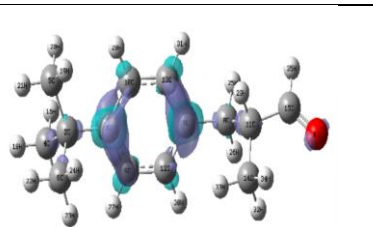
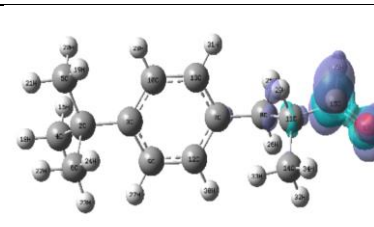
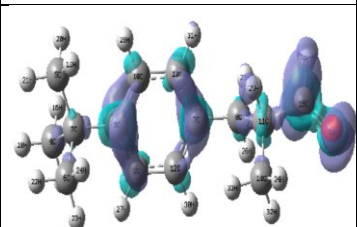
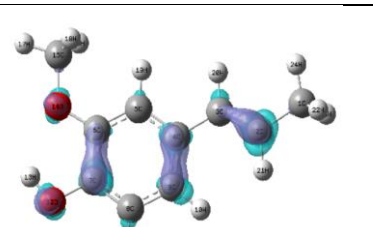
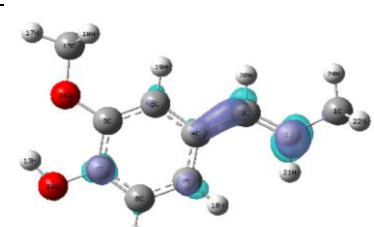
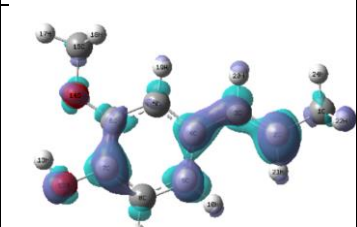
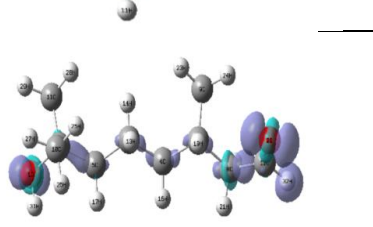
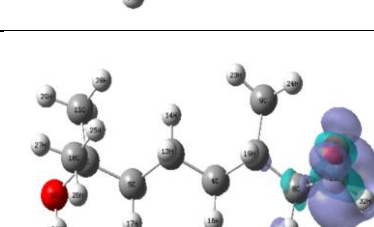
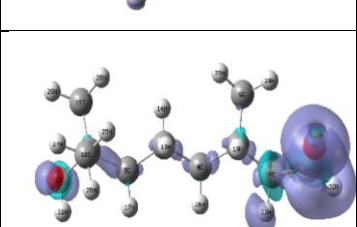
Moléculas	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega^+ /$ eV	ω^- / eV	$\Delta\omega /$ eV
1	6.54	0.24	-3.39	6.30	3.39	0.91	0.26	1.96	2.22
2	6.53	0.15	-3.34	6.38	3.34	0.87	0.24	1.91	2.14
3	6.88	2.26	-4.57	4.62	4.57	2.26	1.26	3.54	4.80
4	6.48	0.12	-3.30	6.36	3.30	0.86	0.23	1.88	2.11
5	6.45	0.11	-3.32	6.34	3.32	0.84	0.21	1.83	2.12
6	6.95	2.37	-4.66	4.59	4.66	2.37	1.34	3.67	5.02
7	6.20	0.20	-3.20	6.00	3.20	0.86	0.24	1.84	2.09
8	6.51	0.34	-3.43	6.18	3.43	0.95	0.29	2.00	2.29
9	8.14	1.76	-4.95	6.38	4.95	1.92	0.88	3.36	4.25
10	7.13	0.87	-4.00	6.26	4.00	1.28	0.47	2.47	2.94
11	6.49	0.20	-3.35	6.29	3.35	0.89	0.25	1.92	2.17
12	6.32	1.15	-3.57	5.42	3.77	1.29	0.41	2.41	3.01
13	6.65	1.10	-3.88	5.55	3.88	1.35	0.56	2.50	3.06
14	5.72	1.04	-3.38	4.68	3.38	1.22	0.52	2.21	2.73
15	7.52	0.20	-3.86	7.32	3.86	1.02	0.28	2.21	2.49
16	6.51	0.22	-3.37	6.30	3.37	0.90	0.25	1.94	2.19
17	6.00	0.20	-3.10	5.79	3.10	0.83	0.24	1.78	2.02
18	6.78	1.16	-3.97	5.62	3.97	1.40	0.59	2.57	3.16
19	6.34	0.38	-3.36	5.96	3.36	0.95	0.29	1.97	2.27

ANEXO 6

Tabla A6.1: Sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos $f(-)$, electrofílicos $f(+)$ y de radicales libres $f(0)$, de los AF evaluados a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p).

Molécul a	$F(-)$	$F(+)$	$F(0)$
2			

3			
4			
5			
6			
7			
8			

9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

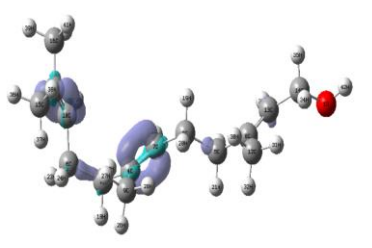
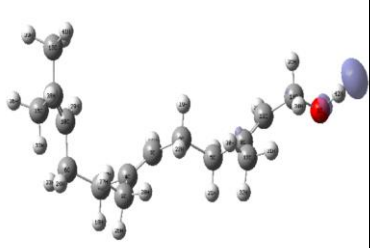
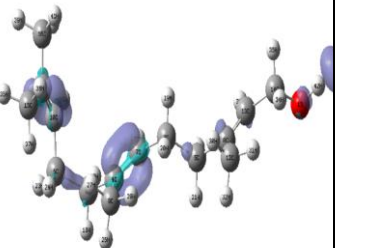
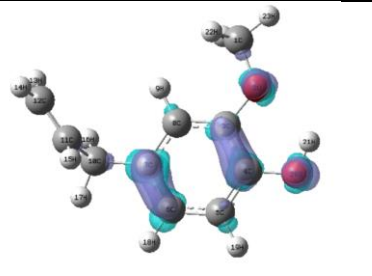
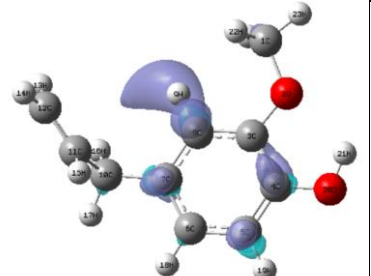
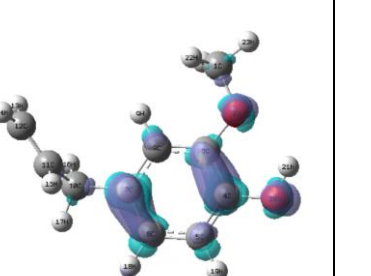
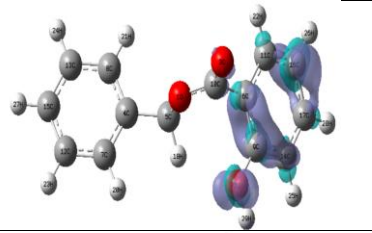
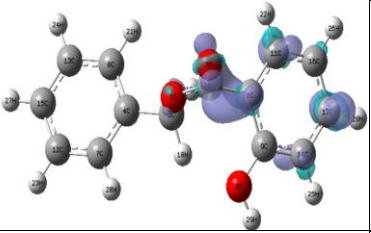
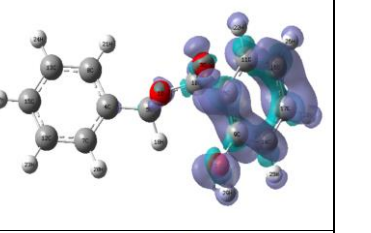
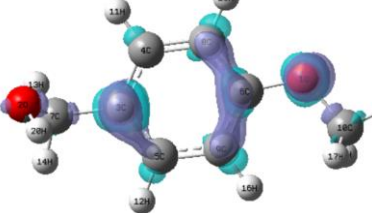
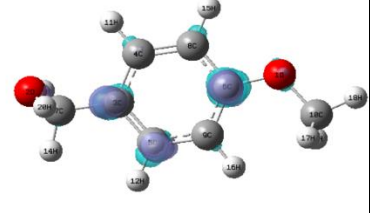
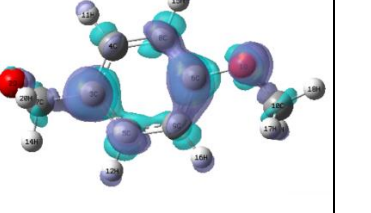
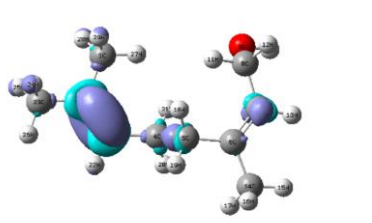
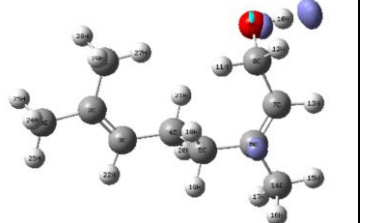
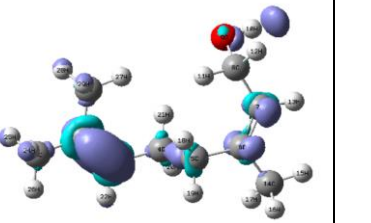
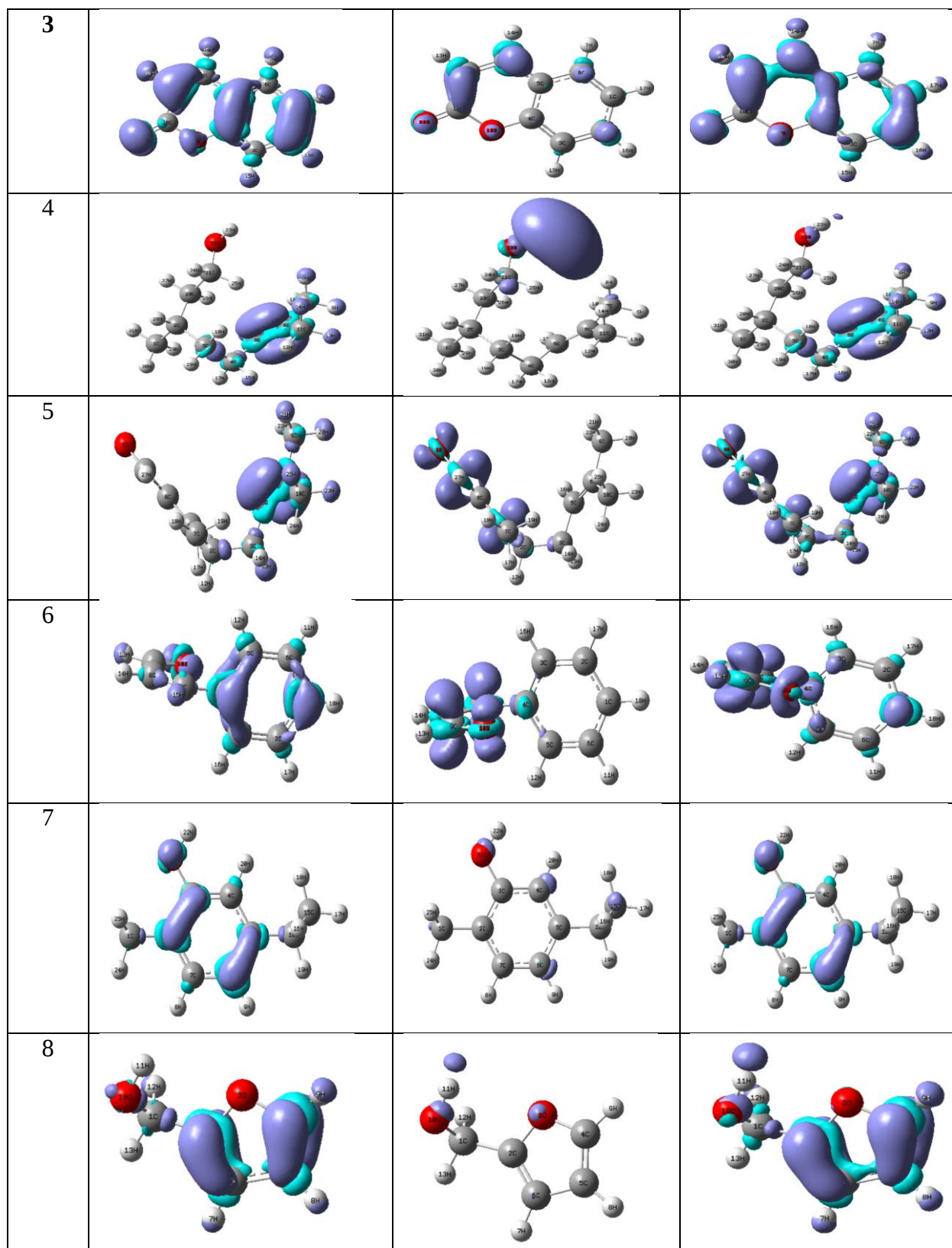
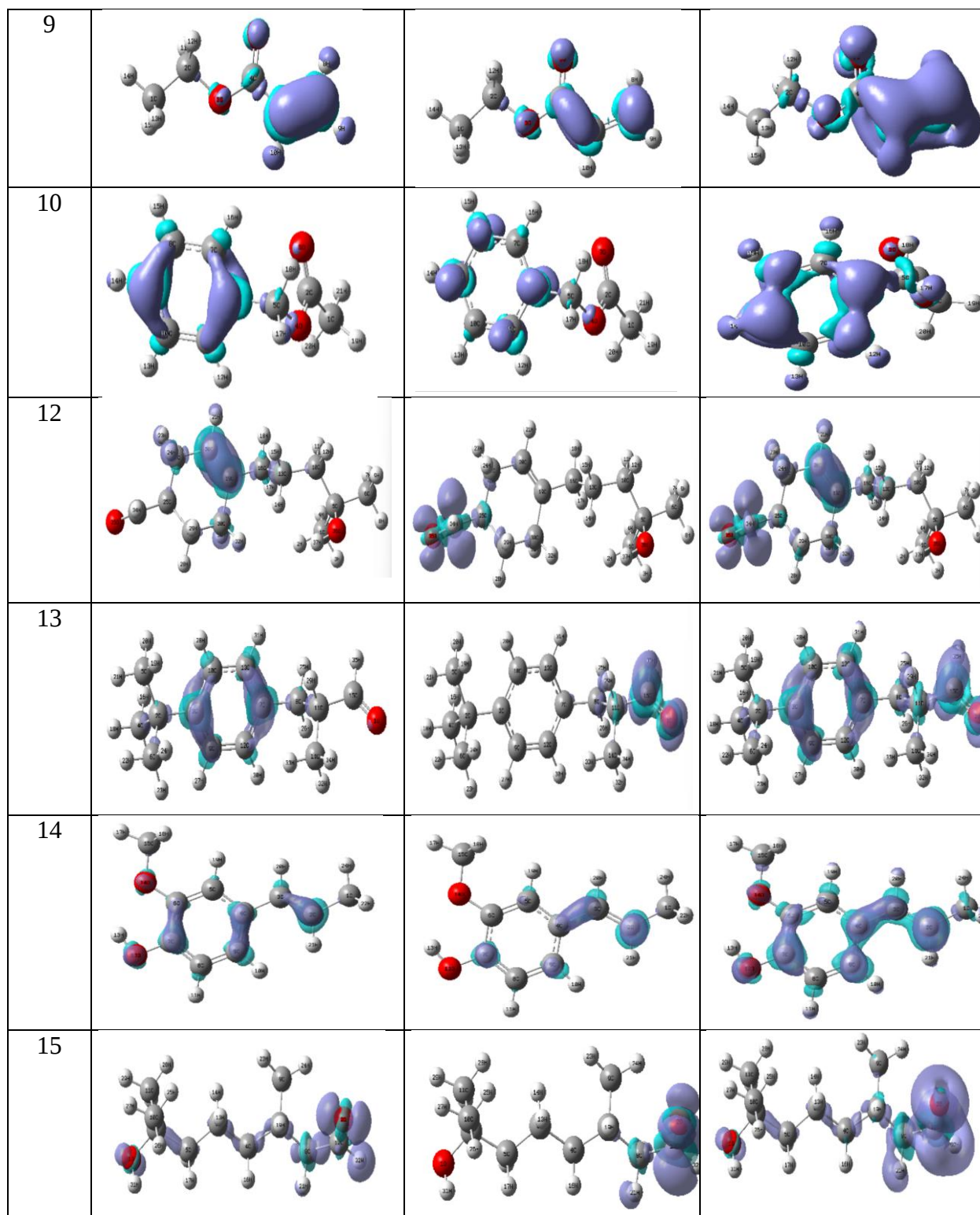
16			
17			
18			
19			

Tabla A6.2: Sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos $f(-)$, electrofílicos $f(+)$ y de radicales libres $f(0)$, de los AF evaluados a un nivel de teoría M06/6-311++G(2d,2p).

Molécula	F(-)	F(+)	F(0)
2			

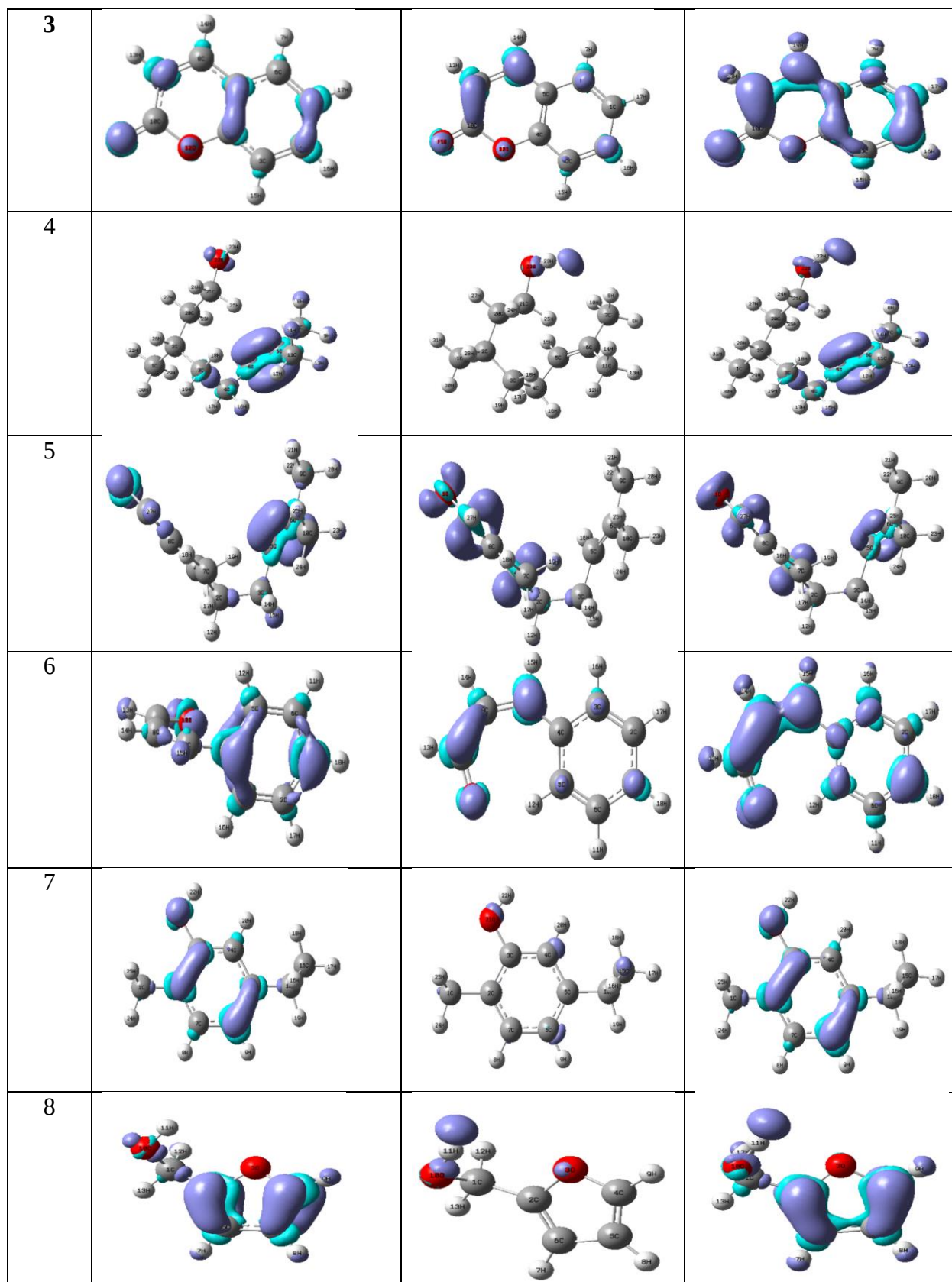


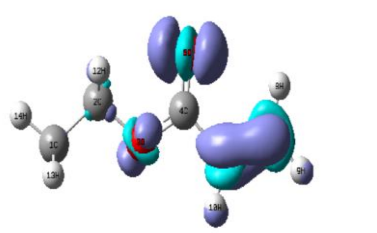
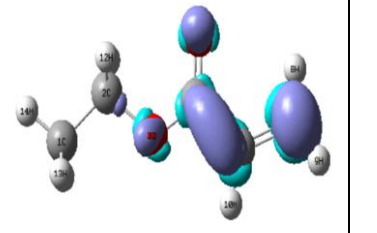
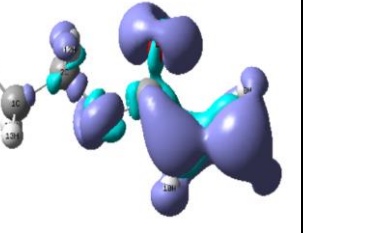
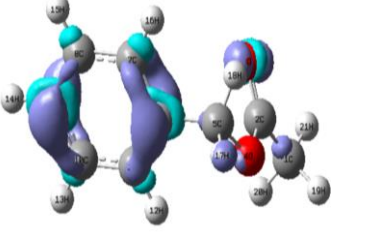
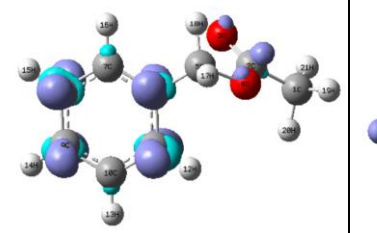
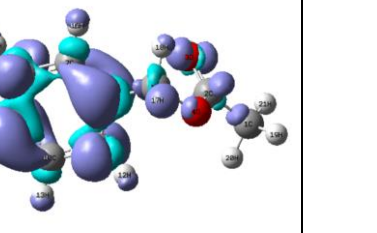
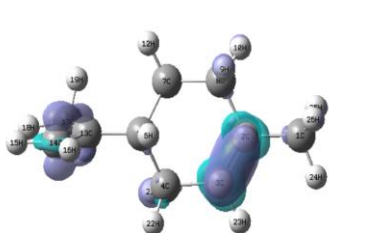
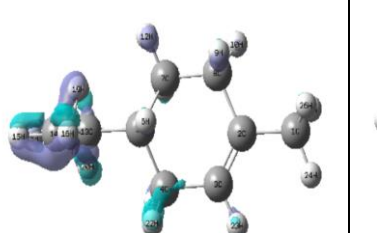
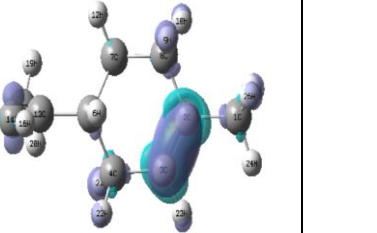
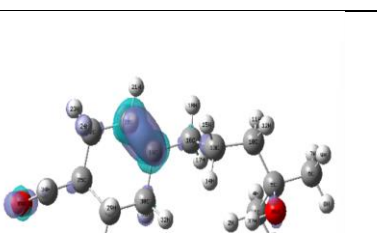
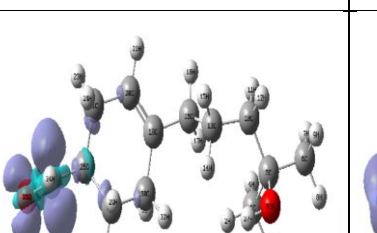
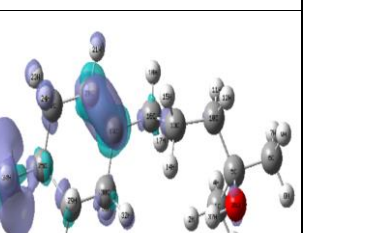
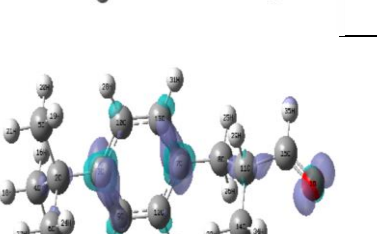
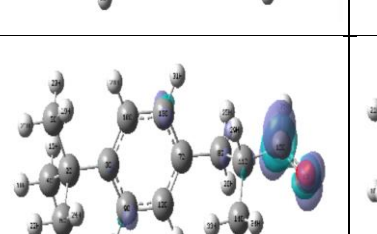
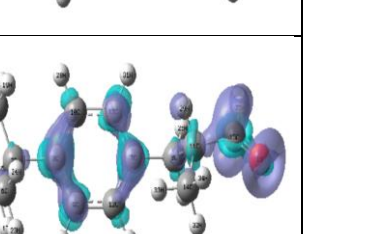
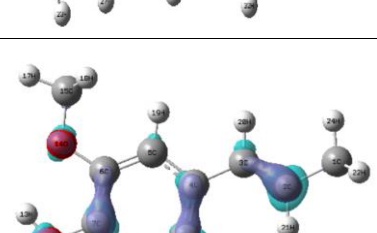
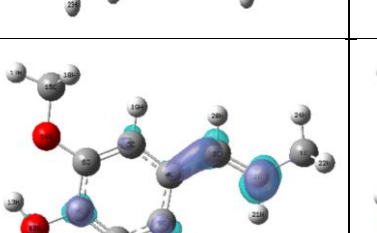
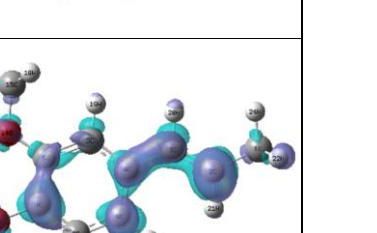


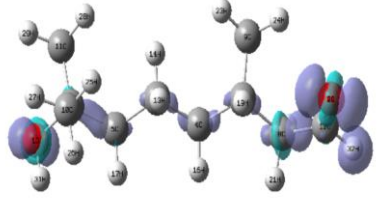
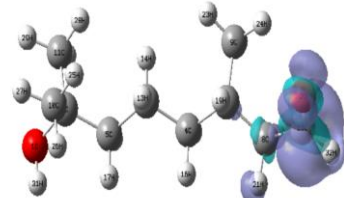
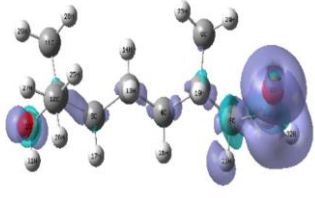
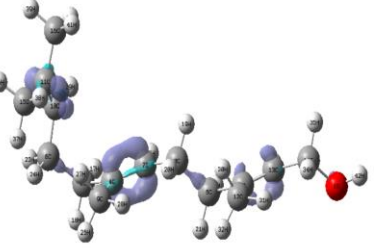
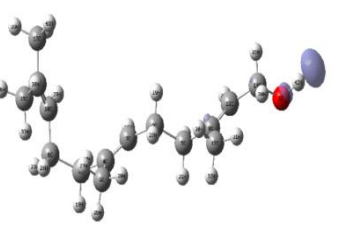
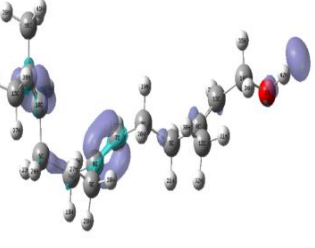
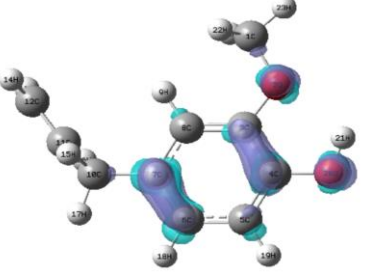
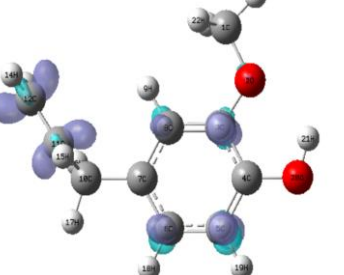
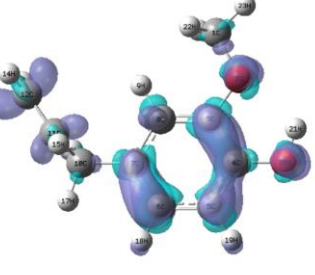
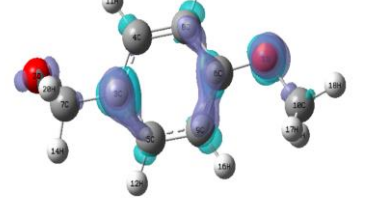
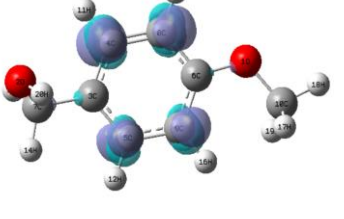
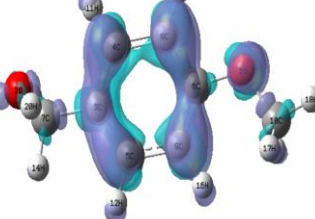
16			
17			
18			
19			

Tabla A6.3: Sitios más susceptibles para ataques nucleofílicos $f(-)$, electrofílicos $f(+)$ y de radicales libres $f(0)$, de los AF evaluados a un nivel de teoría M06L/6-311++G(2d,2p).

Molécula	$F(-)$	$F(+)$	$F(0)$
2			



9			
10			
11			
12			
13			
14			

15			
16			
17			
19			

ANEXO 7

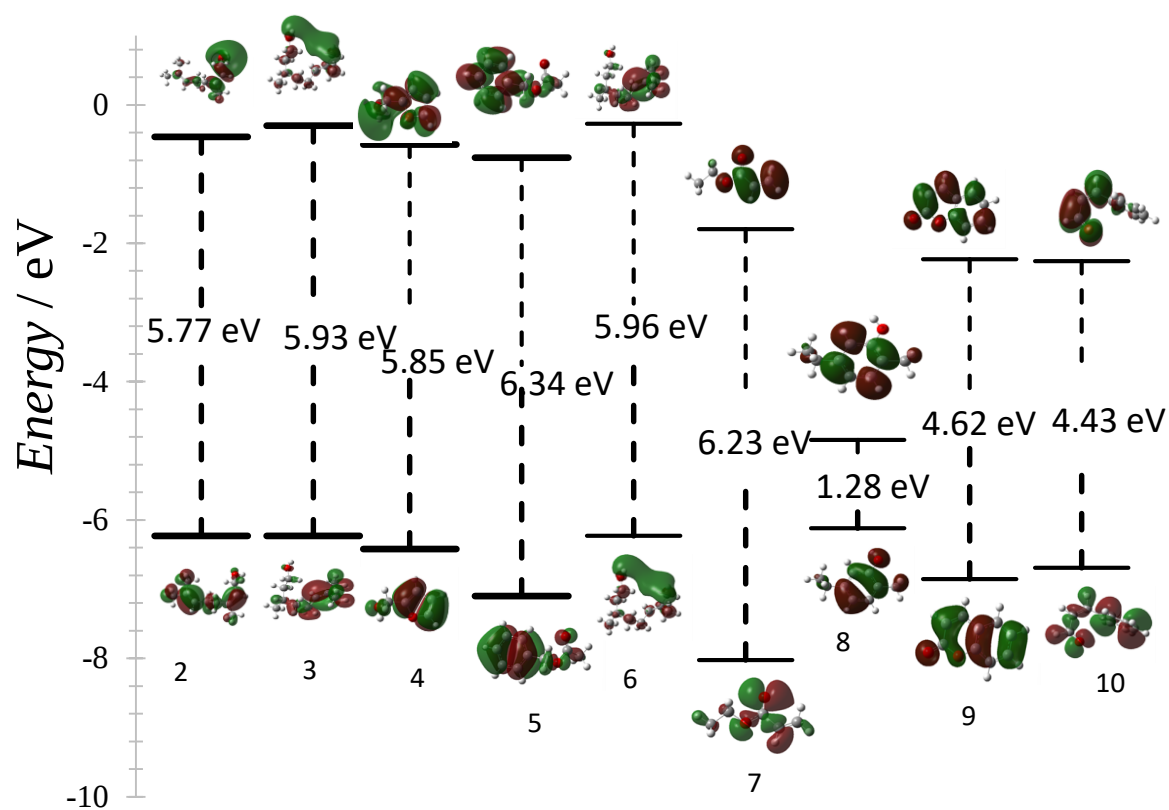


Figura A7.1 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p).

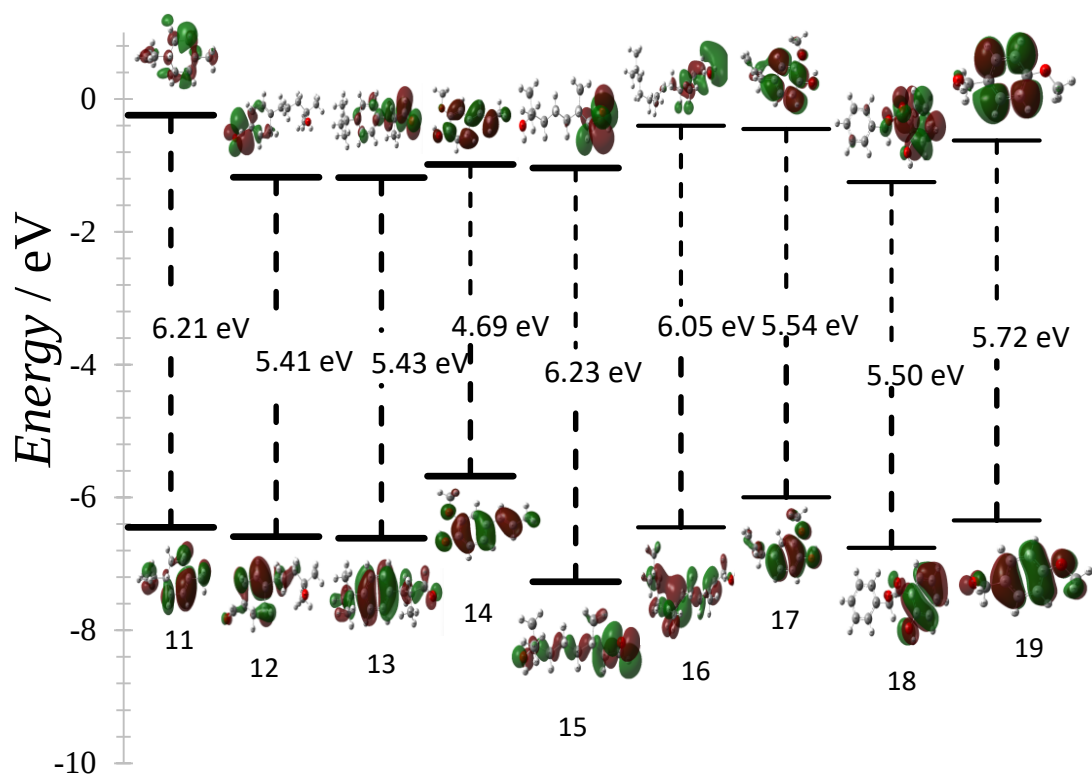


Figura A7.2 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p).

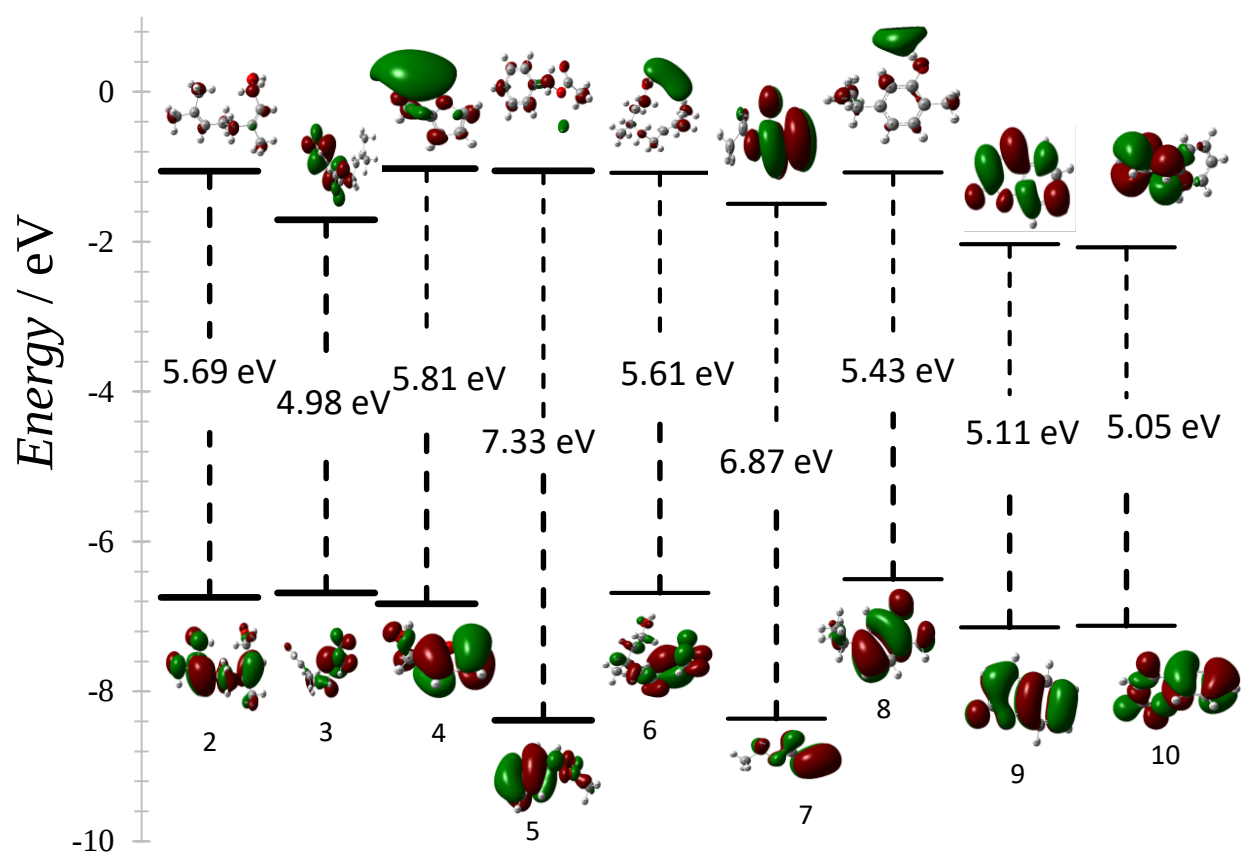


Figura A7.3 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría M06/6-311++G(2d,2p).

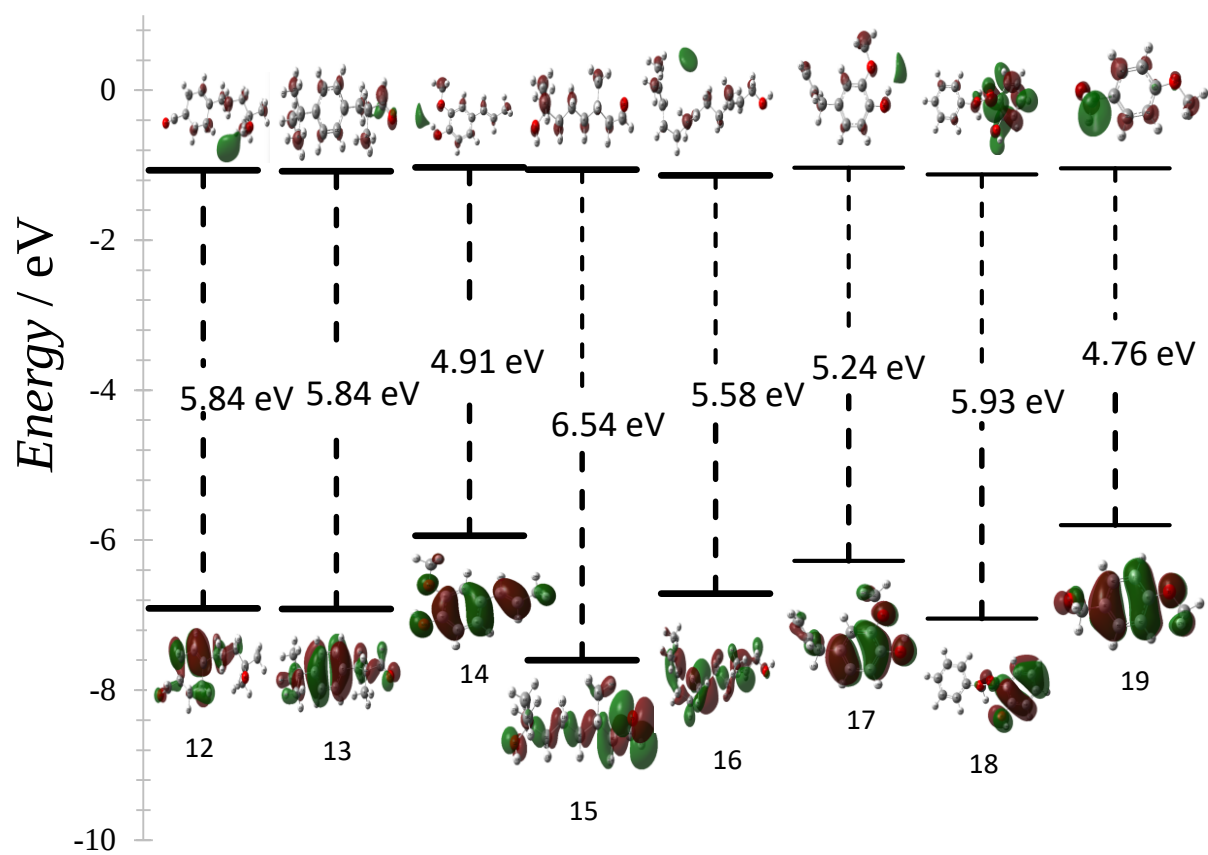


Figura A7.4 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría M06/6-311++G(2d,2p).

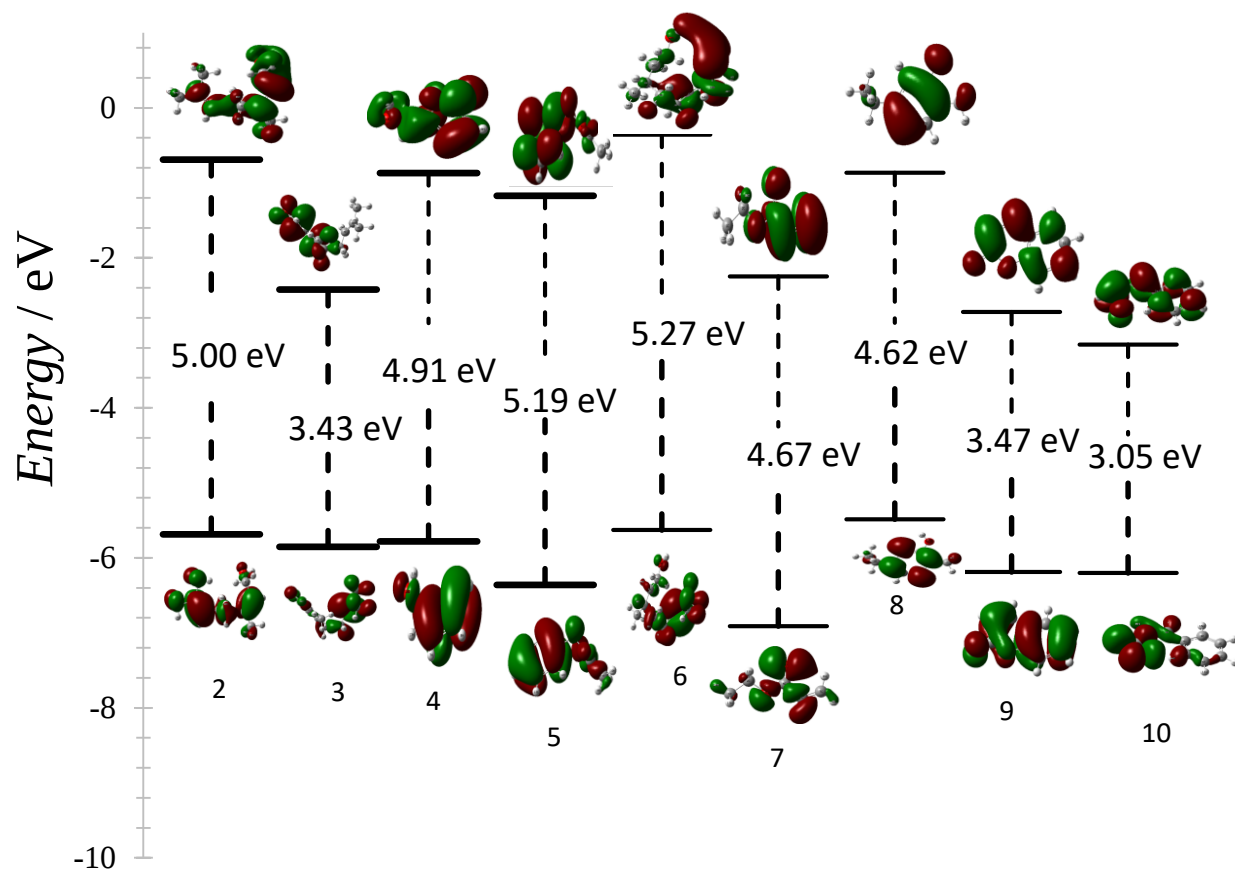


Figura A7.5 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría M06L/6-311++G(2d,2p).

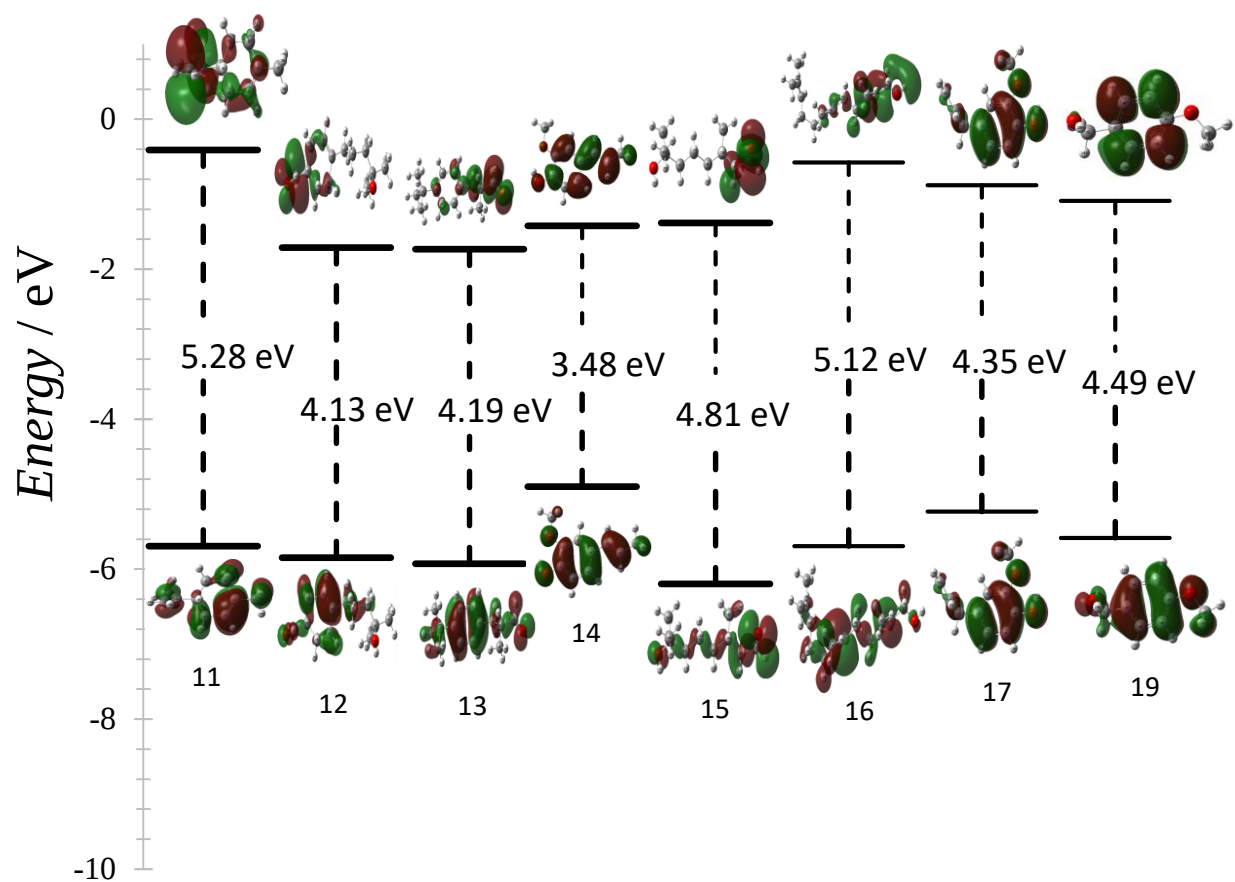


Figura A7.6 Valores de la brecha (GAP) de los orbitales moleculares HOMO – LUMO, las imágenes en valores inferiores representan al orbital HOMO y los superiores a os orbitales LUMO, calculados al nivel de teoría M06L/6-311++G(2d,2p).

ANEXO 8

Tabla A8.1: Mapa de potencial electrostático los alérgenos de fragancia a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p)

Molécula	Mapa de potencial electrostático	Molécula	
1		11	
2		12	

3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	

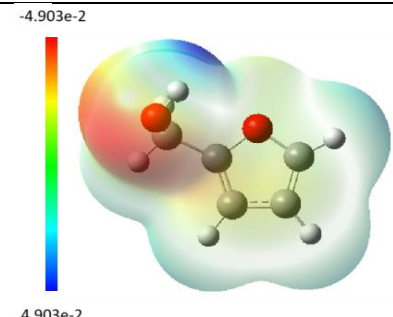
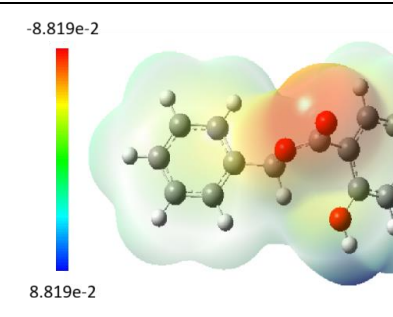
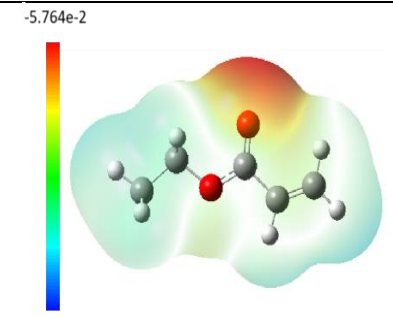
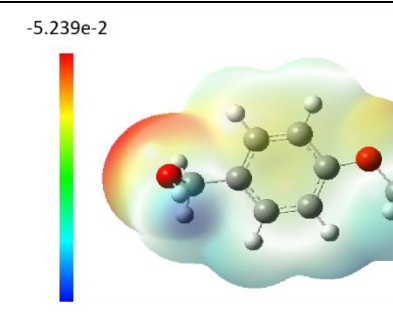
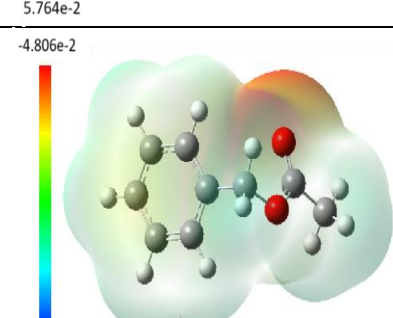
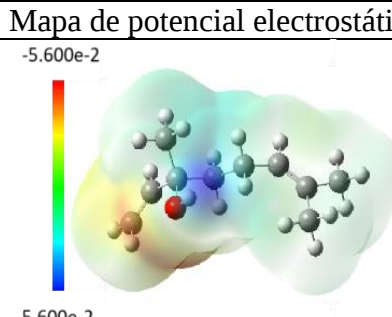
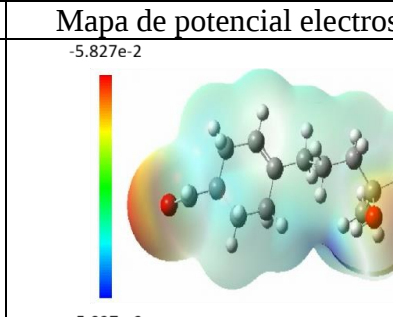
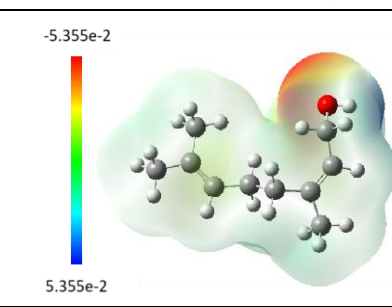
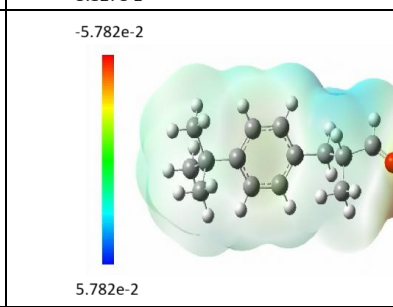
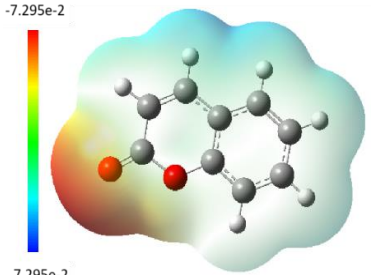
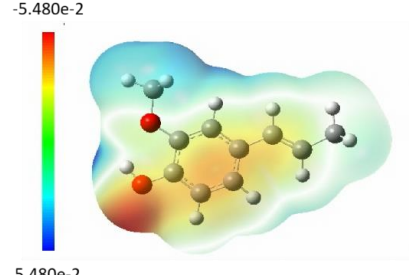
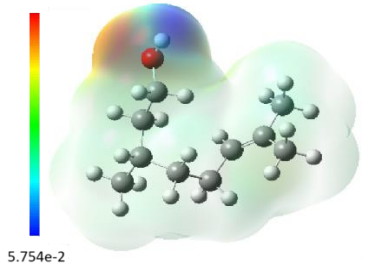
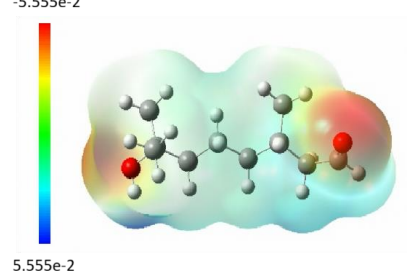
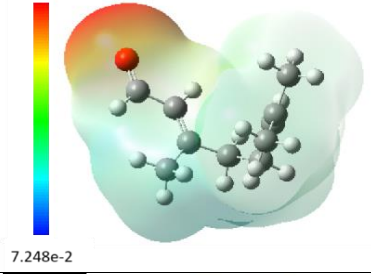
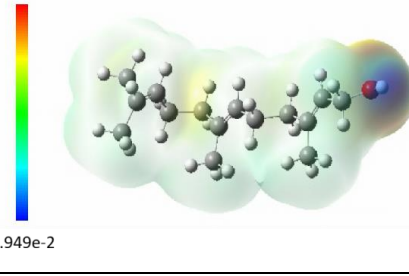
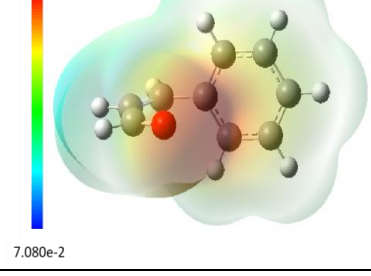
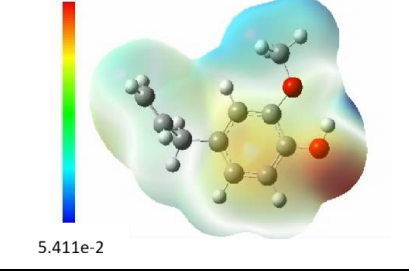
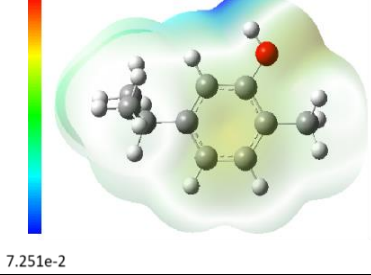
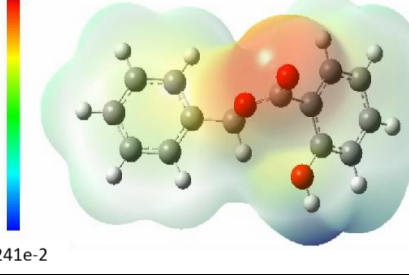
8		18	
9		19	
10			

Tabla A8.2: Mapa de potencial electrostático los alérgenos de fragancia a un nivel de teoría M06/6-311++G(2d,2p)

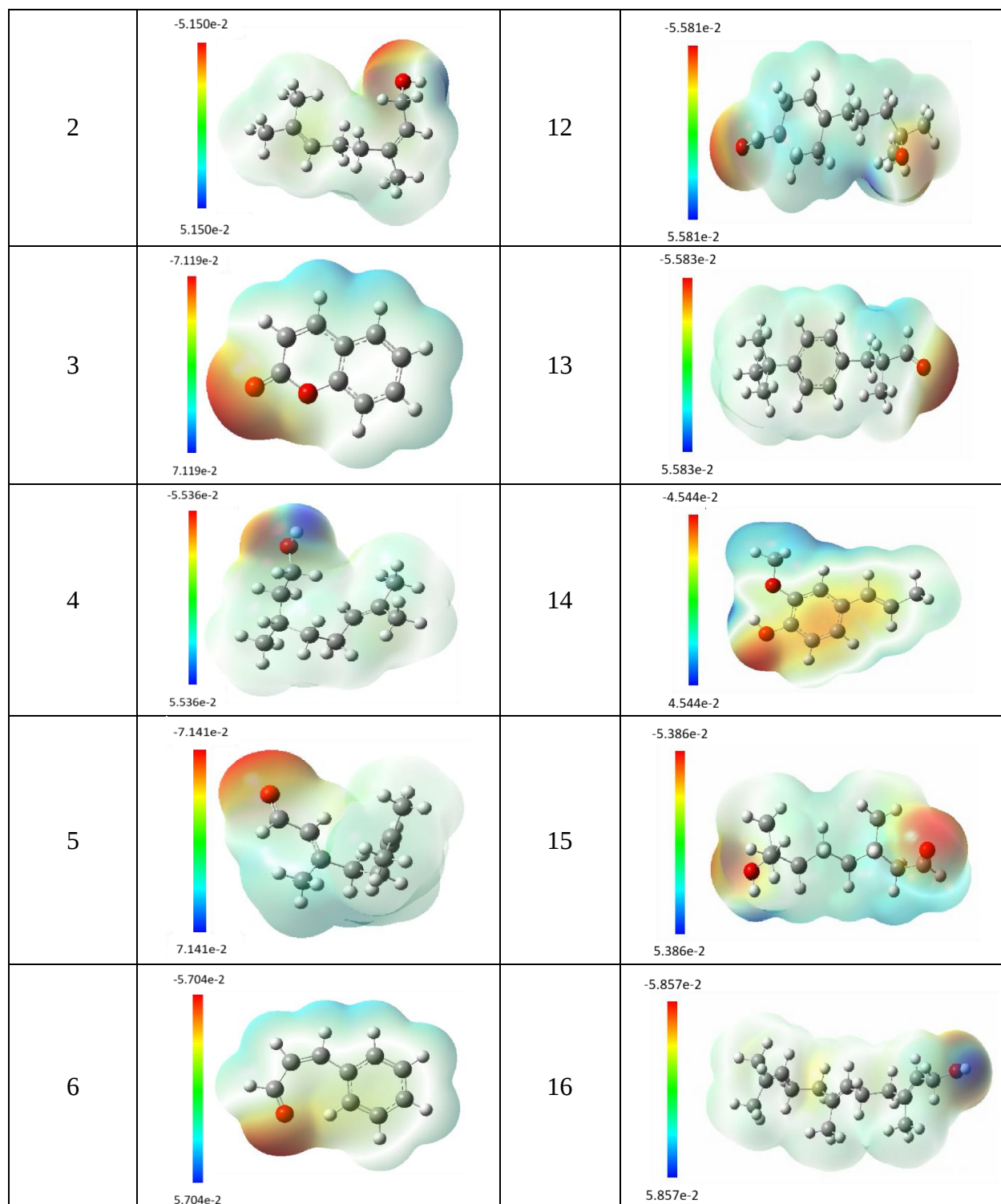
Molécula	Mapa de potencial electrostático	Molécula	Mapa de potencial electrostático
1		12	
2		13	

3	 -7.295e-2 7.295e-2	14	 -5.480e-2 5.480e-2
4	 -5.754e-2 5.754e-2	15	 -5.555e-2 5.555e-2
5	 -7.248e-2 7.248e-2	16	 -5.949e-2 5.949e-2
6	 -7.080e-2 7.080e-2	17	 -5.411e-2 5.411e-2
7	 -7.251e-2 7.251e-2	18	 -5.241e-2 5.241e-2

8		19	
9			
10			

Tabla A8.3: Mapa de potencial electrostático los alérgenos de fragancia a un nivel de teoría M06L/6-311++G(2d,2p)

Molécula	Mapa de potencial electrostático	Molécula	Mapa de potencial electrostático
1		11	



7		17	
8		19	
9			
10			

ANEXO 9

Estudio computacional de las interacciones entre alérgenos de fragancia con los receptores olfativos OR1A1, OR5AN1 y el receptor de histamina H2 Computational Study of the Interactions between Fragrance Allergens and the Olfactory Receptors OR1A1, OR5AN1, and the Histamine H2 Receptor

K. Canseco-Sandoval^a, C.H. Rios-Reyes^a, L. H. Mendoza-Huizar^{a,*}

^a Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

Resumen

En este trabajo se realizaron estudios de acoplamiento molecular con cinco alérgenos de fragancia (geraniol, linal, eugenol, salicilato de bencilo y (4-metoxifenil)metanol) sobre los receptores olfativos humanos OR1A1 (UniProt: Q9P1Q5) y OR5AN1 (UniProt: Q8NGI8), así como sobre el receptor de histamina H2 (PDB ID: 7UL3). OR1A1 mostró preferencia por ligandos hidrofóbicos lineales, mientras que OR5AN1 presentó mayor flexibilidad hacia compuestos polares, y el receptor H2 interactuó con los alérgenos mediante interacciones hidrofóbicas y enlaces de hidrógeno. La conservación de residuos de tirosina en los sitios de unión de los tres receptores sugiere mecanismos de reconocimiento molecular compartidos. La evaluación de homología indicó similitudes del 23.9 % y 38.1 % entre OR1A1 y OR5AN1 con H2, respectivamente, lo que apunta a una relación evolutiva dentro de la familia GPCR y posibles cruces en vías de señalización. Estos hallazgos respaldan que algunos alérgenos de fragancia pueden interactuar con receptores no olfativos como el receptor de histamina H2, contribuyendo a la aparición de reacciones alérgicas sistémicas.

Palabras Clave: Homología; alérgenos de fragancia; receptores olfativos; energía de unión.

Abstract

In this work, molecular docking analyses were performed with five fragrance allergens (geraniol, linal, eugenol, benzyl salicylate, and (4-methoxyphenyl)methanol) on the human olfactory receptors OR1A1 (UniProt: Q9P1Q5) and OR5AN1 (UniProt: Q8NGI8), as well as on the histamine H2 receptor (PDB ID: 7UL3). OR1A1 exhibited a preference for linear hydrophobic ligands, whereas OR5AN1 showed greater flexibility toward polar compounds. The H2 receptor interacted with the allergens through hydrophobic contacts and hydrogen bonds. The conservation of tyrosine residues in the binding sites of the three receptors suggests shared mechanisms of molecular recognition. Homology assessment revealed sequence similarities of 23.9% and 38.1% between OR1A1 and OR5AN1 with H2, respectively, indicating an evolutionary relationship within the GPCR family and potential cross-talk in signaling pathways. These findings support the hypothesis that some fragrance allergens may interact with non-olfactory receptors such as the histamine H2 receptor, contributing to the onset of systemic allergic reactions.

Keywords: Homology; fragrance allergens; olfactory receptors; binding energy.

1. Introducción

Las alergias son respuestas exageradas del sistema inmunológico frente a sustancias que al ser inhaladas, tocadas o ingeridas, aparentemente no representan una amenaza real para el organismo (Zubeldia, 2021). Estas sustancias, conocidas como alérgenos, pueden ser de origen natural o sintético. Las reacciones alérgicas, por lo general ocurren

cuando una persona entra en contacto con un alérgeno. No obstante, no todos los individuos expuestos desarrollan alergias, ya que su aparición depende de factores genéticos, epigenéticos y ambientales (Traidl-Hoffmann, Jakob, & Behrendt, 2009). De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs, las reacciones alérgicas pueden dividirse en cuatro tipos: tipo I (inmediata o anafiláctica), tipo II (citotóxica), tipo

*Autor para la correspondencia: hhuizar@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: ca390585@uaeh.edu.mx (Karen Canseco Sandoval), clara_rios@uaeh.edu.mx (Clara Hilda Rios-Reyes), hhuizar@uaeh.edu.mx (Luis Humberto Mendoza Huizar)

Historial del manuscrito: recibido el 22/08/2025, última versión-revisada recibida el 03/11/2025, aceptado el 06/11/2025, publicado el 12/12/2025. **DOI:** <https://doi.org/10.29057/icbi.v13iEspecial4.15738>



III (por inmunocomplejos) y tipo IV (tardía o mediada por células T) (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2021).

Recientemente, se ha identificado un tipo de alergia relacionada con compuestos volátiles y aromáticos presentes en productos como perfumes y otros artículos de uso cotidiano, denominados alérgenos de fragancia (AF) (Ccoo, 2011) (Ben, Spontón, Chavez, Medina, & Tomasina, 2014). Aunque estos compuestos están permitidos en bajas concentraciones en productos domésticos, estudios realizados en Europa indican que al menos el 5 % de la población presenta reacciones alérgicas a alguno de ellos (Diepgen et al., 2016). Las manifestaciones más comunes incluyen dermatitis alérgica de contacto, así como síntomas respiratorios como rinitis y asma; en casos más sensibles, también pueden presentarse reacciones sistémicas como urticaria o migrañas (Yi et al., 2022). De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs, las reacciones alérgicas debida a alérgenos de fragancia se asocian principalmente a reacciones tipo IV (retardadas) mediadas por linfocitos T, aunque algunos compuestos volátiles pueden inducir síntomas respiratorios compatibles con reacciones tipo I (inmediatas) mediadas por IgE (Abbas et al., 2021; Bousquet, Van Cauwenberge, & Khaltaev, 2001). Sin embargo, la exposición frecuente a estos alérgenos y la variedad de reacciones observadas sugieren que los AF no interactúan únicamente con los receptores olfativos (Rovira, 2010). Por ejemplo, la presencia de dermatitis de contacto y migrañas indica que estos compuestos pueden unirse a otras proteínas en el organismo, no exclusivamente a los receptores olfativos, lo que amplía su impacto biológico y podría explicar la diversidad de síntomas asociados (Iriarte, Miró, & Mollinedo, 2019) (Agu et al., 2023) (Abril-Mayorga, 2018) (Nogué et al., 2007). En consecuencia, los AF pueden ser factores desencadenantes en el desarrollo de estas alergias (Paredes Rizo, 2018). Por ello, comprender cómo se unen estos alérgenos a diferentes proteínas del cuerpo resulta valioso para detectar posibles sintomatologías asociadas. Aquí es importante mencionar que la capacidad de los AF para unirse a distintas proteínas implica que estas comparten sitios de unión similares, lo que en biología molecular se denomina homología. La homología se refiere a la similitud estructural o funcional entre proteínas debido a su descendencia de un ancestro común (Urquiza, Carezzano, Dorfänger, & Alonso, 2012). Esta semejanza suele asociarse con la conservación de la secuencia de aminoácidos y la estructura tridimensional a lo largo de la evolución [15]. Con frecuencia, las proteínas homólogas mantienen sitios de unión similares, lo que permite que diferentes moléculas se acoplen a más de un receptor (Peña, 2015). Por ello, un estudio de homología entre los receptores olfativos OR5AN1 y OR1A1 y otras proteínas podría ser clave para entender cómo se unen estos alérgenos odorantes y qué tipo de sintomatología pueden ocasionar al interactuar con proteínas homólogas. Los receptores olfativos (ORs) son proteínas acopladas a proteínas G (GPCRs, G-Protein Coupled Receptors) involucradas en la detección de odorantes. Cada receptor presenta una especificidad estructural que determina su capacidad para reconocer diferentes moléculas odorantes. En particular, los receptores OR1A1 y OR5AN1 han sido reportados por su participación en la detección de aldehídos y alcoholes terpénicos, familias químicas que incluyen compuestos alérgenos como linalol,

citronelol, geraniol y salicilato de bencilo (Figura 1). Aquí resulta interesante mencionar que los receptores de histamina también son proteínas acopladas a proteína G, cuya función principal es mediar las respuestas celulares a la histamina, un neurotransmisor y modulador inmunológico. Su función específica depende del tipo de receptor y del tejido donde se exprese. Por lo que, en el presente trabajo se plantea como objetivo caracterizar computacionalmente las interacciones de estos alérgenos con OR1A1 y OR5AN1, así como identificar su posible homología estructural con el receptor de la Histamina H2 (PDB ID 7UL3), para aportar un entendimiento más integral sobre el papel de la homología proteica en la respuesta inmune frente a los alérgenos de fragancia, lo cual podría ser clave para el diseño de estrategias de diagnóstico y tratamiento más efectivos.

2. Metodología

Las secuencias aminoácidas de los receptores olfativos OR1A1 (UniProt: Q9P1Q5) y OR5AN1 (UniProt: Q8NGI8) y del receptor de histamina H2 (PDB ID: 7UL3) se obtuvieron de la base de datos UniProt (Bateman et al., 2023) y Protein Databank (Berman et al., 2000). Se seleccionaron cinco alérgenos de fragancia reportados en la literatura debido a su relevancia y alta frecuencia en productos de uso cotidiano: (2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol (geraniol), 3-(4-terc-butilfenil)-2-metilpropanal (lilial), 2-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)fenol (eugenol), 2-hidroxibenzoato de bencilo (salicilato de bencilo) y (4-metoxifenil)metanol (alcohol de anís) (Yi et al., 2022) (Christensson, Hagvall, & Karlberg, 2016) (Wieck, Olsson, Kümmerer, & Klaschka, 2018). Las estructuras bidimensionales (2D) de estos compuestos se descargaron desde PubChem y fueron optimizadas mediante minimización de energía utilizando los métodos MM+ (Allinger, 2002) como se encuentran implementados en el software HyperChem ("HyperChem™, Molecular Modeling System: ©Hypercube, Inc. and Autodesk, Inc." n.d.). Para cada molécula se seleccionó la conformación de menor energía, determinada tras un análisis conformacional exhaustivo ("HyperChem™, Molecular Modeling System: ©Hypercube, Inc. and Autodesk, Inc." n.d.). El acoplamiento molecular entre los alérgenos seleccionados y los receptores OR1A1 y OR5AN1 se realizó utilizando el software SwissDock (Peña, 2015), que emplea el algoritmo EADock DSS (Grosdidier, Zoete, & Michielin, 2011), para predecir los posibles modos de unión y afinidades de interacción de los ligandos con las proteínas blanco. Se utilizaron las coordenadas tridimensionales de los modelos validados de los receptores sin generación automática de modelos ni búsquedas en bases de datos adicionales. La evaluación de las interacciones se efectuó en función de la energía libre de acoplamiento (ΔG) y mediante el análisis visual de interacciones π - π , hidrofóbicas y de puentes de hidrógeno, empleando los programas UCSF Chimera (Pettersen et al., 2004) y Discovery Studio Visualizer (Pilot, Studio, Sciences, & Studio, n.d.). El análisis de la homología del receptor de histamina H2 con respecto a los receptores OR1A1 y OR5AN1, se realizaron mediante alineamientos de secuencia utilizando el servidor BLASTp (Pearson, 2013).

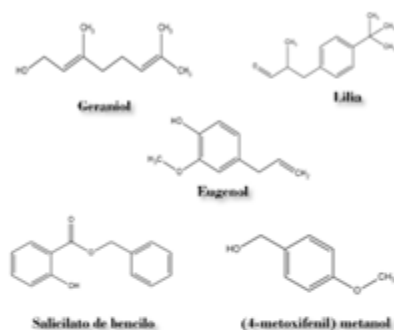


Figura 1. Estructuras químicas de los alérgenos de fragancia.

2. Resultados y discusión

2.1 Acoplamiento molecular entre receptores olfativos y alérgenos de fragancia.

Los receptores olfativos OR1A1 y OR5AN1 son proteínas ubicadas en la membrana de las células sensoriales del epitelio olfativo y pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) (Cong et al., 2022; Malnic, Hirono, Sato, & Buck, 1999). Su función principal es detectar moléculas odorantes presentes en el aire e iniciar una señal que el cerebro interpreta como un olor específico (Alonso & López Mascaraque, 2017) (Ahmed et al., 2018). Con el objetivo de identificar el sitio de unión de los AF a estos receptores, se realizó un estudio mediante acoplamiento molecular. Los sitios de unión fueron identificados mediante el servidor PrankWeb (Jendele, Krivak, Skoda, Novotny, & Hoksza, 2019) y se muestran en la Figura 2. Para el caso de OR1A1 son ASP104, ILE105, GLY108, HIS109, ASP155, HIS159, ILE178, GLY180, TYR181, LYS199, SER202, VAL203, PHE206, TYR250, VAL254, TYR258, TYR276 y SER73, mientras que los residuos clave identificados en la secuencia de OR5AN1 son ILE209, TYR260, THR204, THR200, GLN160, MET182, PRO183, ILE257, VAL259, ASP181, TYR102, SER106, LEU110, GLY256, TYR253, THR254, SER255, PHE105, TYR279, PHE252, GLU112, GLY104, ILE283 y TYR74. Estos sitios son coincidentes con los reportados en la literatura (Ahmed et al., 2018), lo que refuerza la validez del modelo utilizado y la confiabilidad de los resultados obtenidos mediante acoplamiento molecular.

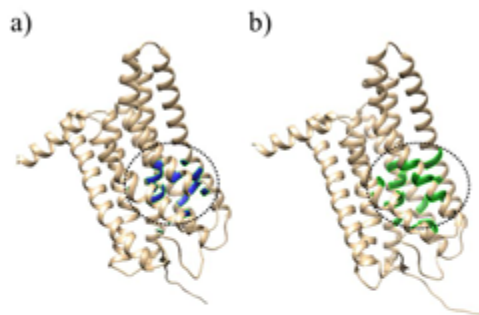


Figura 2. Sitios de unión de los receptores olfativos a) OR1A1 (UniProt: Q9P1Q5) y b) OR5AN1 (UniProt: Q8NGI8) determinados mediante el servidor PrankWeb (Jendele et al., 2019)

El estudio por acoplamiento molecular entre los AF y los receptores olfativos humanos OR1A1 y OR5AN1 permitió identificar los posibles sitios de unión y evaluar la afinidad de los ligandos hacia el bolsillo de unión de cada receptor. En la Tabla 1, se reportan las energías libres de unión de los alérgenos seleccionados con el receptor OR1A1. A partir de estos datos se puede observar que el salicilato de bencilo presenta la energía de unión más negativa ($\Delta_b G = -7.50$ kcal/mol), lo que indica una mayor afinidad por su sitio de unión en comparación con las demás moléculas analizadas. Le siguen linal (-7.47 kcal/mol) y geraniol (-7.02 kcal/mol), lo que sugiere que estos compuestos también podrían establecer interacciones estables con el receptor. Estos resultados respaldan la hipótesis de que ciertos AF pueden actuar como ligandos eficaces para receptores olfativos humanos, particularmente para OR1A1, donde las interacciones parecen estar favorecidas por la complementariedad estructural del ligando con el bolsillo hidrofóbico del receptor. En el caso del receptor OR5AN1, los valores reportados en la Tabla 2 muestran un comportamiento similar, aunque con ligeras diferencias en la magnitud de la energía de unión. El salicilato de bencilo nuevamente exhibe la mayor afinidad ($\Delta_b G = -7.35$ kcal/mol), seguido de linal (-7.10 kcal/mol) y geraniol (-6.68 kcal/mol). Estos resultados sugieren que ambos receptores presentan una preferencia comparable hacia compuestos con grupos aromáticos y cadenas alifáticas flexibles, capaces de formar interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno dentro del bolsillo de unión. En conjunto, los resultados indican que el salicilato de bencilo y el linal podrían actuar como ligandos con alta afinidad tanto para OR1A1 como para OR5AN1, lo que sugiere una posible redundancia funcional o superposición en el reconocimiento molecular de estos compuestos por diferentes receptores olfativos humanos. Esta observación concuerda con reportes previos que indican que varios receptores pueden responder a un mismo odorante, reflejando la naturaleza combinatoria del sistema olfativo (Malnic et al., 1999).

Tabla 1. Energía de unión del complejo ligando-receptor de OR1A1.

Molécula	$\Delta_b G$ (Kcal/mol)
Geraniol	-7.02
Lilial	-7.47
Eugenol	-6.66
Salicilato de bencilo	-7.50
(4-metoxifenil)metanol	-6.43

Tabla 2. Energía de unión del complejo ligando-receptor de OR5AN1.

Molécula	$\Delta_b G$ (Kcal/mol)
Geraniol	-6.68
Lilial	-7.10
Eugenol	-6.64
Salicilato de bencilo	-7.35
(4-metoxifenil)metanol	-6.29

El análisis de las interacciones moleculares obtenidas a partir del acoplamiento de los AF con los receptores olfativos humanos OR1A1 y OR5AN1 permitió identificar diferencias estructurales relevantes en los mecanismos de reconocimiento ligando-receptor. En el caso del OR1A1, se observa un bolsillo de unión dominado por residuos hidrofóbicos (ILE105, ILE181, VAL254) y aromáticos (PHE206, TYR250), que generan un entorno altamente apolar, propicio para interacciones de tipo van der Waals y apilamientos $\pi-\pi$ con los anillos aromáticos de los AF. Esta arquitectura favorece la unión de moléculas como lilial y geraniol, cuyos grupos funcionales lineales y apolares se adaptan eficientemente a la cavidad hidrofóbica. Sin embargo, el salicilato de bencilo muestra la mayor afinidad reportada para este receptor, lo que se explica por la participación de residuos polares como ASN109 y TYR250, que pueden establecer puentes de hidrógeno con los grupos carbonilo y fenol del ligando, además de estabilizarlo mediante interacciones aromáticas y de dispersión. Esta combinación de contactos hidrofóbicos y polares podría conferir una mayor estabilidad al complejo, favoreciendo una orientación óptima del ligando dentro del bolsillo de unión. En contraste, el receptor OR5AN1 presenta un patrón de interacciones más polar, con la participación de residuos cargados como ARG96, ASP138, LYS194, LYS200 y GLN103 catalogado como polar neutro, además de residuos hidrofóbicos (MET99, PHE139, TYR136). Este entorno sugiere un sitio de unión con mayor capacidad para formar puentes de hidrógeno y enlaces electrostáticos, lo cual podría explicar su flexibilidad para reconocer ligandos con grupos funcionales polares o parcialmente ionizables. En particular, el salicilato de bencilo vuelve a destacar por su interacción con GLN103 y TYR136, residuos capaces de estabilizar el grupo carboxilato mediante puentes de hidrógeno y apilamientos aromáticos. Por su parte, lilial y geraniol interactúan principalmente con PHE139, MET99 y ARG96, indicando que su reconocimiento depende más de interacciones hidrofóbicas complementadas por contactos polares secundarios. El contraste entre ambos receptores sugiere que OR1A1 actúa como un sitio de unión más hidrofóbico y específico, mientras que OR5AN1 posee un bolsillo más versátil y polar, capaz de reconocer un rango más amplio de compuestos. Esta diferencia podría reflejar adaptaciones funcionales del sistema olfativo humano, donde múltiples receptores pueden responder a un mismo odorante, aunque con distintas afinidades y patrones de

activación. Además, la recurrencia de residuos aromáticos como PHE206 en OR1A1 y PHE139/TYR136 en OR5AN1 sugiere un sitio conservado de estabilización $\pi-\pi$ con los ligandos aromáticos, esencial para el anclaje inicial y la orientación dentro del bolsillo. En conjunto, los resultados confirman que el salicilato de bencilo presenta la interacción más favorable con ambos receptores, lo que concuerda con los valores de energía de unión obtenidos previamente, y refuerza su papel como un ligando de alta afinidad en el reconocimiento olfativo. La convergencia en la afinidad por este compuesto en dos receptores distintos sugiere una posible redundancia funcional o solapamiento de especificidad dentro de la familia de receptores olfativos. Estas observaciones sugieren la necesidad de futuros estudios de mutagénesis dirigida para validar la participación de residuos críticos como ASN109 y GLN103, así como simulaciones de dinámica molecular para explorar la estabilidad temporal de los complejos y la influencia de la flexibilidad conformacional del bolsillo sobre la selectividad de los ligandos. Cabe mencionar que en la tabla solo se colocan los residuos que presentan las interacciones más fuertes como puentes de hidrógeno, alquíl entre otras, el resto de las interacciones que presentan los AF con el receptor también son parte del sitio de unión, sin embargo, son interacciones débiles de tipo Van der Waals.

Tabla 3. Interacciones moleculares entre AF y el receptor OR1A1.

Molécula	Residuos
Geraniol	VAL254, ILE181, ILE105, PHE206.
Lilial	TYR250, VAL254, ILE181, ILE105, PHE206.
Eugenol	VAL203, MET199, ILE181, ILE105, PHE206.
Salicilato de bencilo	ASN109, ILE105, VAL203, TYR250, MET104
(4-metoxifenil)metanol	HSE159, TYR250, TYR276, VAL203, ASP181.

Tabla 4. Interacciones moleculares entre AF y el receptor OR5AN1.

Molécula	Residuos
Geraniol	ASP181, TYR279, PHE252, VAL259, LEU110
Lilial	ILE257, PHE252
Eugenol	LEU110, PHE105, ASP181, TYR279
Salicilato de bencilo	LEU110, ASP181, PRO183
(4-metoxifenil)metanol	GLN160, SER106, LEU110, TYR74

2.2 Homología entre los receptores OR1A1 y OR5AN1 con el receptor de histamina H2

Para analizar la homología entre los receptores OR1A1 y OR5AN1 con el receptor de histamina H2, sus secuencias de aminoácidos se obtuvieron en formato FASTA desde la base de datos UniProtKB (<https://www.uniprot.org/>). La comparación de ambas secuencias se realizó mediante el programa BLASTp (Pearson, 2013), disponible en el servidor del NCBI (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>), utilizando los parámetros por defecto del algoritmo de alineamiento local de Smith-Waterman (Smith & Waterman, 1981), con la matriz de

sustitución BLOSUM62 (Henikoff & Henikoff, 1992). Se evaluaron los valores de porcentaje de identidad, similitud, E-value y cobertura de alineamiento, considerando la homología significativa cuando se obtuvo un E-value $\leq 1E-5$ y una identidad igual o superior al 20 %. Los resultados del BLAST se analizaron para identificar regiones conservadas entre las proteínas y para inferir su posible relación evolutiva dentro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se identificó homología entre el receptor OR1A1 y el receptor de histamina H2, con una similitud de secuencia del 23.7%, mientras que el OR5AN1 mostró una similitud del 38.1%. Lo que indica que estos ORs presentan homología con la histamina H2. Aquí es importante mencionar que la histamina H2 es un receptor involucrado en la regulación de la secreción ácida del estómago, el control del pH gástrico y en funciones del sistema inmunológico (Cienfuegos, 2010). Su mal funcionamiento se ha relacionado con diversos trastornos gastrointestinales, como úlcera péptica, reflujo gastroesofágico y gastritis (Cienfuegos, 2010). El sitio de unión del receptor de histamina H2 fue identificada mediante el servidor PrankWeb [25], y está compuesto por los aminoácidos: TYR250, TYR278, ASP98, LEU149, TYR182, ASP186, THR190, TRP247, ASP186, VAL176, VAL99, CYS102 y LEU274. Una vez identificado el sitio de unión, se llevó a cabo un análisis de acoplamiento molecular entre el receptor de histamina H2 y los AF, con el objetivo de evaluar la afinidad de estas moléculas hacia dicho receptor. Los resultados de energía libre de unión (ΔG) se presentan en la Tabla 5, donde se observa que el geraniol mostró la afinidad más alta, con un valor de $\Delta G = -6.83$ kcal/mol, seguido muy de cerca por el (4-metoxifenil) metanol (-6.82 kcal/mol) y linal (-6.76 kcal/mol). Estos valores sugieren que geraniol y (4-metoxifenil) metanol podrían formar complejos relativamente estables con el receptor H2, lo que indica un potencial de interacción significativa entre estos compuestos y el receptor, a pesar de que no son sus ligandos naturales. Este hallazgo es interesante, dado que el receptor H2 está principalmente implicado en la regulación de la secreción gástrica y no está directamente relacionado con la percepción olfativa. Sin embargo, la presencia de afinidad con compuestos odorantes podría tener implicaciones no exploradas en aspectos de señalización cruzada, efectos secundarios sistémicos o interacciones farmacológicas no específicas. A pesar de que los valores de ΔG son moderadamente negativos, no alcanzan los niveles observados para OR1A1, lo que indica que el receptor H2 tiene una afinidad menor hacia estos compuestos. No obstante, el hecho de que los cinco compuestos presenten energías de unión similares y en un rango relativamente estrecho sugiere que existe un patrón de interacción estructural común entre estos ligandos y el bolsillo de unión del receptor H2.

Tabla 5. Energía de unión del complejo ligando-receptor de histamina H2.

Molécula	ΔG (Kcal/mol)
Geraniol	-6.83
Linal	-6.76
Eugenol	-6.45
Salicilato de bencilo	-6.51
(4-metoxifenil)metanol	-6.82

El análisis de interacciones entre geraniol y el receptor de histamina H2 indica que este compuesto es capaz de unirse al sitio de unión activo del receptor. En particular, se observaron interacciones de tipo alquilo con los residuos TYR250 y LEU274, lo que sugiere una contribución importante a la estabilidad del complejo. Asimismo, se identificaron interacciones adicionales de tipo Van der Waals con otros residuos cercanos al bolsillo de unión (ver Tabla 5). Estas interacciones confirman que, aunque geraniol no es un ligando endógeno del receptor H2, su conformación molecular le permite acoplarse de manera favorable al sitio activo. Esto respalda el valor negativo de energía libre de unión obtenido en el acoplamiento molecular, y sugiere que geraniol posee una afinidad moderada hacia este receptor. Este tipo de unión podría tener implicaciones funcionales relevantes en contextos fisiológicos o farmacológicos no previstos, abriendo la posibilidad de que compuestos odorantes como el geraniol actúen sobre receptores no olfativos, con potenciales efectos bioactivos o moduladores en sistemas periféricos. En la Tabla 5 se reportan las interacciones de los AF restantes con el receptor H2. Es posible observar que geraniol, linal y salicilato de bencilo muestran interacciones en común con el residuo TYR250, así mismo LEU274 muestra interacciones con geraniol y salicilato de bencilo, por último TRP247 se presenta como residuo común para interacciones con linal, eugenol y (4-metoxifenil) metanol. Adicionalmente si uno compara estas interacciones con las reportadas en la Tabla 2 y 3 para el receptor OR1A1 y OR5AN1, se identifican los residuos de tirosina (TYR) como residuos recurrentes en ambos complejos proteína-ligando. Esta conservación sugiere que dichos aminoácidos podrían desempeñar un papel fundamental en el mecanismo de unión de los AF a los receptores ORs y H2.

Tabla 5. Interacciones moleculares entre AF y el receptor H2.

Molécula	Residuos
Geraniol	TYR250, THR190, LEU274
Linal	TYR250, LEU149, TRP274
Eugenol	TYR278, ASP98, TRP247
Salicilato de bencilo	TYR250, LEU274
(4-metoxifenil)metanol	TYR278, TYR182, TRP247, LEU274

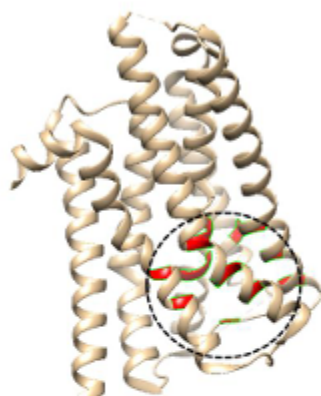


Figura 3. Sitio de unión del receptor Histamina H2 (PDB ID:7UL3) determinado mediante el servidor PrankWeb (Jendele et al., 2019)

3. Conclusiones

Los resultados obtenidos en este trabajo indican que los alérgenos de fragancia, en particular el salicilato de bencilo, presentan una alta afinidad de unión con los receptores olfativos humanos OR1A1 y OR5AN1, lo que sugiere su potencial para inducir respuestas biológicas relevantes adicionales a la percepción olfativa. El análisis de homología reveló una similitud estructural significativa entre estos ORs y el receptor de histamina H2, especialmente con OR5AN1, indicando una posible relación evolutiva dentro de la familia de proteínas GPCR. Esta homología, junto con la conservación de residuos críticos como tirosina en los sitios de unión, sugiere que los alérgenos odorantes podrían interactuar con receptores no olfativos, contribuyendo a síntomas sistémicos asociados a reacciones alérgicas. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la similitud estructural entre receptores olfativos y de histamina podría desempeñar un papel clave en la diversidad de respuestas inmunológicas frente a compuestos odorantes volátiles.

Agradecimientos

KCS agradece la beca otorgada por la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) para realizar su Maestría en Química en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONAHCYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados, a través del proyecto No. 202501011N. Guanajuato National Laboratory (CONACYT 123732) is acknowledged for supercomputing resources

4. Referencias

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and Molecular Immunology - 10th Edition*. Elsevier. Retrieved from <https://shop.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-75748-5>
- Abril-Mayorga, L. (2018). Sensibilidad química múltiple:

- presentación de caso clínico y revisión de literatura.
- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Oje, O. U., Ezech, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., ... Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13(1), 13398. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
- Ahmed, L., Zhang, Y., Block, E., Buehl, M., Corr, M. J., Cormanich, R. A., ... Zhuang, H. (2018). Molecular mechanism of activation of human musk receptors OR5AN1 and OR1A1 by (R)-muscone and diverse other musk-smelling compounds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(17), E3950–E3958. <https://doi.org/10.1073/pnas.1713026115>
- Allinger, N. L. (2002). Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms. *Journal of the American Chemical Society*, 99(25), 8127–8134. <https://doi.org/10.1021/JA00467A001>
- Alonso, J. R., & López Mascaraque, L. (2017). *El olfato*. (P. Tígeras Sanchez, B. Hernández Acedano, & R. Rodríguez Martínez, Eds.) (primera ed).
- Bateman, A., Martin, M. J., Orchard, S., Magrane, M., Ahmad, S., Alpi, E., ... Zhang, J. (2023). UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D523–D531. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAC1052>
- Ben, S., Spontón, F., Chavez, E., Medina, F., & Tomasina, F. (2014). Sensibilidad química múltiple: un desafío para la salud ocupacional, 30(2), 253–281.
- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., ... Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235–242. <https://doi.org/10.1093/NAR/28.1.235>
- Bousquet, J., Van Cauwenberge, P., & Khaltaev, N. (2001). Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(5 Suppl). <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118891>
- Coo, (2011). Guía Básica sobre las Alergias de Origen Laboral. *Guía Básica Sobre Las Alergias de Origen Laboral*, 98.
- Christensson, J. B., Hagvall, L., & Karlberg, A. T. (2016). Fragrance allergens, overview with a focus on recent developments and understanding of abiotic and biotic activation. *Cosmetics*, 3(2). <https://doi.org/10.3390/cosmetics3020019>
- Cienfuegos, A. (2010). Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 25(1), 94–98.
- Cong, X., Ren, W., Pacalon, J., Xu, R., Xu, L., Li, X., ... Golebiowski, J. (2022). Large-Scale G Protein-Coupled Olfactory Receptor–Ligand Pairing. *ACS Central Science*, 8(3), 379–387. <https://doi.org/10.1021/ACSCENTSCI.1C01495>
- Diepgen, T. L., Ofenloch, R. F., Bruze, M., Bertuccio, P., Cazzaniga, S., Coenraads, P. J., ... Naldi, L. (2016). Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *British Journal of Dermatology*, 174(2), 319–329. <https://doi.org/10.1111/bjd.14167>
- Grosdidier, A., Zoete, V., & Michielin, O. (2011). SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Research*, 39(Web Server