



Interaccions anió- π en sistemes biològics Anion- π Interactions in Biological Systems

Carolina Estarellas

Departament de Química. Universitat de les Illes Balears

Resum. Les interaccions no covalents són crucials en moltes àrees de la química moderna, especialment al camp de la química supramolecular i del reconeixement molecular. Les interaccions que impliquen sistemes aromàtics són important forces d'enllaç en sistemes químics i biològics. Al 2002 tres grups de recerca diferents van demostrar teòricament la interacció entre anells aromàtics electrodeficients i anions. Aquest tipus d'interacció es coneix com interacció anió- π . El nostre grup de recerca va descriure les interaccions anió- π entre diferents anions i l'hexafluorobenzè, per primera vegada, on l'anió es posicionava al llarg de l'eix C6 de l'anell. La interacció anió- π és dominada per les forces electrostàtiques i el terme de polarització induïda. Actualment la interacció anió- π està essent reconeguda per la comunitat científica com una interacció no covalent que té implicacions en molts camps de recerca. En aquest treball volem demostrar la importància de les interaccions anió- π en sistemes més complexes i de rellevància biològica, on l'anió, que es troba formant una interacció anió- π , pot interpretar un paper fonamental en l'acció de determinats enzims.

Paraules clau: càlculs *ab initio*, interaccions anió- π , sistemes donador-acceptor, models enzimàtics, química supramolecular.

Abstract. Noncovalent interactions are crucial in many areas of modern chemistry, especially in the field of supramolecular chemistry and molecular recognition. Interactions involving aromatic rings are important binding forces in both chemical and biological systems. In 2002, three different research groups have demonstrated theoretically the interaction between electron deficient aromatic ring and anions. This kind of interaction is known like anion- π interaction. Our research group described at first, the anion- π interaction between different anions and hexafluorobenzene where the anion is positioned over the ring along the C6 axis. The anion- π interaction is dominated by electrostatic and anion-induced polarization terms. Currently the anion- π interaction is recognized by the scientific community as a noncovalent interaction important in a lot of research fields. In this work we want to demonstrate the importance of the anion- π interactions in more complex and relevant biological systems, where the anion has a key role in the function of determinate enzymes.

Keywords: *ab initio* calculations, anion- π interactions, donor-acceptor systems, enzyme models, supramolecular chemistry.

Introducció

La química supramolecular és un camp interdisciplinari molt actiu que tracta les interaccions no covalents de maneres diferents. D'una banda, aprofita aquest tipus d'interaccions per poder dissenyar arquitectures supramoleculares amb diferents aplicacions. De l'altra, es basa en aquest tipus d'interaccions per poder explicar diferents processos, com el de reconeixement molecular i formació d'estructures macromoleculares, que es basen en interaccions dèbils. És per aquesta raó que la química supramolecular té implicacions en disciplines com la química, la biologia, la física o l'enginyeria. Es poden trobar diferents interaccions no covalents com forces purament electrostàtiques, com la interacció ió-íó o ió-dipol; efectes hidrofòbics o interaccions no covalents que impliquen anells aromàtics, com les interaccions d'apilament π o catió- π , àmpliament reconegudes i descrites com a interaccions estabilitzadores en biomolècules i reconeixement molecular.

És ben conegut que les interaccions no covalents

desenvolupen un paper molt important en la conformació de les molècules.¹ També són rellevants a les reaccions químiques, al reconeixement molecular i als processos de regulació biològica.² Aquests processos químics es duen a terme amb especificitat i eficiència mitjançant complicades combinacions d'interaccions intermoleculares dèbils de diferents tipus. Les interaccions no covalents com els enllaços d'hidrogen, catió- π i apilament π , entre altres interaccions dèbils, governen l'organització d'assemblatges supramoleculares multicomponents.³⁻⁶ Un profund enteniment d'aquestes interaccions és de gran importància per a la racionalització dels efectes observats en diferents camps, com la bioquímica o les ciències dels materials. Una descripció quantitativa d'aquestes interaccions es pot realitzar mitjançant càlculs mecanoquàntics en un model petit del sistema real.⁷⁻⁹

D'altra banda, el camp de l'enginyeria de cristalls s'està expandint ràpidament com una disciplina global que està essent practicada per molts científics amb diversos interessos sense la limitació de les fronteres interdisciplinàries tradicionals. Es tracta d'avançar mitjançant modelització, síntesi, avaluació i utilització de sòlids cristal·lins amb les funcions desitjades o a partir d'arquitectures topològiques que moltes vegades resulten fascinants.¹⁰⁻¹⁹ Però el potencial complet d'aquesta branca multidisciplinària de la ciència encara es troba al seu inici. El principi de síntesi dissenyada de materials funcionals ha de ser racionalitzat, però el fet de garantir l'èxit de qualsevol experiment a l'enginyeria de

seu lloc es troba la interacció parell solitari- π entre un àtom d'oxigen i l'àtom de fluor d'un anell de fluorouracil i el sistema π d'un altre anell. L'àtom de fluor provoca dos efectes. D'una banda, augmenta l'acidesa de l'anell, tot facilitant la interacció l.p.- π . De l'altra, a causa del parell d'electrons solitari que presenta l'àtom de fluor, pot participar en aquest tipus d'interacció. Aquest cas és un bon exemple del canvi d'arquitectura i de la competició entre la interacció parell solitari i apilament π .

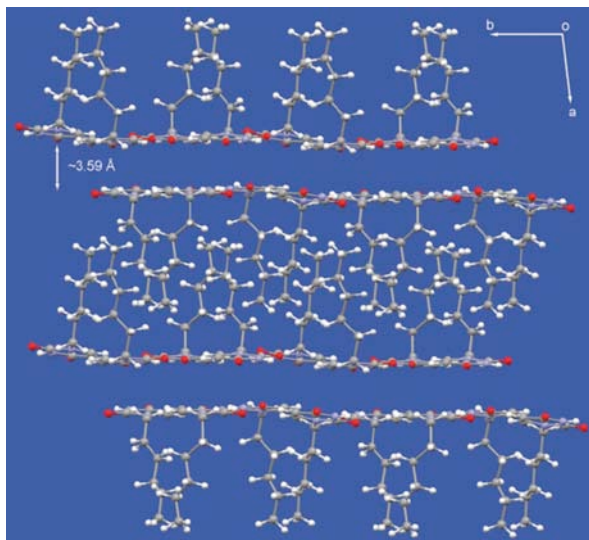


Figura 1. Empaquetament cristal·lí d'1. Alguns àtoms desordenats s'han omès per claredat.

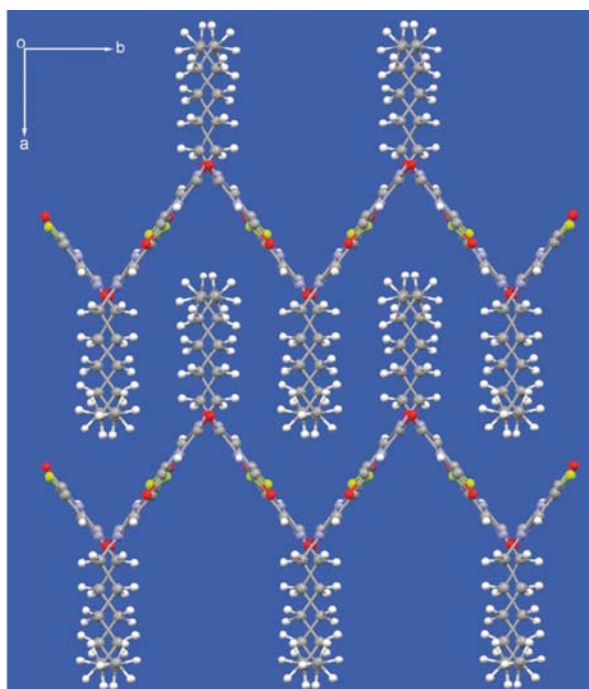


Figura 2. Empaquetament cristal·lí de 2. Alguns àtoms desordenats s'han omès per claredat.

S'han realitzat càlculs MP2 per estimar l'energia d'interacció de diferents fragments cristal·logràfics que es troben descrits a la figura 3. La interacció parell solitari- π s'avalua al fragment A i presenta una energia de $-4,85$ kcal/mol. Al fragment B s'avalua la interacció C-H/ π amb un valor de $-4,29$ kcal/mol. Aquesta és l'energia de dos interaccions C-H/ π , la qual cosa vol dir que cada una d'elles aporta $2,15$ kcal/mol. Aquesta interacció pot ésser sobreestimada pel fet que els grups

metil de la cadena alquílica també interaccionen. És d'esperar que les interaccions alquil-alquil siguin més petites, ja que es poden atribuir principalment a efectes de dispersió. Per corroborar aquest punt, vam fer un càlcul addicional per al fragment B en el qual una de les cadenes alquílques va ser substituïda per un grup metil. D'aquesta manera, únicament hi ha present la interacció C-H/ π , que presenta una energia de $-2,03$ kcal/mol. Aquest fet indica que la interacció entre les cadenes alquílques és únicament de $0,12$ kcal/mol. Finalment, el fragment C aporta informació sobre el sistema ternari, on coexisteixen les interaccions parell solitari- π i C-H/ π , amb una energia de $-9,48$ kcal/mol. Aquesta energia és més negativa que la suma de les energies d'interacció dels complexos binaris. Això indica un efecte cooperatiu favorable entre ambdues interaccions.

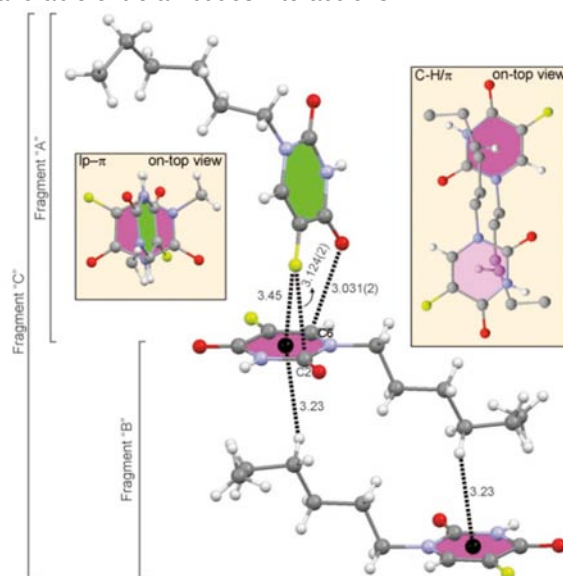


Figura 3. Vista parcial de l'estructura de raigs X de 2. Les distàncies estan en Å.

Un mètode simple per avaluar els efectes cooperatius es basa en la teoria de Bader, AIM.⁶⁶ La densitat de càrrega al punt crític d'enllaç es pot emprar com a mesura de l'ordre d'enllaç; per tant, la variació d'aquests valors del complex ternari respecte del binari informa del reforçament o del debilitament de les interaccions. S'han fet els càlculs AIM dels fragments A, B i C directament de la geometria dels raigs X. A la figura 4 es pot observar la distribució de punts crítics (PC) per a les interaccions del complex ternari. La distribució de punts crítics per als fragments binaris A i B es manté igual. Els valors dels PC d'enllaç que caracteritzen la interacció parell solitari- π al complex ternari són idèntics als obtinguts per al fragment A; per tant, aquesta interacció no es veu afectada per la presència de la C-H/ π . Al contrari, el PC de caixa que caracteritza la interacció C-H/ π és major al complex ternari que al sistema binari, tot indicant que aquesta interacció es reforça al complex ternari. Encara que les variacions són petites, són significatives per a aquest tipus d'interaccions.

En conclusió, pel que fa a l'ordenament cristal·lí, els resultats experimentals i teòrics demostren clarament que la combinació d'interaccions dèbils ha de ser analitzada, ja que és molt important al cristall, fins i tot en

presència de forts enllaços d'hidrogen.

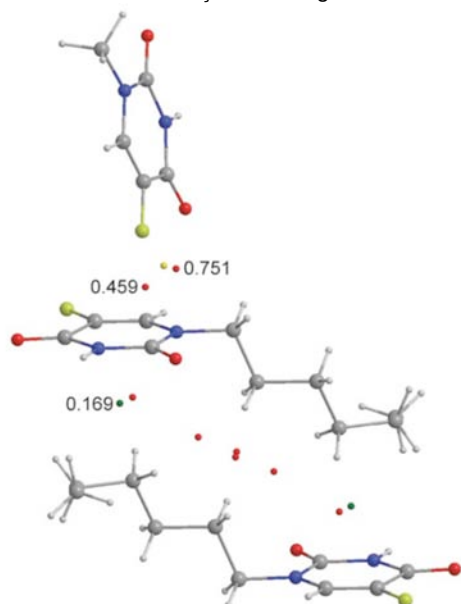


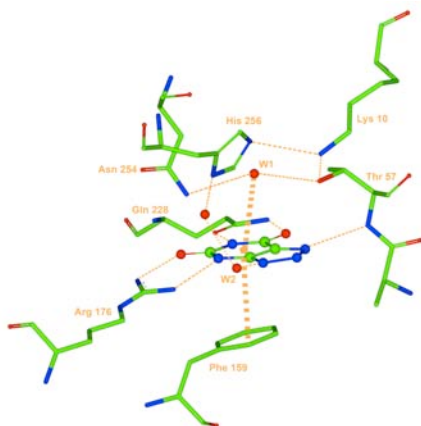
Figura 4. Vista esquemàtica dels punts crítics (PC). Els PC d'enllaç estan representats en vermell; els PC d'anell, en groc; i els PC de caixa, en verd. Els valors de $10^2\rho$ estan en a. u.

2. Interaccions no covalents en sistemes biològics

En aquest apartat es vol destacar la importància de les interaccions no covalents, en concret, de les interaccions anió- π o parell solitari- π , en sistemes biològics rellevants. Durant els darrers anys, han crescut les evidències del fet que aquesta classe d'interaccions dèbils són importants en diferents sistemes d'interès biològic i químic. Egli *et al.*⁶⁰ han trobat una interacció parell solitari- π (l.p.- π). Al seu treball es presenta una interacció parell solitari- π entre l'anió fosfat i una adenina d'un ARN de transcripció, en la qual es posa de manifest la importància d'aquest tipus d'interaccions, ja que són les responsables del gir en forma de *u* de l'ARN.

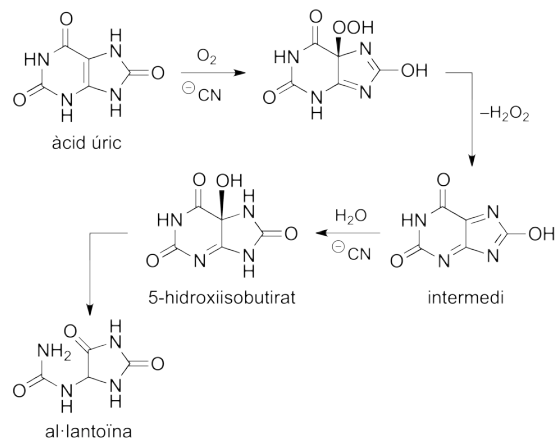
Seguint aquesta línia, el nostre grup ha estudiat efectes cooperatius entre les interaccions d'enllaç d'hidrogen, apilament- π i parell solitari- π , a l'ADN de tipus Z. S'ha demostrat que la presència de les interaccions d'enllaç d'hidrogen afavoreixen les interaccions parell solitari- π i viceversa.

Altres sistemes biològics que presenten interaccions



anió- π són els sistemes dependents de riboflavina, com ara el FAD (*flavin adenosin fosfato*) i el FMN (*flavin mononucleotid*), gràcies al fet que presenten a la seva estructura anells electrodeficients. Hem trobat exemples en els quals hi ha més d'un anió interaccionant amb el sistema isoaloxozina.⁶⁷

Un dels casos més interessants és l'obtingut a partir dels resultats a l'estudi teòric en el qual s'analitza la importància de la interacció anió- π a l'enzim urato oxidasa.⁶⁸ L'urato oxidasa (UOX) pertany a la trajectòria de degradació de la purina. És capaç de catalitzar en presència d'oxigen molecular i aigua la hidroxilació de l'àcid úric a un producte metastable identificat com a 5-hidroxi-isourat, que, una vegada en dissolució, passa lentament a al·lantoïna. Mitjançant estudis experimentals, s'ha demostrat que en dissolució l'anió cianur inhibeix l'UOX, tot provocant una pèrdua d'activitat del 90 %. Hi ha dues possibilitats que expliquen l'acció del cianur (esquema 2). La primera explicació és que l'anió reemplaça la molècula d'oxigen que està implicada en la formació de l'isourat. L'altra explicació és que el cianur pot reemplaçar la molècula d'aigua implicada en la hidroxilació de l'isourat.



Esquema 2. Acció de l'urato oxidasa en el pas de l'àcid úric a al·lantoïna, en el qual intervé l'anió cianur.

Afortunadament, s'ha pogut obtenir l'estructura de raigs X de l'enzim inhibït. El centre actiu es mostra a la figura 5. Es pot veure que l'àcid úric presenta interac-

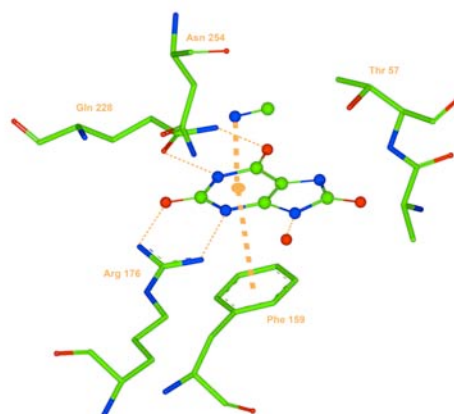


Figura 5. Esquerra: estructura cristal·lina del centre actiu de la proteïna corresponent al PDB ID 2IBA (ref. 8). Dreta: estructura cristal·lina del centre actiu de la proteïna corresponent al PDB ID 3BJP amb l'anió cianur.

cions d'enllaç d'hidrogen amb diversos residus, com ara l'arginina 176 i la glutamina 228. Cal destacar la posició de l'anó cianur, que forma una interacció anió- π amb l'àcid i que és la responsable de la inhibició de l'enzim. Al mateix temps, un residu de fenilalanina es troba formant un apilament π amb l'àcid úric a la cara oposada a l'anó cianur.

S'han realitzat alguns càlculs teòrics per avaluar el centre actiu d'un model del complex enzim-substracte. Hem emprat l'eina MIPp (potencial d'interacció molecular amb polarització),⁶⁹ que partitona l'energia en tres termes (electrostàtic, de polarització i de repulsió-dispersió), per analitzar el potencial d'interacció amb anions a un pla paral·lel a l'anell aromàtic. El mínim d'energia coincideix amb la posició del cianur a l'estructura del complex de raigs X, tal com es pot observar a la figura 6. S'han dut a terme càlculs d'energia emprant l'estructura de raigs X amb el programa turbomole⁷⁰ al nivell de teoria RI-MP2 amb les bases doble i triple ξ de Dunning. A la taula 1 es pot observar que tant els complexos binaris, anió- π (3) i apilament π (4), com el complex ternari presenten energies d'interacció molt favorables, la qual cosa indica que la formació d'aquests complexos està afavorida.

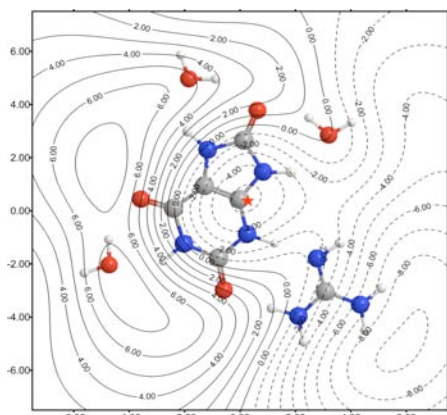


Figura 6. Mapa d'energia bidimensional calculat per l'àcid úric que es troba establint interaccions d'enllaç d'hidrogen, enfrontant (N-) a 3,5 Å sobre el pla molecular.

	E_{BSSE} (AVDZ)	E_{BSSE} (AVTZ)	R_e
1	-16.24	-16.70	2.969
2	-8.61	-9.13	3.456
3	-23.34	-24.35	2.969/3.247/3.456

Taula 1. Energies d'enllaç amb la correcció BSSE (E_{BSSE} , kcal mol⁻¹) als nivells de teoria RI-MP2(full)/aug-cc-pVDZ i RI-MP2(full)/aug-cc-pVTZ, per als complexos 1-3. Distàncies d'equilibri (R_e , Å) de l'estructura cristal·lina de la proteïna.

Conclusions

En resum, els resultats obtinguts en aquest treball confirmen la importància de les interaccions anió- π i parell solitari- π en sistemes complexos, com ara les xarxes cristal·lines, o en sistemes biològics de rellevància, com és el cas de l'urato oxidassa. Hi ha molts de sistemes sensibles a sofrir aquest tipus d'interaccions, com ara les bases nitrogenades, els

sistemes dependents de riboflavina i en enzims. Pel fet que la interacció anió- π és relativament nova, no ha estat considerada en l'anàlisi d'una multitud de sistemes biològics, principalment en estudis d'interaccions entre enzims i substractes. Tenint en compte que hi ha una multitud de molècules biològiques que són anions (fins i tot l'ADN és un polianió), l'existència i la possible importància d'aquesta interacció està garantida. És, doncs, molt important el fet de continuar investigant en aquesta direcció, ja que pot obrir noves línies d'investigació.⁷¹

Referències

- Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5525.
- Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 1210.
- Kim, K. S.; Tarakeshwar, P.; Lee, J. Y. *Chem. Rev.* 2000, 100, 4145.
- Lee, E. C.; Kim, D.; Jurečka, P.; Tarakeshwar, P.; Hobza, P.; Kim, K. S. *J. Phys. Chem. A* 2007, 111, 3446.
- Reddy, A. S.; Sastry, G. N. *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 8893.
- Ěrný, J.; Hobza, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2007, 9, 5291.
- Rappé, A. K.; and Bernstein, E. R. *J. Phys. Chem. A* 2000, 104, 6117.
- Hesselmann, A.; Jansen, G.; Schutz, M. J. *Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 11730.
- Piacenza, M.; Grimme, S. *Chem. Phys. Chem.* 2005, 6, 1554.
- Desiraju, G. R. *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*; Elsevier Science Publishers, B. V.: Amsterdam, The Netherlands, 1989.
- Biradha, K. *CrystEngComm* 2003, 5, 374.
- Zaworotko, M. J. *Chem. Commun.* 2001, 1.
- Holman, K. T.; Pivovar, A. M.; Swift, J. A.; Ward, M. D. *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 107.
- Aakeröy, C. B.; Beatty, A. M.; Helfrich, B. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3240.
- Aakeröy, C. B. *Acta Crystallogr.* 1997, B53, 569.
- Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 565.
- Brammer, L. *Chem. Soc. Rev.* 2004, 33, 476.
- Braga, D.; Brammer, L.; Champness, N. R. *CrystEngComm* 2005, 7, 1.
- (a) Braga, D.; Desiraju, G. R.; Miller, J. S.; Orpen, A. G.; Price, S. L. *CrystEngComm* 2002, 4, 500. (b) Hong, B. H.; Bae, S. C.; Lee, C.-W.; Jeong, S.; Kim, K. S. *Science* 2001, 294, 348. (c) Singh, N. J.; Lee, H. M.; Hwang, I.-C.; Kim, K. S. *Supramol. Chem.* 2007, 19, 321.
- (a) Jana, A. D.; Manna, S. C.; Rosair, G. M.; Drew, M. G. B.; Mostafa, G.; Chaudhuri, N. R. *Cryst. Growth Des.* 2007, 7, 1365. (b) Singh, N. J.; Lee, H. M.; Suh, S. B.; Kim, K. S. *Pure Appl. Chem.* 2007, 79, 1057. (c) Lee, J. Y.; Hong, B. H.; Kim, W. Y.; Min, S. K.; Kim, Y.; Jouravlev, M. V.; Bose, R.; Kim, K. S.; Hwang, I.-C.; Kaufman, L. J.; Wong, C. W.; Kim, P.; Kim, K. S. *Nature* 2009, 460, 498.
- Samai, S.; Biradha, K. *CrystEngComm* 2009, 11, 482.
- Thakur, T. S.; Desiraju, G. R. *Cryst. Growth Des.* 2008, 8, 4031.
- Price, S. L. *Acc. Chem. Res.* 2009, 42, 117.
- García-Raso, A.; Albertí, F. M.; Fiol, J. J.; Tasada, A.; Barceló-Oliver, M.; Molins, E.; Escudero, D.; Frontera, A.; Quiñero, D.; Deyà, P. M. *Inorg. Chem.* 2007, 46, 10724.
- Frontera, A.; Quiñero, D.; Costa, A.; Ballester, P.; and Deyà, P. M. *New J. Chem.* 2007, 31, 556.
- Quiñero, D.; Frontera, A.; Garau, C.; Ballester, P.; Costa, A.; and Deyà, P. M. *Chem. Phys. Chem.* 2006, 7, 2487.
- Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1997.
- Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1999.
- Desiraju, G. R. *Nature* 2001, 412, 397.
- (a) Beatty, A. M. *CrystEngComm* 2001, 51, 1. (b) Pak, C.; Lee, H. M.; Kim, J. C.; Kim, D.; Kim, K. S. *Struct. Chem.* 2005, 16, 187. (c) Lee, H. M.; Suh, S. B.; Lee, J. Y.; Tarakeshwar, P.; Kim, K. S. *J. Chem. Phys.* 2000, 112, 9759. (d) Hong, B. H.; Lee, J. Y.; Lee, C.-W.; Kim, J. C.; Bae, S. C.; Kim, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10748.
- Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 48.
- Burley, S. K.; Petsko, G. A. *Science* 1985, 229, 23.
- Singh, N. J.; Min, S. K.; Kim, D. Y.; Kim, K. S. *J. Chem. Theor. Comput.* 2009, 5, 515.
- Janiak, C. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* 2000, 3885.
- (a) Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* 1997, 97, 1303. (b) Kim, D.;

- Hu, S.; Tarakeshwar, P.; Kim, K. S.; Lisy, J. M. *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 1228. (c) Kim, K. S.; Lee, J. Y.; Lee, S. J.; Ha, T.-K.; Kim, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 7399.
- 36 (a) Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa, Y. *The C-H/ π Interaction: Evidence, Nature and Consequences*; Wiley-VCH: New York, 1998. (b) Nishio, M. *CrystEngComm* 2004, 6, 130.
- 37 a) Burley, S. K.; Petsko, G. A. *Science* 1985, 229, 23. (b) Kim, K. S.; Tarakeshwar, P.; Lee, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3323.
- 38 Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4687.
- 39 Gallivan, J. P.; Dougherty, D. A. *Org. Lett.* 1999, 1, 103.
- 40 Hiraoka, K.; Mizuse, S.; Yamabe, S. *J. Phys. Chem.* 1987, 91, 5294.
- 41 Mascal, M.; Armstrong, A.; Bartberger, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6274.
- 42 Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8593.
- 43 Quiñero, D.; Garau, C.; Rotger, M.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 3389.
- 44 Mooibroek, T. J.; Black, C. A.; Gamez, P.; Reedijk, J. *Cryst. Growth. Des.* 2008, 8, 1082.
- 45 Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 68.
- 46 Gamez, P.; Mooibroek, T. J.; Teat, S. J.; Reedijk, J. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 435.
- 47 Demeshko, S.; Dechert, S.; Meyer, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4508.
- 48 Schottel, B. L.; Bacsá, J.; Dunbar, K. R. *Chem. Commun.* 2005, 46.
- 49 Rosokha, Y. S.; Lindeman, S. V.; Rosokha, S. V.; Kochi, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4650.
- 50 de Hoog, P.; Gamez, P.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; Reedijk, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 5815.
- 51 Frontera, A.; Saczewski, F.; Gdaniec, M.; Dziemidowicz-Borys, E.; Kurland, A.; Deyà, P. M.; Quiñero, D.; Garau, C. *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 6560.
- 52 García-Raso, A.; Alberti, F. M.; Fiol, J. J.; Tasada, A.; Barceló-Oliver, M.; Molins, E.; Escudero, D.; Frontera, A.; Quiñero, D.; Deyà, P. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5821.
- 53 Berryman, O. B.; Bryantsev, V. S.; Stay, D. P.; Johnson, D. W.; Hay, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 48.
- 54 Mascal, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 2890.
- 55 Escudero, D.; Frontera, A.; Quiñero, D.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *J. Chem. Theory. Comput.* 2007, 3, 2098.
- 56 Estarellas, C.; Quiñero, D.; Frontera, A.; Ballester, P.; Morey, J.; Costa, A.; Deyà, P. M. *J. Phys. Chem. A* 2008, 112, 1622.
- 57 Mascal, M.; Yakovlev, I.; Nikitin, E. B.; and Fettingner, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 872.
- 58 Gorteau, V.; Bollot, G.; Mareda, J.; Perez-Velasco, A.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14788.
- 59 Gorteau, V.; Bollot, G.; Mareda, J.; Matile, S. *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 3000.
- 60 Egli, M.; Sarkhel, S. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 197.
- 61 Egli, M.; Gessner, R. V. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995, 92, 180.
- 62 Bancroft, D.; Williams, L. D.; Rich, A.; Egli, M. *Biochemistry* 1994, 33, 1073.
- 63 Sarkhel, S.; Rich, A.; Egli, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8998.
- 64 Calabrese, J. C.; Jordan, D. B.; Boodhoo, A.; Sariaslani, S.; Vannelli, T. *Biochemistry* 2004, 43, 11403.
- 65 Mooibroek, T. J.; Gamez, P.; Reedijk, J. *Cryst Eng Comm* 2008, 10, 1501.
- 66 Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* 1991, 91, 893.
- 67 Mattevi, A.; Fraaije, M. W.; Mozzarelli, A.; Olivi, L.; Coda, A.; van Berkel, W. *J. Structure* 1997, 5, 907.
- 68 Gabison, L.; Prange, T.; Colloc'h, N.; El Hajji, M.; Castro, B.; Chiadmi, M. *Bmc Struct. Biol.* 2008, 8, 32.
- 69 MIPp was computed using the MOPETE computer program; F.J. Luque, M. Orozco, Universitat de Barcelona: Barcelona, 1998.
- 70 Ahlrichs, R.; Bär, M.; Häser, M.; Horn, H.; Kölmel, C. *Chem. Phys. Lett.* 1989, 162, 165.
- 71 Treball afegit en la correcció de galeres: Estarellas, C.; Frontera, A.; Quiñero, D.; Deyà, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 415.



C. Estarellas

C. Estarellas (Palma de Mallorca, 1985) va estudiar la carrera de Química a la Universitat de les Illes Balears (UIB), llicenciant-se al juny de 2008. Al setembre de 2009 va obtenir el títol de Màster en Ciència i Tecnologia Química per la UIB. Actualment es troba fent el doctorat a l'àrea de química orgànica computacional amb la supervisió dels seus directors de tesi Antonio Frontera i Pere M. Deyà. La recerca es fonamenta en l'estudi de diferents interaccions no covalents i els possibles efectes sinèrgics que existeixen entre elles i que poden ajudar a explicar molts de fenòmens a les àrees de la química o la biologia.