

**INGUE ZEHISTANSUCA: ESTUDIO IN-SÍLICO DE FITOCANNABINOIDES
UTILIZADOS PARA COMBATIR LA EP FORTALECIENDO HABILIDADES
INVESTIGATIVAS EN LA FORMACIÓN DE LICENCIADOS EN QUÍMICA**

YULY NATALIA MÉNDEZ BARBOSA

UNIVERSIDAD PEDAGÓGICA NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LICENCIATURA EN QUÍMICA
BOGOTÁ D.C
2022

**INGUE ZEHISTANSUCA: ESTUDIO IN-SÍLICO DE FITOCANNABINOIDES
UTILIZADOS PARA COMBATIR LA EP FORTALECIENDO HABILIDADES
INVESTIGATIVAS EN LA FORMACIÓN DE LICENCIADOS EN QUÍMICA**

YULY NATALIA MÉNDEZ BARBOSA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Licenciada en Química

Línea de Investigación Naturaleza de las Ciencias y Sustentabilidad

Directora
Julie Gesselle Benavides Melo
Doctora en Química

UNIVERSIDAD PEDAGÓGICA NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LICENCIATURA EN QUÍMICA
BOGOTÁ D.C
2022

Notas de aceptación:

Firma del director

Firma del jurado

Firma del jurado

DEDICATORIA

En primera instancia quiero dedicar este trabajo de grado en memoria de mi abuela Irene Ardila Delgado quien desde mi nacimiento estuvo presente en cada uno de mis logros

A mi madre, Olga Beatriz Barbosa, a mi padre, Juan Emelio Mendez

A mis hermanas Laura y Xiomara

A mi sobrino hermoso Aaron Julián

A mi pareja Sergio Alexander Pachón

AGRADECIMIENTOS

Inicialmente quiero agradecer a la **Universidad Pedagógica Nacional** por ser mi alma mater, permitirme crecer tanto personal como profesionalmente, por haberme brindado diferentes apoyos económicos y emocionales que me permitieron culminar mi proceso académico satisfactoriamente, así mismo, por enseñarme a amar mi profesión, hacer cambios desde el aula y sobre todo por mostrarme la importancia e impacto que tiene la labor docente en las comunidades.

A mi directora **Julie Benavides**, por su colaboración, acompañamiento, orientación y sus consejos a nivel académico y personal, en todo mi proceso académico. A **Alejandro Guzmán**, por ser tan presto a colaborar en la estructura de mi documento.

A mis evaluadoras **Nohora Arias** y **Natalia Duarte**, por aceptar mi trabajo de grado y por sus acertadas correcciones, su orientación y tiempo, que contribuyeron en gran medida a enriquecer esta investigación.

A mi madre **Olga Beatriz** y mi padre **Juan Emelio**, por ser mi apoyo incondicional, estar siempre presente en todo momento y lugar, formarme como persona, ser perseverantes, valientes, entusiastas, fuertes que sin importar las adversidades siempre me han sacado adelante, por ser un ejemplo de vida, mostrarme el camino, ser mi soporte y mi motor. A mis hermanas **Laura** y **Xiomara**, por ser mi apoyo incondicional, por estar presente en cada logro, por ser mis compañeras de vida. A mi sobrino **Aaron** por ser esa personita que me inspira hacer grandes cosas y su paciencia. A mi pareja **Sergio** por estar presente en cada momento, ser mi apoyo, su entrega y paciencia.

Por último, pero no menos importante, al semillero de investigación **SISMA**, a mis amigos **Mesalin Sotelo**, **Lorena Gil**, **Valeria Díaz**, **Oscar Riaño**, **Daniela Rusinque**, **Leidy Bohorquez**, **Karen Castelblanco**, **Lineth Intencipa**, **Pilar Cely**, **Gerardo Valero** y a cada una de las personas que me acompañaron en todo este proceso, les agradezco enormemente su compañía, enseñanzas, experiencias y consejos.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	10
1. ANTECEDENTES O ESTADO DEL ARTE	1
2. JUSTIFICACIÓN	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4. OBJETIVOS	11
4.1 OBJETIVO GENERAL	11
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
5. REFERENCIAS CONCEPTUALES	12
5.1 CANNABINOIDES	12
5.1.1 FITOCANNABINOIDES	12
5.1.1.1 ÁCIDO TETRAHIDROCANNABINÓLICO - Δ^9 -THCA	13
5.1.1.2 ÁCIDO CANNABIDIÓLICO - CBDA	15
5.1.1.3 TETRAHIDROCANNABINOL - Δ^9 -THC	16
5.1.1.4 CANNABIDIOL - CBD	17
5.1.1.5 Δ^9 TETRAHIDROCANNABIVARINA - THCV	18
5.1.1.6 CANNABIDIVARINA - CBDV	19
5.1.2 ENDOCANNABINOIDES	19
5.1.3 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	21
5.1.3.1 RECEPTOR CB1	22
5.1.3.2 RECEPTOR CB2	24
5.2 ENFERMEDAD DEL PARKINSON	24
5.3 QUÍMICA COMPUTACIONAL	26
5.3.1 MECÁNICA MOLECULAR	26
5.3.1.1 AVOGADRO	27
5.3.1.2 GABEDIT	27
5.3.2 MÉTODOS DE LA TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT)	28
5.3.3 DESCRIPTORES DE REACTIVIDAD	29
5.3.3.1 FUNCIÓN DE FUKUI	29
5.3.3.2 ÍNDICE DE ELECTROFILICIDAD	30
5.3.3.3 DUREZA (η)	31
5.3.3.4 POTENCIAL QUÍMICO (μ)	31
5.3.3.5 ELECTRONEGATIVIDAD (χ)	32
5.3.3.6 BLANDURA (S)	32
5.4 ESTRATEGIAS PEDAGÓGICAS	32
5.5 BLOGS CON FINES EDUCATIVOS	33
6. METODOLOGÍA	35
7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	38

7.1 INDAGACIÓN	38
7.2 VALIDACIÓN	39
7.3 DISEÑO	44
7.4 IMPLEMENTACIÓN	48
8. CONCLUSIONES	75
9. RECOMENDACIONES FINALES	78
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
11. ANEXOS	88
ANEXO 1.	88
ANEXO 2.	90

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 <i>Energías de los Orbitales de Frontera e Indicadores de Reactividad (valores en eV)</i>	2
Tabla 2 <i>Orbitales HOMO y LUMO de CBD, CBDA, THC y THCA. Visualización con Iboview</i>	3
Tabla 3 <i>Nivel de reproducibilidad de las bases de cálculo y el método</i>	36
Tabla 4 <i>Optimización de moléculas por el método de mecánica molecular</i>	38
Tabla 5 <i>Optimización de moléculas por el método de mecánica molecular</i>	39
Tabla 6 <i>Paralelo métodos HF, DFT y semiempírico</i>	41
Tabla 7 <i>Moléculas optimizadas en Avogadro con el campo de fuerza GHEMICAL</i>	44
Tabla 8 <i>Paralelo de los orbitales de frontera LUMO – HOMO</i>	46
Tabla 9 <i>Orbitales de frontera LUMO – HOMO</i>	47
Tabla 10 <i>Teorema de Koopmans - Afinidad electrónica y Potencial de ionización</i>	48
Tabla 11 <i>Descriptores de reactividad globales</i>	50
Tabla 12 <i>Funciones de Fukui para el THC</i>	55
Tabla 13 <i>Funciones de Fukui para el THCA</i>	57
Tabla 14 <i>Funciones de Fukui para el THCV</i>	60
Tabla 15 <i>Funciones de Fukui para el CBD</i>	62
Tabla 16 <i>Funciones de Fukui para el CBDA</i>	65
Tabla 17 <i>Funciones de Fukui para el CBDV</i>	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estructuras principales de los fitocannabinoides	12
Figura 2 <i>Ruta Biosintética de los Fitocannabinoides</i>	13
Figura 3 <i>Estructura del Ácido Cannabidiólico - CBDA</i>	14
Figura 4 <i>Estructura del tetrahidrocannabinol -THC</i>	15
Figura 5 <i>Estructura del Cannabinol -CBD</i>	16
Figura 6 <i>Estructura del Δ^9-Tetrahidrocannabivarina - THCV</i>	17
Figura 7 <i>Estructura de Cannabivarina -CBDV</i>	18
Figura 8 <i>Estructura anandamida</i>	19
Figura 9 <i>Cadena Aminoácidos Receptor CB1</i>	22
Figura 10 <i>Mecanismo de acción de los cannabinoides</i>	22
Figura 11 <i>Metodología para el desarrollo del proyecto</i>	33
Figura 12 <i>Optimización de energía de las moléculas por mecánica molecular</i>	38
Figura 13 <i>Optimización de energía de las moléculas por mecánica molecular</i>	39
Figura 14 <i>Optimización de energía de las moléculas por mecánica molecular</i>	42
Figura 15 <i>Sitios activos del THC</i>	56
Figura 16 <i>Sitios activos del THCA</i>	59
Figura 17 <i>Sitios activos del THCV</i>	61
Figura 18 <i>Sitios activos del CBD</i>	64
Figura 19 <i>Sitios activos del CBDA</i>	66
Figura 20 <i>Sitios activos del CBDV</i>	68

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad del Parkinson (EP) es la segunda patología neurodegenerativa motora que afecta a la población mundial, se sabe que es causada por la “prominente pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra (SN)” (Taner,1989, como se citó en Hurtado, Cardenas, Cardenas, y León, 2016, p. 2). Pero Thomas y Beal (2007), destacan que su etiología aún no es clara y se asocia con agresiones ambientales, susceptibilidad genética o interacción entre ambas. Actualmente, no existe cura, pero si diversos tratamientos que permiten aliviar ciertos síntomas y enlentecer su curso, como señala Obeso et al. (2000), la L-Dopa ayuda con la reposición de la dopamina, pero se ha comprobado que luego de cinco años cerca del 40% de los pacientes desarrollan complicaciones motoras, muerte cerebral acelerada. Por ello, se plantea que este medicamento puede ser tóxico para las neuronas remanentes.

En los últimos años se han realizado múltiples estudios, tanto teóricos como experimentales para combatir esta enfermedad. Teniendo en cuenta a Grotenhermen (2006), algunas de las investigaciones para el tratamiento de la EP y otras enfermedades neurodegenerativas, se basan en estudios teóricos o experimentales de los fitocannabinoides. Es por ello, que en el presente trabajo de investigación se pretende realizar un estudio teórico bajo el método DFT (Density Functional Theory) a los fitocannabinoides CBD (Cannabidiol), CBDA (Ácido Cannabidiólico), CBDV (Cannabidivarina), THC (Tetrahidrocannabinol), THCA (Ácido Tetrahidrocannabinólico), THCV (Δ^9 Tetrahidrocannabivarina), presentes en la planta *Cannabis Sativa L.*, por medio de los software Avogadro, Gabedit y Orca, los cuales permiten saber la reactividad de cada una de las moléculas propuestas, analizando sus propiedades bioquímicas que están asociadas a descriptores de reactividad, esto con el fin de generar inferencias frente a sus factores benéficos para el tratamiento de la EP.

Por ello, esta investigación se realiza bajo el componente cuantitativo y cualitativo, donde el primero se basa en los datos obtenidos mediante el cálculo computacional de orbitales HOMO – LUMO, potencial químico, afinidad electrónica, índice electrofilicidad, índice de Fukui, dureza, suavidad y electronegatividad que permiten interpretar la reactividad de los fitocannabinoides. Mientras el segundo, se centra en el análisis y relación de los descriptores de reactividad de cada una de las moléculas en estudio.

De igual manera, se propone diseñar un blog de recursos educativos con los resultados obtenidos*, el cual sirva como una herramienta pedagógica que permita acercar este tipo de investigaciones a estudiantes que se sientan atraídos por la ciencia, las propiedades fisicoquímicas de la moléculas, la farmacología y su interacción con el organismo, aprendiéndolo a partir de los cálculos realizados, de la aplicabilidad de algunos ensayos clínicos y de un contexto enmarcado en esta patología. Es de aclarar que mediante la investigación se toma la Enfermedad del Parkinson como idea central para hacer un estudio de caracterización de las moléculas, con ello se busca tener dos enfoques el primero, en la parte química para poder comprender cuáles son las propiedades de reactividad, la caracterización de los compuestos en cada uno de sus descriptores tanto locales como globales y a partir de ello poderlo relacionar con la EP. El segundo, se centra en articular la investigación con el blog, para que el participante pueda apropiarse del conocimiento por medio de las TIC´s propuestas, con lo cual se pretende realizar una divulgación del uso e implementación que tiene la química computacional.

*Es de precisar que al momento de hacer lectura por Turnitin el porcentaje de similitud se puede ver incrementado debido a que el blog presenta una correlación con el trabajo de investigación y teniendo en cuenta que se están subiendo publicaciones generadas por la autora. Esto, de acuerdo con la asesoría recibida por parte de la biblioteca de la Universidad Pedagógica Nacional.

1. ANTECEDENTES O ESTADO DEL ARTE

A mediados de los años setenta surgió un nuevo campo de conocimiento denominado química computacional, con el fin de desarrollar moléculas que tuvieran la posibilidad de señalar la actividad biológica deseada, por medio de computadores. Como expresa Cuevas (2005), esto fue impulsado por compañías farmacéuticas importantes a nivel mundial y coincidió con el desarrollo del cómputo. Lo cual, ha venido permitiendo un cambio de frente a la obtención y validación de esta ciencia, conjugando lo teórico y lo experimental.

Por otro lado, la química computacional se concibe como una rama de la química teórica, la cual nace de la necesidad de comprender y analizar aspectos importantes que no se pueden resolver de forma práctica, como lo es el conocer el estado intermedio de una reacción que se lleva a cabo muy rápido, así mismo permite modelar moléculas de reactivos, intermediarios, productos, predecir comportamientos, crear condiciones que en el laboratorio no se podrían lograr o también calcular propiedades de sistemas que tienen un alto costo. Así, el análisis de cada uno de los sistemas se realiza por medio de los datos que arrojan los tipos de software, puesto que tienen incorporados programas computacionales eficientes, los cuales permiten comprender las propiedades físicas y químicas de los sistemas.

“[Por ello], en la actualidad, la química computacional [es] importante en áreas de aprendizaje e investigación, porque con ella se pueden analizar sistemas a condiciones extremas, como lo son altas temperaturas o presiones de vacío, además permite analizar sistemas que experimentalmente generarían un alto costo. Con ello se puede obtener [variedad] de información de un sistema, desde propiedades globales como temperaturas y energía, a particulares de cada molécula, como ángulos de enlace o energías conformacionales”. (Valles, Rosales, Serrato y Cepeda, 2014, p. 21)

Medina, Fernández y Navega (2015), destacan que con el progreso de diversos conceptos y métodos computacionales, se ha logrado que en el campo de la medicina cumpla un papel de vital importancia para el desarrollo de fármacos.

Algunas de las investigaciones que se han adelantado en este campo son llevadas a cabo por: profesor Luis Carlos García (Colombia), Postdoctoral Sol Milena Mejía (Colombia), Doctor Jairo Quijano Tobón (Colombia), PhD Andres Reyes Velasco (Colombia), Jesús Olivero Verbel (Colombia), Israel Ortiz Verano (Colombia), Sebastián Adolfo Cuestas (Ecuador), Doctor Daniel Glossman-Mitnik (México), Doctor Erick Cuevas Yáñez (México), profesora Camelia Muñoz Caro (España), Mahesh Koirala (Estados Unidos), Emil Alexov (Estados Unidos), Strodel Birgit (Alemania) y Orkid Coskuner-Weber (Alemania), entre otros.

En cuanto a la enfermedad del Parkinson, se han realizado diversas investigaciones, por medio de la química computacional. Una de ellas es el estudiado por Puma y Alvarado (2019), donde se analizan las diferencias en la reactividad química de las formas nativas de los Fitocannabinoides -THCA y CBDA- respecto a sus formas descaboxiladas (THC, CBD), las cuales se calculan mediante herramientas quimioinformáticas (Tabla 1), allí se aborda la optimización estructural, frecuencias de vibración, orbitales de frontera (Tabla 2) y reactividad global, esto mediante el método DFT al nivel BP/def2-TZVP, para ello se empleó el supercomputador peruano MANATI.

Tabla 1

Energías de los Orbitales de Frontera e Indicadores de Reactividad (valores en eV).

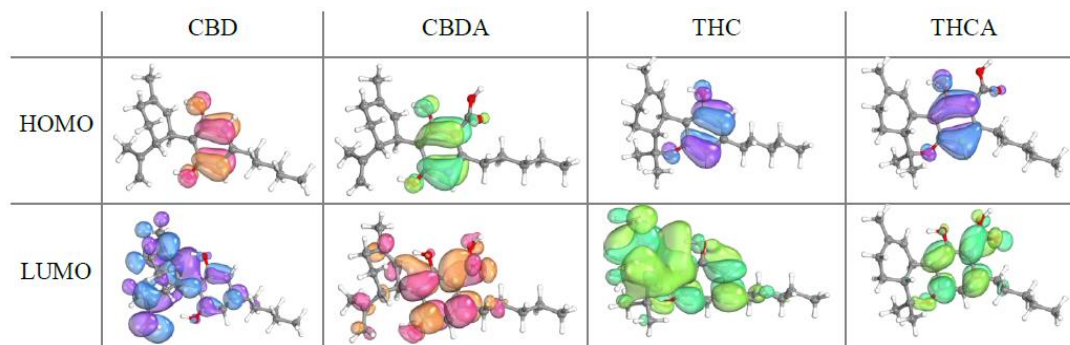
	E-HOMO	E-LUMO	E-brecha	Potencial de ionización (IP)	Afinidad electrónica (EA)	Potencial químico (μ)	Electronegatividad (χ)	Dureza química (η)	Blandura química (ζ)	Índice de electrofilicidad (ω)
CBD	-8.0735	3.6075	11.6810	8.0735	-3.6075	-2.2330	2.2330	5.8405	0.0856	0.4269
THC	-8.0891	3.8295	11.9186	8.0891	-3.8295	-2.1298	2.1298	5.9593	0.0839	0.3806
CBDA	-8.4915	3.0850	11.5765	8.4915	-3.0850	-2.7033	2.7033	5.7883	0.0864	0.6312
THCA	-8.4414	3.1213	11.5627	8.4414	-3.1213	-2.6601	2.6601	5.7814	0.0865	0.6120

Nota. Paralelo con relación a la reactividad de las moléculas.

Fuente: Puma y Alvarado (2019).

Tabla 2

Orbitales HOMO y LUMO de CBD, CBDA, THC y THCA. Visualización con Iboview.



Nota. Paralelo de las representaciones graficas de los orbitales de cada molécula.

Fuente: Puma y Alvarado (2019).

Con los datos obtenidos se concluyó que las moléculas con mayor reactividad son las formas ácidas (CBDA, THCA), lo cual se debe a que su electrón en HOMO requiere una energía menor para su transición electrónica a LUMO. Así mismo Puma y Alvarado (2019), señalaron un aumento tanto en la electronegatividad como electrofilicidad y una disminución en la dureza, esto indica que las formas ácidas son más polarizables y presentan afinidad por interacciones no electrostáticas. De igual manera, en términos de bioinformática estructural, indicaron que estas reactividades se pueden correlacionar con análisis de docking molecular, tanto en simulaciones computacionales de dinámica molecular como en receptores biológicos de endocannabinoides, esto con el fin de poder reconocer la competencia de los principios activos naturales y sus efectos terapéuticos.

Otra investigación, la realiza en su tesis doctoral Ramis (2021), en ella se propone una metodología computacional para el análisis de la α -sinucleína, siendo esta una proteína relacionada con las enfermedades neurodegenerativas. Esta es una molécula que a diferencia de otras no tiene una única estructura o conformación tridimensional, sino que se encuentra en constante cambio, por lo que debe ser descrita como un

conjunto de conformaciones muy diferentes entre sí. Lo que hace que el estudio experimental de este tipo de proteínas se haga extremadamente difícil.

En este trabajo, se establecieron dos objetivos que fueron la introducción de una nueva metodología computacional, basada en dinámicas moleculares, específicamente adaptada a la α -sinucleína y su aplicación a algunas variantes de esta proteína encontradas en forma de agregados en pacientes de Parkinson. Las variantes utilizadas fueron, lisinas glicadas (modificadas por azúcares), enlazada a calcio, metioninas oxidadas y dos variantes enlazadas a cobre. Se llevó a cabo este procedimiento para tener una mejor comprensión a nivel molecular y así poder analizar como los factores afectan a la proteína.

Como resultado se obtuvo que la metodología aplicada fue eficiente y se puede emplear con facilidad a otras variantes de la α -sinucleína. Del mismo modo, señala Ramis (2021), que los resultados obtenidos serán útiles para guiar el diseño racional de fármacos contra el Parkinson y enfermedades relacionadas, lo cual se basa en la inhibición de la agregación de la α -sinucleína.

Por otra parte, Benavides (2008), llevó a cabo un estudio teórico de posibles rutas de reacción que sean viables en la síntesis de compuestos, los cuales simulen el comportamiento de la anandamida, esto con el objetivo de poder actuar en el tratamiento de personas que padezcan la enfermedad del Parkinson. Para ello, se propusieron dos tipos de reacciones, la primera con el ácido araquidónico, en el que se tuvieron 14 especies diferentes y lo que se pretendió fue sustituir el grupo hidroxilo. La segunda parte con una estructura de ariletanolamida, con ella se propusieron 16 especies distintas y se buscó realizar diversas sustituciones en cuanto a posición y grupo funcional. Como indica Benavides (2008), estas “reacciones se realizaron bajo la influencia de diferentes medios, tales como, Cloruro de Tionilo $-\text{SOCl}_2$ -, NN-Diciclohexilcarboiimida $-\text{DCC}$ - y Acetonitrilo $-\text{CH}_3\text{CN}$ con el fin de determinar cuál de estos medios brindaba las mejores condiciones en cuanto a tiempo y rendimiento” (p.

8). Con esta investigación se pudo evidenciar que la mayor parte de las reacciones propuestas presentaron altas probabilidades de reacción, donde seis de ellas con anandamida y doce con ariletanolamidas.

Ahora bien, Martínez (2017) propuso un trabajo de investigación, donde se estudia posibles compuestos análogos a anandamida derivados del ácido araquidónico y etanolamina, como alternativa para el tratamiento del Parkinson. En el estudio se determinó su actividad como potenciales antagonistas del receptor CB1 por medio de docking molecular, luego de ello se estudió la viabilidad de las rutas de síntesis por medio de DFT (Teoría de los funcionales de densidad).

Con el análisis realizado, se evidenció que todos los derivados de etanolamina tienen un comportamiento potencialmente antagonista, mientras que los derivados del ácido araquidónico solamente seis de ellos presentan una actividad biológica potencial. Pero se seleccionaron cuatro potenciales antagonistas por su afinidad con el sitio activo del receptor, dos derivados del ácido araquidónico (06 y 10) y dos de la etanolamina (09 y 10), los cuales presentaron una alta probabilidad de síntesis a partir de los reactivos 9H-Carbazol, 1,2,3,4,-tetrahidroisoquinolina-5,6-diol, ácido 3 y 4 aminobenzoico (Martínez, 2017, p. 75).

Desde otra perspectiva, se puede visualizar la propuesta de Benítez, Llorente, Corrales y Ortiz, (2022), en cuanto a la creación de una aplicación interactiva denominada NeuroPark para incrementar los conocimientos sobre la EP en estudiantes de medicina, esto debido a que la población mundial presenta prevalencia en el padecimiento de esta patología. Los autores señalan que al estar inmersos en una era digital se debe hacer un cambio en cuanto a los procesos y formas de enseñanza-aprendizaje en los estudiantes, por esta razón, se plantea una aplicación que permita incrementar la apropiación del conocimiento al abordar esta enfermedad. Para poder corroborar su efectividad se implementaron encuestas a docentes y estudiantes, en la

aceptación se obtuvo un 93%, donde influyo positivamente en el incremento de la motivación por el aprendizaje de la temática, ya que la aplicación brinda de manera asequible los recursos básicos sobre la EP y al tener un software educativo facilita la adquisición del conocimiento de manera más certera, el análisis de la información es más interactiva, debido a que la motivación y el gusto por aprender aumenta en las personas.

Así mismo, Sebastía et al. (2021) realizan un análisis en cuanto a la adquisición de conocimiento por medio de dos estrategias enseñanza, la primera interacción con la realidad (IR) y la segunda con la resolución de problemas (RP), esto se llevó a cabo con estudiantes en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte (CAFD), esto se realizó por medio de un cuestionario de evaluación pre y post, teniendo como temática central la EP, allí se pudo observar que en el cuestionario inicial no hubieron mayores diferencias en cuanto al manejo de la temática, pero luego de implementar la estrategia de enseñanza y realiza el cuestionario de salida se pudo identificar que tuvo mayor relevancia la estrategia IR. El objetivo de esta investigación fue buscar en los estudiantes la obtención de un aprendizaje significativo.

2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, no existe cura para el Parkinson, siendo esta la segunda enfermedad neurodegenerativa que afecta a gran parte de la población a nivel mundial, tampoco se ha encontrado algún medicamento que detenga su evolución. A la fecha, “los principales síntomas de la EP se pueden aminorar con la terapia de reemplazo dopaminérgico. Sin embargo, este tratamiento no funciona para todos los pacientes y [cuando funciona] luego de cinco a diez años, provoca un estado discinético irreversible” (Suero, Martín y Holgado, 2015, p. 83). Es por ello, que se buscan diversas alternativas terapéuticas que permitan tratar los síntomas, así como tratamientos eficaces que retrasen la progresión del daño nigroestriatal. Algunas de las investigaciones que se realizan hoy día para el tratamiento de la EP y otras enfermedades neurodegenerativas, se basan en el estudio de los fitocannabinoides, con ello se ha demostrado la importancia que tienen dichos compuestos (Grotenhermen, 2006, p. 13).

Los fitocannabinoides provienen de la planta *Cannabis Sativa L.*, la cual se ha utilizado en diferentes culturas con fines analgésicos, textiles, recreativos; pero gracias a los estudios científicos y como lo plantea Grotenhermen (2006), se identifican más de 60 cannabinoides, siendo los principales el cannabinoil (CBN), cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC). De igual manera, se sabe que varios cannabinoides al interactuar con los receptores CB1 y CB2, pueden tener un gran potencial neuroprotector, capacidad antiinflamatoria y antioxidante, siendo esta última característica la más relevante para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson. Pero como se mencionó anteriormente aún se encuentra en investigación.

Por consiguiente, una de las estrategias de estudio para este tipo de moléculas es la implementación de la química computacional, área que se concibe como una rama de la química teórica, la cual permite acelerar los procesos de obtención y estudios de

diversos medicamentos, la optimización de fármacos logran ayudar a mejorar las propiedades, como disminuir los efectos secundarios a causa del tratamiento de una patología, analizar la actividad biológica que se pueda encontrar en diferentes compuestos químicos. El análisis de cada uno de los sistemas se realiza por medio de los datos que arrojan los software, que tienen incorporados programas computacionales eficientes, los cuales permiten comprender las propiedades físicas y químicas de los sistemas.

Es por ello, que se plantea un estudio teórico de algunos de los fitocannabinoides CBD, CBDA, CBDV, THC, THCA, THCV, presentes en la planta *Cannabis Sativa L.*, para analizar sus propiedades bioquímicas asociadas a descriptores de reactividad globales como lo son potencial químico, afinidad electrónica, índice electrofilicidad, dureza, suavidad y electronegatividad, junto con descriptores locales que son los funcionales de Fukui, partiendo del cálculo de los orbitales de frontera HOMO - LUMO obtenidos a partir del cálculo computacional, lo cual va permitir analizar e interpretar la reactividad de cada una de las moléculas en estudio, con ello se busca poder generar inferencias frente a sus factores benéficos para el tratamiento de la EP.

Del mismo modo, se plantea diseñar un blog de recursos educativos para poder correlacionar la investigación de una manera más dinámica e interactiva, con ello se busca que las personas interesadas en la temática puedan tener un espacio para generar una red de conocimientos, la cual permita comprender, entender y analizar la reactividad química que tiene cada uno de los fitocannabinoides en estudio, la capacidad antioxidante de cada molécula y como estas pueden ayudar a mitigar las alteraciones que se generan en el sistema nervioso central por el Parkinson. Así mismo, poder potencializar habilidades investigativas y lograr visibilizar la riqueza que tiene la química computacional en cuanto al estudio de diversidad de fenómenos, ya que muchas veces desconocemos este tipo de herramientas gratuitas que son muy útiles para poder realizar investigación con nuestros estudiantes.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad del Parkinson (EP) se asocia con un tipo de trastorno del movimiento y es la segunda patología neurodegenerativa del sistema nervioso central con mayor prevalencia seguido del Alzheimer que afecta a la población mundial (Willis, 2013; Schapira, 2013, como se citó en Hurtado et al., 2016, p. 2). Esta es de curso lento y afecta en mayor porcentaje a personas mayores de 60 años, pero también se puede presentar en personas de 50 e inclusive de 20. De igual manera, Hurtado et al. (2016) afirman que la EP presenta síntomas como temblor en el estado de reposo, rigidez, aumento de la tensión muscular, resistencia al movimiento e inestabilidad por la pérdida de equilibrio, alteración en reflejos, bradiquinesia. Se han realizado diversos estudios, los cuales indican que los síntomas se pueden presentar por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, ya que existe una acumulación de la α -sinucleína la cual tiene un mal plegamiento, que genera mutaciones y, por ende, estrés oxidativo.

Actualmente, no existe ningún fármaco que detenga la evolución de la EP, pero si medicinas que permiten el tratamiento de los síntomas, la más utilizada es la L-Dopa o levodopa que ayuda con la reposición de la dopamina (Chávez, Ontiveros, y Carrillo, 2013, p. 319). Pero diversas investigaciones, han comprobado que luego de cinco años de tratamiento con levodopa, ceca del 40% de los pacientes desarrollan complicaciones motoras, muerte cerebral acelerada. Por tal razón, se ha planteado que la levodopa puede ser tóxica para las neuronas remanentes en la patología (Obeso et al., 2000, p. 27) y este tipo de tratamiento no es completamente efectivo, ya que muestra diversos efectos secundarios.

Por lo anterior, es que se han planteado diversas investigaciones que permitan obtener nuevos compuestos, que ayuden a mitigar los efectos secundarios que causa la L-Dopa entre ellos se encuentra el estudio de los fitocannabinoides. Estas moléculas están en investigación ya que como afirma Grotenhermen (2006), algunos fitocannabinoides y diferentes cannabinoides sintéticos, muestran efectos similares al

de los endocannabinoides, los cuales son moléculas que demuestran una señal al enlazarse con los receptores cannabinoides. Suero et al. (2015) afirman que muchos de los cannabinoides al unirse al receptor CB1, tienen un gran potencial neuroprotector, también tienen capacidad antiinflamatoria mediante la unión del receptor CB2. Lo más importante de estos compuestos es su capacidad antioxidante, lo que permite proteger a las neuronas del daño oxidativo causado por la EP.

Teniendo en cuenta lo anterior, para el presente trabajo se plantea como pregunta orientadora, lo siguiente:

¿Cómo se pueden fortalecer habilidades investigativas para la formación de licenciados en química a partir de la caracterización de sustancias mediante el uso de la química computacional en el tratamiento de enfermedades como la EP?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar procesos investigativos que se visibilicen a través de un blog con recursos educativos para que las personas puedan conocer, indagar, interactuar, estudiar y/o aprender como la química computacional permite predecir la reactividad química de las moléculas, específicamente la de los fitocannabinoides.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la reactividad de fitocannabinoides mediante el cálculo computacional de orbitales HOMO – LUMO, potencial químico, afinidad electrónica, índice electrofilicidad, índice de Fukui, dureza, suavidad y electronegatividad.
- Establecer los centros de reactividad en cada una de las moléculas, su interacción y perfil farmacológico para el tratamiento de EP.
- Divulgar el estudio desarrollado por medio de métodos computacionales, de la reactividad de cada una de las moléculas propuestas, analizando sus propiedades bioquímicas asociadas a descriptores de reactividad para generar inferencias frente a sus factores benéficos para el tratamiento de la EP.

5. REFERENCIAS CONCEPTUALES

5.1 CANNABINOIDES

Los cannabinoides son un grupo heteromórfico de moléculas, los cuales demuestran actividad al enlazarse con los receptores cannabinoides del cuerpo y cerebro tanto de humanos como de otros mamíferos. Se caracterizan por tres variedades: endógenos o endocannabinoides, cannabinoides sintéticos y fitocannabinoides (Nelson et al., 2020, p. 12139).

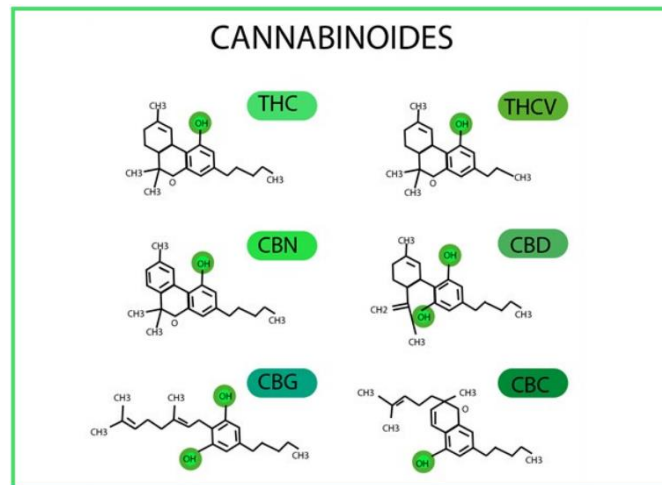
5.1.1 FITOCANNABINOIDES

Son los cannabinoides sintetizados de manera natural en mayor proporción por “la planta *Cannabis Sativa L.*, pero también se ha encontrado recientemente cierto tipo de cannabinoides bibencilos en la hierba hepática *Rádula perrottetii* y *Rádula marginata*” (Grotenhermen, 2006, p. 11). Igualmente, como afirma Suero et al. (2015), la estructura principal de los fitocannabinoides fue identificada con tres anillos un tricíclico constituido a partir de un fenol, un pirano central y un ciclohexilo monoinsaturado, esta clase de compuestos se caracterizan por tener 21 átomos de carbono en total, aunque puede abarcar moléculas con estructuras similares que actúen en los receptores cannabinoides.

En la especie *Cannabis Sativa L.*, se han descubierto más de 70 fitocannabinoides, de los cuales solamente se sintetizan los compuestos en sus formas ácidas no psicoactivas, principalmente se encuentran en material vegetal fresco las especies de Δ^9 -THCA, CBDA, CBGA y CBCA (Fundación Canna, s.f.). Pero su estabilidad es baja al tener en su composición un grupo carboxilo que, por presencia de luz o calor, se genera una reacción de oxidación lo cual provoca la pérdida de este grupo y la transformación de las formas ácidas no psicoactivas a moléculas neutras activas (Figura 1). Siendo los más prevalentes Δ^9 -THC, CBD, CBN, seguidos de CBG, CBC y CBND (Flores y Verpoorte, 2008, p. 616).

Figura 2

Estructuras principales de los fitocannabinoides



Fuente: Cubillos (2021).

5.1.1.1 ÁCIDO TETRAHIDROCANNABINÓLICO - Δ^9 -THCA

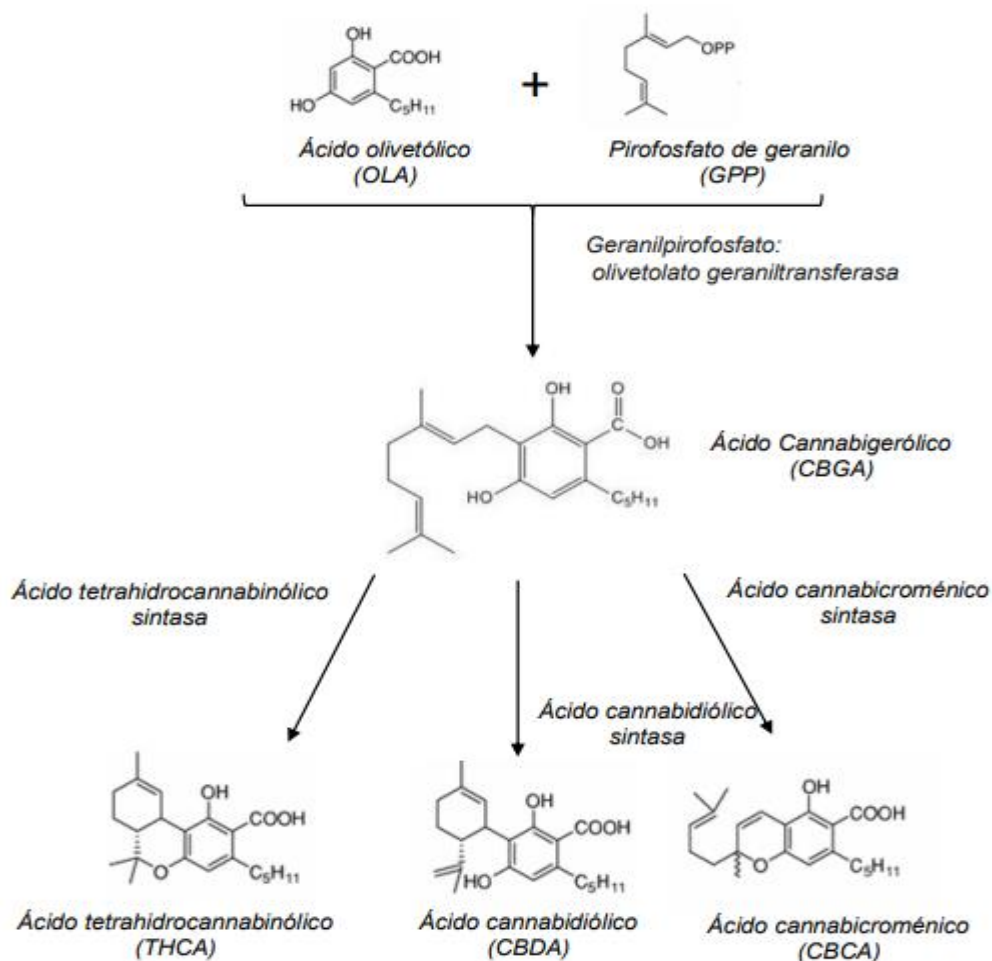
En la planta *Cannabis Sativa L.*, los cannabinoides se encuentran naturalmente en sus formas ácidas (Figura 2). El primero presente en “la vía biosintética es el ácido cannabigerólico (CBGA), formado a partir de la combinación entre el pirofosfato de geranilo y ácido olivetólico, que se transforma secuencialmente en ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA) y ácido cannabicroménico (CBCA)” (Sirikantarmas et al., 2007, como se citó en Vaccarini, 2020).

Según Kalapa Clinic (2019), cuando el Cannabis llega a la madurez, el Δ^9 -THCA se acumula en las flores y hojas en concentraciones altas, su función es inducir la muerte celular denominado necrosis, por lo que se origina una ruta a través de la membrana mitocondrial. Este proceso mantiene a la planta madura y sana, ya que elimina las células muertas o dañadas. Cabe resaltar que el THCA no tiene efectos psicoactivos, ya que actúa en vías diferentes, pero si sufre un proceso de descarboxilación, por

presencia de luz o calor, se elimina su grupo carboxilo y se transforma THC (estado neutro) que interactúa con los receptores CB1 y CB2, causando efectos psicoactivos.

Figura 2

Ruta Biosintética de los Fitocannabinoides.



Fuente: Vaccarinni (2020).

Actualmente, diversas investigaciones muestran que el Δ^9 -THCA podría tener un potencial antiinflamatorio, antioxidante, reducir náuseas, también es una gran promesa para el tratamiento de epilepsia. Lo más significativo de este compuesto, es su aparente capacidad de funcionar en dosis muy bajas (Devitt, 2017).

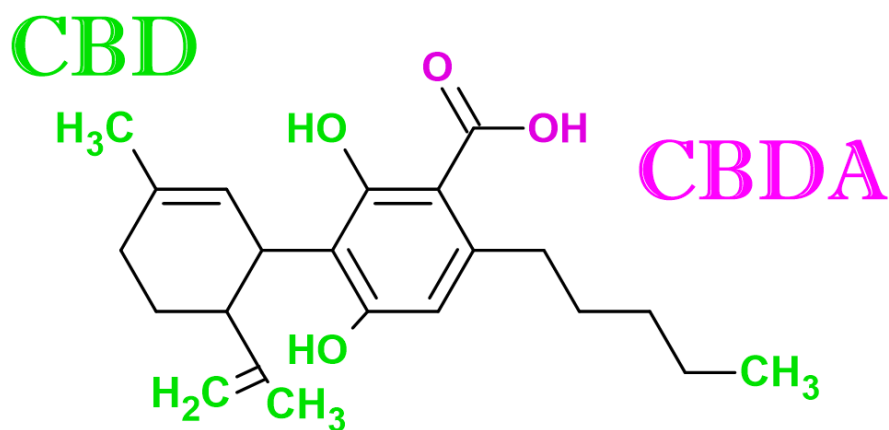
5.1.1.2 ÁCIDO CANNABIDIÓLICO - CBDA

Es el cannabinoide más prevalente en el cáñamo tipo fibra y el segundo más importante en los quimiotipos de fármacos (Andre, Hausman y Guerriero, 2016, p. 3). Es un compuesto altamente inestable, por efectos de luz o calor, pierde su grupo carboxilo al pasar por un proceso de descarboxilación, por lo que se transforma en CBD (Figura 3). Durante varios años, se pensó que los cannabinoides descarboxilados eran los únicos que podrían tener efectos terapéuticos, pero recientemente se han realizado estudios, los cuales muestran que la activación de CBDA de los receptores de serotonina 5-HT1A es mucho más potente que el CBD y también se ha demostrado que este cannabinoide tiene una afinidad de unión más fuerte que el CBD con antagonistas como el receptor GPR55. (Billes, 2020).

De igual manera, al CBDA se le atribuyen propiedades antiinflamatorias potentes, reduce náuseas y vómitos, efecto antiepiléptico, modular los sentimientos de bienestar y ansiedad, posibilidades de inhibir el crecimiento del cáncer (Kalapa Clinic, 2019).

Figura 3

Estructura del Ácido Cannabidiólico - CBDA.



Fuente: Elaboración propia.

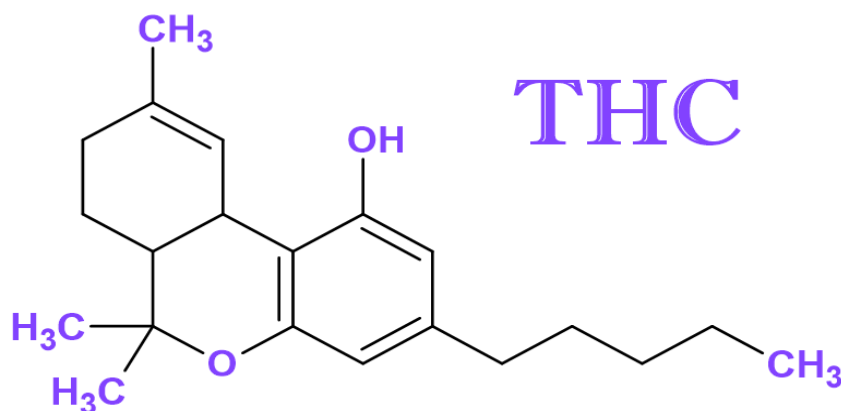
5.1.1.3 TETRAHIDROCANABINOL - Δ^9 -THC

Es el fitocannabinoide más estudiado, farmacológicamente es el compuesto más activo de la planta cannabis y presenta el mayor efecto psicoactivo. “El Δ^9 -THC presenta propiedades hidrófobas por lo que es muy soluble en lípidos, esto le confiere características específicas relacionadas con su distribución en el organismo y con su eliminación” (Ramos y Fernández, 2000, pp. 44-45), es una molécula muy inestable, puede ser degradada por la luz, el calor, los ácidos y el oxígeno atmosférico.

Como plantean Pazos y Grandes (2017), el Δ^9 -THC es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, teniendo un efecto más fuerte sobre el CB1. Se le atribuyen efectos analgésicos, antiinflamatorios, antineoplásicos, relajante muscular, antioxidativo neuronal y antiespasmódico. Esto le permite actuar como una llave perfecta para los receptores cannabinoides, los cuales causan los efectos psicoactivos y junto a ello todas las alteraciones motoras en nuestro sistema nervioso central como cambios en el comportamiento, percepción del sonido, color, olor y sabor. Algo curioso, es que cuando el Δ^9 -THC se encuentra en su forma ácida Δ^9 -THCA, no tiene ningún comportamiento psicoactivo (Fundación Canna, s.f.).

Figura 4

Estructura del tetrahidrocannabinol -THC.



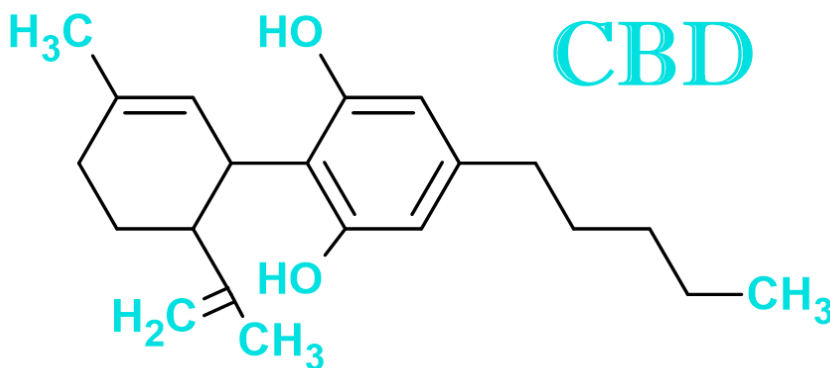
Fuente: Elaboración propia.

5.1.1.4 CANNABIDIOL - CBD

“El CBD es un compuesto bicíclico al estar el anillo de tetrahidropirano escindido por lo que está prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas” (Stella, 2013, como se citó en Suero et al., 2015, p. 79). Es un fitocannabinoide que prácticamente no tiene propiedades psicoactivas, por lo que actualmente ha despertado gran interés en estudios farmacológicos para el tratamiento de diversas patologías. Se le ha atribuido un papel neuroprotector, ya que se ha demostrado que tiene una actuación antioxidante. “Recientemente, se ha visto que en algunas líneas celulares del sistema inmune inhibe la producción de diversas citoquinas (IL-8, IL-10, TNF- α , IFN γ)” (González, Sagredo, Gómez y Ramos, 2002, p. 14). No obstante, se alerta sobre su peligro asociado con patologías como “SIDA, tumorogénesis e inflamación alérgica en los pulmones” (Srivastava et al., 1998, como se citó en González et al., p. 14).

Figura 5

Estructura del Cannabinol -CBD.



Fuente: Elaboración propia.

Actualmente, el perfil farmacológico del CBD indica que, actúa contra la ansiedad, tiene efectos antipsicóticos, sirve como un poderoso antioxidante, muestra notables propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladores (Russo y Guy, 2006, p. 235). Algo a resalta es que tiene la capacidad de modular la acción del THC, en el cual puede

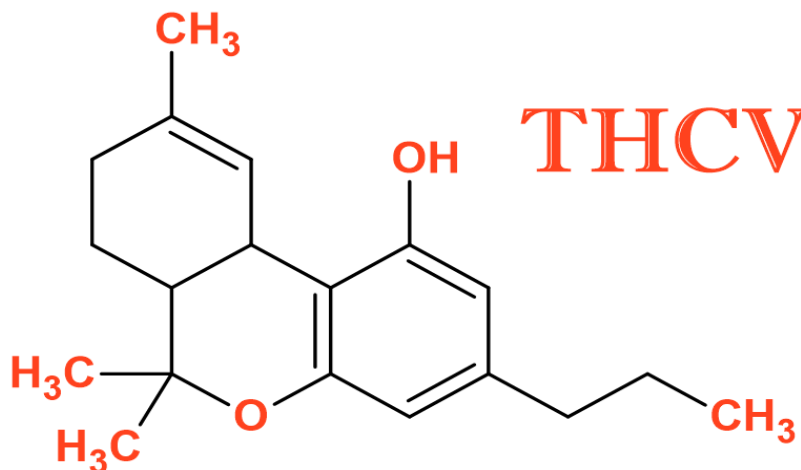
aumentar la biodisponibilidad y reducir los efectos secundarios que causa este (Kratz y García de Palau, 2018, p. 27).

5.1.1.5 Δ^9 TETRAHIDROCANNABIVARINA - THCV

El THCV es un análogo natural del principio psicoactivo del THC, se puede comportar como antagonista del receptor CB1 neutro y dependiendo de los ensayos utilizados puede actuar como agonista o antagonista en los receptores CB2 (Wargent et al, 2013, p. 1-2). En estudios preclínicos con ratas, se muestra un perfil farmacológico óptimo para el tratamiento de la EP, ya que tiene propiedades antioxidantes y parece actuar como un antagonista del receptor CB1 cuando se usan dosis inferiores a 3 mg*Kg⁻¹, también actúa como un potente agonista del receptor CB2, ya que es capaz de preservar las neuronas nigrales contra diversos estímulos degenerativos en ratones lesionados, con ello se demostró su capacidad neuroprotectora (García et al, 2011, p. 1496).

Figura 6

Estructura del Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina - THCV.



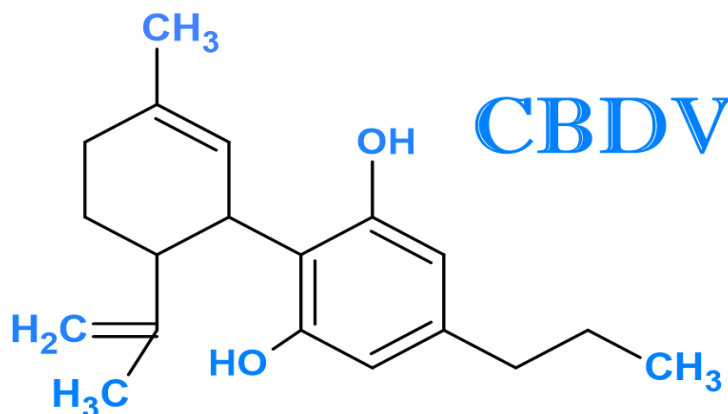
Fuente: Elaboración propia.

5.1.1.6 CANNABIDIVARINA - CBDV

El CBDV es un cannabinoide no psicoactivo, puede modular la actividad fisiológica del *Cannabis Sativa L.* Se ha demostrado en diferentes investigaciones con humanos y animales que el CBDV tiene actividad antiepiléptica, se cree que esta modulada por sus efectos sobre el receptor capsaicina (TRPV1), el cual actúa en la aparición y progresión de varios tipos de epilepsia. De igual manera, se está estudiando la capacidad que tiene el CBDV para inhibir la actividad del diacilglicerol (DAG) lipasa- α , siendo esta la principal enzima responsable de la síntesis de endocannabinoides, pero no se ha demostrado que este tipo de interacción tenga alguna afectación en la actividad anticonvulsiva (Centro Nacional de Información Biotecnológica, 2021).

Figura 7

Estructura de Cannabivarina -CBDV.



Fuente: Elaboración propia.

5.1.2 ENDOCANNABINOIDES

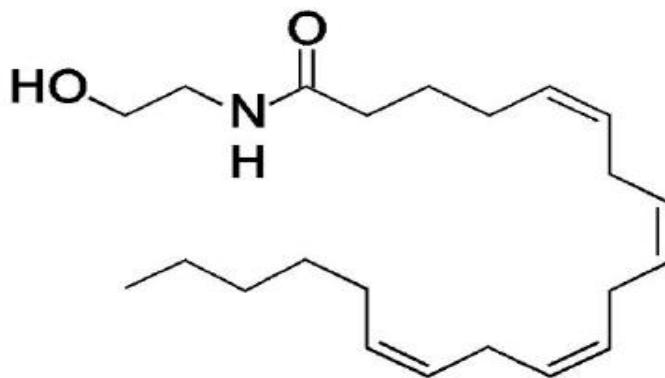
“Son ligandos endógenos naturales, producidos por casi todos los organismos del reino animal” (Fundación Canna, s.f.), los cuales derivan de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga. Estos compuesto producen diversos efectos celulares por medio de la capacidad de activar las proteínas G que normalmente se acoplan a los receptores CB1 y CB2 (Matías y Di Marzo, 2007, p. 29), implicado así en una amplia

gama de procesos fisiológicos como lo son, la modulación de neurotransmisores, la regulación de la percepción del dolor, de las funciones cardiovasculares, gastrointestinales y del hígado.

Suero et al. (2015), señalan que el primer endocannabinoide descubierto fue la etanolamida N-araquidonoil conocida como la anandamida (figura 8). Diversos estudios han manifestado que este compuesto se genera *in vivo* a partir de precursores de fosfolípidos de membrana. Posteriormente se descubrió en el intestino y cerebro, un éster de glicerol, denominado 2-araquidonoilglicerol conocido como 2-AG. Hoy en día, se han descubierto más endocannabinoides como el “éter del 2-araquidonilglicerol (éter de noladín), el O-araquidoniletanolamina (virodhamina), y la N-araquidonil-dopamina (NADA)” (Grotenhermen, 2006, p. 12).

Figura 8

Estructura anandamida.



Fuente: Suero et al. (2015).

Existen múltiples estudios que demuestran la importancia de la anandamida para el desarrollo humano, ya que esta es partícipe en múltiples funciones de nuestro cuerpo. De acuerdo con García, Benavides y Mayorga (2012):

“Se ha demostrado la importancia que tiene dicho compuesto en el desarrollo humano, porque participa en el control del movimiento, memoria,

emociones, regulación del sueño, temperatura corporal, modulación del dolor, respuesta de coagulación y respuesta inmune. Se conoce también que la anandamida produce los mismos efectos que los cannabinoides de origen vegetal: activa funciones cerebrales ligadas a la percepción, el aprendizaje, la memoria, el estado de ánimo, el movimiento, la secreción de hormonas, etc". (p. 96)

Pero lo más interesante, como argumenta Sánchez (2003), es que la anandamida puede inhibir la liberación de dopamina estriatal, ya que actúa como antagonista de los receptores cannabinoides CB1, esto ayuda a proteger la adecuada liberación de dopamina y así mismo, puede mitigar la pérdida de neuronas dopaminérgicas que se generan en la enfermedad del Parkinson.

5.1.3 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Es un sistema de comunicación intercelular, el cual se compone por un sistema de neurotransmisores que no solamente se encuentran ubicados en el cerebro, sino que también se pueden encontrar en varios órganos y tejidos del cuerpo (Fundación Canna, s.f.). Está "involucrado en el mantenimiento de la homeostasis celular tanto a nivel central como periférico" (Palomo, 2017, p. 41). "Es un sistema lipídico que regula múltiples funciones del organismo de los vertebrados" (Márquez, Albanades y Andreu, 2008, p. 513), así mismo como señala Díaz (2019) tiene la capacidad de modular diversidad de efectos fisiológicos, resultantes de ligandos endógenos, receptores específicos y mecanismos de síntesis y degradación. Igualmente, Osorio y Tangarife (2009) mencionan que está involucrado con la neuroprotección, modulación de la nocicepción y las respuestas inmunes e inflamatorias, regulación de la actividad motora, controla la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y las funciones bronquiales.

Existen dos receptores principales que son ligandos endógenos a los que se unen varios de los fitocannabinoides presentes en la planta *Cannabis Sativa L.*, ciertamente se han identificado dos receptores transmembrana que son el CB1 y el CB2, también llamados receptores tipo I y tipo II, pero recientemente como afirman Márquez et al. (2008) se ha propuesto un receptor huérfano que se denomina GPR55, estos son ligandos endógenos que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (*G protein-coupled*). Son receptores con siete dominios transmembrana que integran diferentes estímulos extracelulares en vías de señalización intracelular mediante la interacción con proteínas G (Palomo, 2017, p. 41).

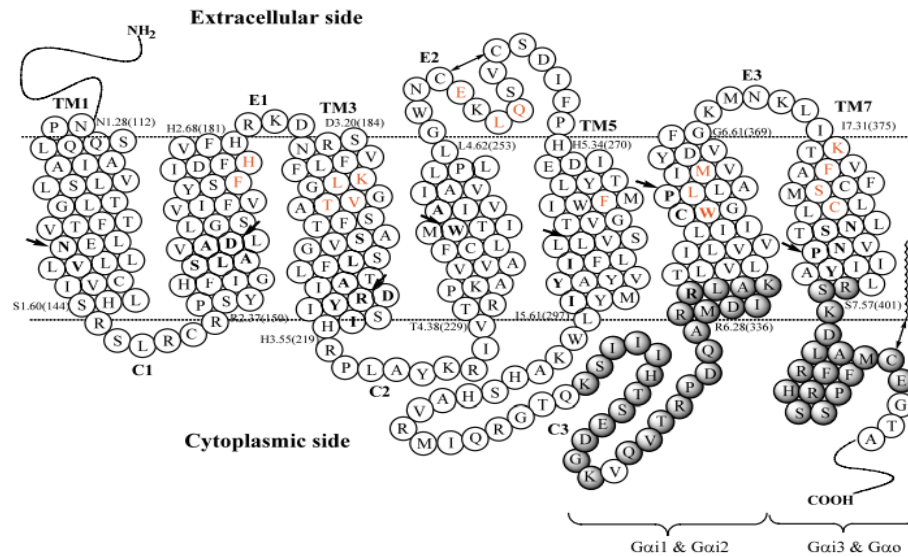
5.1.3.1 RECEPTOR CB1

En 1990 Matsuda, Lolait, Brownstein, Young y Bonner, clonaron el primer receptor que se identificó como el receptor CB1 en tejido cerebral de ratas. Este consta de 472 aminoácidos (figura 9), con “un dominio amino terminal extracelular, siete dominios transmembrana y un dominio carboxilo terminal, el cual es codificado por el gen CNR1” (Etayo, 2018, p. 43). Se ha podido observar que a través de la evolución su secuencia se encuentra altamente conservada, la cual se ha encontrado en mamíferos, reptiles, aves, peces y algunos invertebrados (Sayers et al., 2009, como se citó en Palomo, 2017).

Etayo (2018) argumenta que estos receptores son metabotrópicos que se encuentran con mayor abundancia en el cerebro, pero también se ha detectado su presencia en el hipocampo, la corteza cerebral, los ganglios basales y el cerebelo, dado que “juega un papel importante en fenómenos cognitivos y de memoria “(Carriba, 2007, p. 212). Adicionalmente, se expresan en diversos órganos periféricos como “los adipocitos, el hígado, los pulmones, la musculatura lisa, el tracto gastrointestinal, las células pancreáticas β , el endotelio vascular, los órganos reproductivos, el sistema inmunológico, los nervios periféricos sensoriales y en los nervios simpáticos” (Fundación Canna, s.f.).

Figura 9

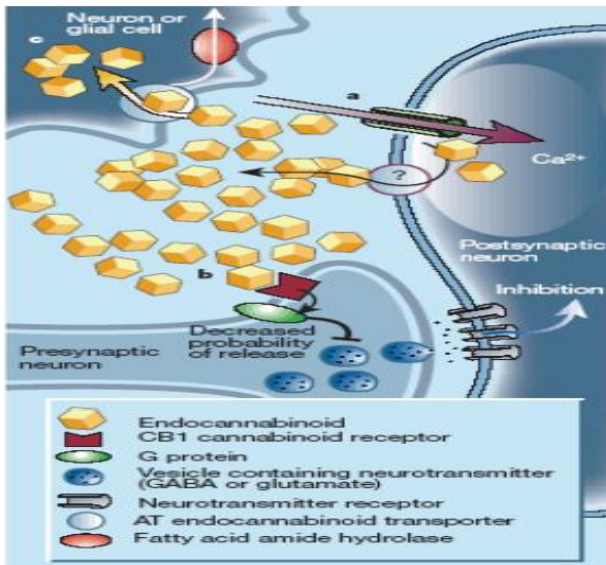
Cadena Aminoácidos Receptor CB1



Fuente: Mukhopadhyay, Shim, Assi, Norford, y Howlett (2002).

Figura 10

Mecanismo de acción de los cannabinoides.



Fuente: Carriba (2007).

Carriba (2007) argumenta que el principal efecto de la activación del receptor CB1 es inhibir la liberación de neurotransmisores, bien sea por la activación de canales de K⁺ o por la inhibición de canales de Ca²⁺ (figura 10). Esta activación se origina cuando los endocannabinoides son liberados de neuronas postsinápticas despolarizadas, allí puede ingresar Ca²⁺, el cual activa las enzimas encargadas de la biosíntesis de los endocannabinoides. En efecto, los cannabinoides modulan la función motora, por

ello los estudios han revelado un elevado potencial e interés en cuanto al tratamiento de patologías neurodegenerativas como el Parkinson, Alzheimer, entre otras.

5.1.3.2 RECEPTOR CB2

En 1993 Munro, Thomas y Abu-Shaar (1993), identificaron el receptor CB2 como un receptor cannabinoide periférico, compuesto por 360 aminoácidos codificados por el gen CNR2. Está “presente en células del sistema inmune y hematopoyéticas” (Etayo, 2018, p. 46), tejidos inmunitarios como bazo, timo y órganos linfáticos. Así mismo, Márquez et al. (2008) manifiestan que tiene mayor expresión sobre los linfocitos B y de forma más reducida en monocitos y neutrófilos polimorfonucleares, escasamente se encuentra en linfocitos T. Destaca Carriba (2007) que recientemente, se ha pronunciado en células de la glía y la microglía. Aunque se encuentra en diversas partes del cuerpo, este receptor está restringido en el sistema inmunitario, es necesario resaltar que forma parte importante en el proceso de inflamación y dolores crónicos, pueden modificar tanto la liberación como la producción de citocinas (Márquez et al., 2008, p. 514). Además, se atribuye que este receptor interviene en “comportamientos emocionales, como la ansiedad, esquizofrenia, depresión, memoria y nocicepción” (Fundación Canna, s.f.).

5.2 ENFERMEDAD DEL PARKINSON

Se describió por primera vez en 1817 por Dr. James Parkinson, él pensaba que la causa de esta patología se daba por una variación en el funcionamiento en la médula espinal, el cual se podría proliferar al bulbo raquídeo, allí destacaba que no existía una alteración del intelecto, ni de los sentidos. Por ende, la denominó una parálisis agitante. Fue hasta 1880 que Jean Charcot, quien la llamó enfermedad de Parkinson afirmando que sus pacientes sufrían rigidez en lugar de parálisis. En 1957, Arvid Carlsson descubrió que la dopamina actuaba como un neurotransmisor y que esta sustancia se

encontraba altamente disminuida en pacientes que sufrían de esta patología, específicamente en el cuerpo estriado y la sustancia nigra (Palomo, 2017, p. 29).

Actualmente, la enfermedad del Parkinson (EP) es la segunda enfermedad que afecta a la población mundial, esta se define como “una enfermedad degenerativa y progresiva debida a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra del mesencéfalo” (Chávez, Ontiveros y Carrillo, 2013, p. 315). Thomas y Beal (2007) mencionan que su etiología aun no es clara, pero se asocia a agresiones ambientales, susceptibilidad genética o interacciones entre ambas. Así mismo, Hurtado et al. (2016) señala que probablemente la causa de la pérdida se podría dar por la sobreexpresión de proteínas como la α -sinucleína, pues en ella existe una mal formación estructural, esto genera una alteración en la cadena respiratoria neuronal y la formación de cuerpos de Lewy, el mal funcionamiento de esta proteína induce una polimerización de la proteína TAU, la cual es hiperfosforilada, con ello se interrumpe la formación de microtúbulos, teniendo como resultado mutaciones y estrés oxidativo.

Esta patología afecta con mayor frecuencia a personas que se encuentran en un rango de edad de 60 años o más, pero también se puede presentar en los 50 años e inclusive puede aparecer a los 20 años. La EP presenta síntomas como “temblor en el estado de reposo, rigidez, aumento de la tensión muscular, resistencia al movimiento e inestabilidad por la pérdida de equilibrio” (Hurtado et al., 2016, p. 2), alteración en reflejos, bradiquinesia.

Aún no existe ningún medicamento que detenga la evolución de la EP, pero si medicinas que ayudan a tratar los síntomas. La más utilizada es la L-Dopa o levodopa que ayuda con la reposición de la dopamina (Chávez, Ontiveros y Carrillo, 2013, p.319). No obstante, se ha descubierto en diferentes investigación que luego de tratar a los pacientes por más de cinco años con este medicamento cerca del 40% desarrollan complicaciones motoras, muerte cerebral acelerada. Por esta razón,

Obeso et al. (2000) plantean que la levodopa puede ser tóxica para las neuronas remanentes en la patología. Es por ello, que se buscan nuevas alternativas como el uso de fitocannabinoides que ayuden a tratar la enfermedad, ya que la L-Dopa presenta diversos efectos secundarios.

5.3 QUÍMICA COMPUTACIONAL

La química computacional se define en el libro de oro de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), como una disciplina que emplea métodos matemáticos para el cálculo de propiedades moleculares o para la simulación del comportamiento molecular (Mejía, 2021).

Como argumenta Valles et al. (2014), esta disciplina surge de la necesidad de analizar y comprender variables significativas de ciertos fenómenos que de manera práctica no se pueden visualizar, dentro de estos se puede conocer el estado intermedio de una reacción que se lleva a cabo muy rápido, permite modelar moléculas de reactivos, intermediarios, productos, predecir comportamientos, crear condiciones que en el laboratorio no se podrían lograr o también calcular propiedades de sistemas que tienen un alto costo. De acuerdo con Valles et al. (2014):

“El objetivo principal de la química computacional es predecir todo tipo de propiedades moleculares de sistemas químicos utilizando la fisicoquímica, la física molecular y la física cuántica, y emplea una gran variedad de técnicas teóricas en constante desarrollo”. (p. 17)

5.3.1 MECÁNICA MOLECULAR

Se basa en un modelo matemático que toma al átomo como una esfera compacta, este se relaciona con fuerzas de atracción y repulsión, dado que se aplica al núcleo las leyes de la física clásica, de modo que no se consideran explícitamente a los

electrones (Valles et al., 2014, p. 17). Por consiguiente, se mide el cambio tanto de las variaciones en las distancias como los ángulos de enlace, enfatizan en la formación o ruptura de interacciones moleculares y conformacionales, esto con el fin de estimar el cambio de energía potencial de sistema (Leach, 2001, como se citó en Suárez, 2012, p. 23).

En síntesis, es un método que permite analizar moléculas con gran número de átomos, su ventaja es la velocidad de los cálculos, el cual simula el “comportamiento dinámico y propiedades termodinámicas de las fases condensadas” (Suárez, 2012, p. 24).

5.3.1.1 AVOGADRO

Se trata de un software de código abierto que facilita visualizar, construir y editar diversidad de moléculas en tres dimensiones. Como lo hace notar Hanwell, et al. (2012), el programa Avogadro suministra una gran interfaz gráfica que utiliza complementos cargados dinámicamente a través de la propia biblioteca, brinda acceso a bases de datos comunes como PubChem y Protein Data Bank, deja extraer datos en una gran diversidad de formatos que se pueden utilizar como archivos de entrada para los programas de cálculo.

5.3.1.2 GABEDIT

Es una interfaz gráfica de transición entre diferentes paquetes de química computacional como “Gamess-US, Gaussian, Molcas, Molpro, Orca, PCGamess y Q-Chem” (Allouche, 2011, p. 176). Permite realizar pre y post procesamientos de cada uno de los paquetes de software, allí incluye herramientas para editar, mostrar, analizar, convertir y animar los diversos sistemas moleculares. También como argumenta Allouche (2011), se implementa como una herramienta de búsqueda conformacional, la cual se basa en mecánica molecular o un potencial semiempírico, allí se puede implementar diversos campos de fuerza. Las funciones más poderosas de este programa se asocian al análisis que se realiza con los archivos de salida CCS.

5.3.2 MÉTODOS DE LA TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT)

Se basan en la teoría funcional de densidad, donde no se calcula la función de onda punto a punto, sino que se considera la dimensión total de la densidad. Estos métodos “formulan el problema mecano cuántico de la estructura electrónica en términos de una magnitud observable, la densidad electrónica ρ , en vez de la función de onda polieletrónica Ψ ” (Koch, Holthausen, 2001, como se citó en Suárez, 2012, p. 24). En 1964 Hohenberg y Khon, dieron a conocer la base teórica para el DFT, demostraron que “la energía es un funcional de la densidad y que la densidad del sistema minimiza este funcional” (Pineda, Resendis, Rojas y Sifuentes, s.f., p. 2). Con esta teoría lograron formular una ecuación para realizar un procedimiento variacional opcional a la ecuación de Schrödinger (ecuación 1 y 2), en el que se toma en tres dimensiones, la cual se define como una ecuación de N funciones de onda electrónicas en 3N variables, esto con el fin de definir la energía del sistema y otras propiedades moleculares con solo tres variables (Tsipis, 2014, p. 4).

$$-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2\psi + v_{(x,y,z)}\psi_{(x,y,z)} = E\psi_{(x,y,z)} \quad (1)$$

$$\nabla^2 = \frac{\delta\psi}{\delta x^2} + \frac{\delta\psi}{\delta y^2} + \frac{\delta\psi}{\delta z^2} \quad (2)$$

Tsipis (2014) indica que, en 1965 se dio un importante avance en la aplicación del DFT en sistemas reales, en ese año Khon y Sham hallaron la ecuación para calcular la energía del sistema y con ellos diversidad de propiedades moleculares, pero sin encontrar la función de onda.

$$\left[-\frac{\nabla^2}{2} + v_{KS}[n](r)\right]\psi(r) = E_{i\varphi}(r) \quad (3)$$

Este tipo de métodos en química computacional son muy utilizados, ya que son eficientes, fiables y el tiempo de duración es mucho menor a comparación con los

ABINITIO, ya que el cálculo de la función de onda no se calcula punto a punto. Entre los logros que se ha alcanzado con el DFT se destacan “el establecimiento de la conexión entre el potencial químico y la electronegatividad de Mulliken, así como el desarrollo de índices de reactividad que han ayudado a comprender conceptos químicos que solo habían sido tratados de forma intuitiva” (Figueredo, Páez y Torres, 2017, p. 513).

5.3.3 DESCRIPTORES DE REACTIVIDAD

Al realizar perturbaciones a un sistema estos permiten medir la respuesta de dichos comportamientos, teniendo estable el potencial externo (Ruiz, Calvo, Incháustegui y Pumachagua, 2013, p. 108). En el método DFT, como argumenta Cárdenas (2007):

“Constituyen los coeficientes de una expansión en series de Taylor de una perturbación del estado fundamental de los reactivos. Esta perturbación puede afectar cualquiera de las variables fundamentales del sistema y la respuesta del sistema puede ser tanto electrónica como en las posiciones nucleares”.

5.3.3.1 FUNCIÓN DE FUKUI

Es uno de los índices de reactividad locales, el cual predice como un aumento o disminución de la densidad electrónica puede ser redistribuida en la molécula (Oller, 2019, p. 3). “Es utilizado cuando las interacciones de tipo covalente son preponderantes entre las moléculas” (Figueredo et al., 2017, p. 515), definida en la ecuación 4.

$$\left(\frac{\partial}{\partial N} \left(\frac{\delta E}{\delta V(\vec{r})} \right)_N \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(r)} = f(\vec{r}) \quad (4)$$

Como plantea Figueredo et al. (2017), la función $f(\vec{r})$ señala la posibilidad que tiene una molécula a donar o aceptar electrones sobre el punto \vec{r} . La función de Fukui tiene dos orientaciones, una va dirigida a las derivadas de la izquierda y la otra hacia la derecha de la densidad electrónica con respecto a N. Por ello, los índices de Fukui se pueden expresar como se muestra en la ecuación 5 y 6.

$$f^+(\vec{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(r)}^+ = \rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_N(\vec{r}) \quad (5)$$

$$f^-(\vec{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(r)}^- = \rho_N(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r}) \quad (6)$$

Esto permite saber si una molécula puede recibir un ataque nucleofílico cuando se obtiene un valor grande y positivo en $f^+(\vec{r})$. Mientras que si se obtienen valores altos en $f^-(\vec{r})$, puede relacionarse “con una alta reactividad nucleofílica de la región molecular con coordenadas \vec{r} ” (Figueredo, et al., 2017, p. 515).

5.3.3.2 ÍNDICE DE ELECTROFILICIDAD

La electrofilicidad ω de una molécula se puede definir como la diferencia de energía, entre la molécula neutra y la energía de la molécula con la fracción máxima de un electrón, el cual puede aceptar sin afectar su energía como se muestra en la ecuación 7 (Oller, 2019, p.18).

$$\Delta E(N) = E_{N_0} - E_{N_{max}} \quad (7)$$

Así mismo, Oller (2019) indica que la energía en el modelo cuadrático se define como se ilustra en la ecuación 8.

$$\Delta N_{max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (8)$$

La expresión de electrofilicidad fue propuesta por Parr, en la cual se adopta como en la ecuación 9. Esta representa “la energía de estabilización de los sistemas cuando se satura de electrones procedentes de los alrededores” (Glossman, 2013, p. 819).

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (9)$$

5.3.3.3 DUREZA (η)

La dureza (η) junto con la blandura (S) “son propiedades importantes para medir la estabilidad molecular y la reactividad” (Babu y Kumar, 2015, p. 67). Figueredo et al. (2017) señala que la dureza se puede interpretar como la resistencia que tienen los electrones a ser transferidos desde un sistema en equilibrio, siendo este un índice global de reactividad. La ecuación 10 muestra como está definida.

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \quad (10)$$

Así mismo, la dureza puede ser calculada como se ilustra en la ecuación 11:

$$\eta = I - A \quad (11)$$

5.3.3.4 POTENCIAL QUÍMICO (μ)

Se asocia a la tendencia de escape de un electrón en un sistema en equilibrio, el cual “corresponde a la capacidad de un sistema para donar electrones, de tal modo la transferencia de electrones, entre reactantes fluye desde el potencial más alto hacia el más bajo” (López et al., 2013, p. 1309). Es de resaltar, a medida que el valor se vuelve más negativo tiene menor prevalencia en perder un electrón, pero es más fácil ganarlo.

$$\mu = -\frac{1}{2}(I + A) \quad (12)$$

5.3.3.5 ELECTRONEGATIVIDAD (χ)

El cuarto descriptor calculado es la electronegatividad (χ), se define como la capacidad que tiene una molécula para atraer y retener electrones, donde Pauling lo relaciona como $\chi = -\mu$ (López, Ensuncho y Robles, 2013, p. 1309), pero también se puede expresar como la ecuación 13, la cual relaciona el potencial químico con la afinidad electrónica y el resultado obtenido es el mismo.

$$\chi = \frac{I + A}{2} \quad (13)$$

5.3.3.6 BLANDURA (S)

“Es una propiedad importantes para medir la estabilidad molecular y la reactividad” (Babu y Kumar, 2015, p. 67). Esta mide la resistencia a la transferencia de carga, donde las moléculas que presenten mayor valor en el parámetro S serán más polarizables que las duras y se calcula:

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (14)$$

5.4 ESTRATEGIAS PEDAGÓGICAS

Son todas las herramientas, actividades, juegos, métodos didácticos, realizados o utilizados por un docente para facilitar la comprensión de diversas temáticas a los estudiantes y donde se busca que las mismas contribuyan al desarrollo académico (Toala, Loor y Pozo, s.f., p.3). Como plantea Orozco (2016), este tipo de estrategias hacen parte fundamental para el proceso enseñanza-aprendizaje, en virtud de tener un sistema de acciones y operaciones, las cuales le facilitan al estudiante recibir y relacionar el conocimiento que está adquiriendo, así mismo interactuar con otros

compañeros durante el proceso de aprendizaje ayudara a desarrollar sus conocimientos.

La importancia de elaborar estrategias pedagógicas radica en que los estudiantes tienen mayor claridad al momento de adquirir los conocimientos, por ende, ayuda al maestro a hacer un análisis más profundo de sus estudiantes y a elegir las herramientas que contribuyen de mejor manera a la formación de cada uno (Toala, et al., s.f., p. 4). De igual manera, este tipo de estrategias fomentan el interés en los participantes, ya que pueden adquirir el conocimiento de una manera diferente, llamativa, divertida, interactiva, lo cual posibilita al estudiante construir su intelecto y ver la aplicabilidad de los fenómenos que se le presenten.

Es importante tener presente como señala Cabrera (2016), que la estrategia pedagógica busca la superación en cuanto al mejoramiento no solo de los estudiantes sino también de la actuación de los docentes en el proceso enseñanza aprendizaje (PEA), ya que su objetivo estriba en el mejoramiento profesional y humano de los recursos laborales. De igual manera, se debe resaltar que la implementación y aprovechamiento de las TIC's permite fortalecer los procesos de comunicación entre el estudiante, docente y temáticas, donde este tipo de herramientas tecnológicas ayudan a dinamizar el PEA, por medio de la implementación de foros, juegos, chats, videos, entornos virtuales que cubren de cierta manera las nuevas demandas que implican estar inmersos en la virtualidad.

5.5 BLOGS CON FINES EDUCATIVOS

Hoy en día en las aulas de clase o cualquier escenario educativo es común ver la implementación de las TIC's y más en esta época de pandemia se convirtieron indispensables. Dentro de todas las herramientas utilizadas se encuentran los blogs con fines educativos, estos facilitan la publicación de variedad de notas, videos, audios,

imágenes de un tema en específico, esta es una plataforma que permite interactuar y cooperar con otras personas por medio de diferentes comentarios o publicaciones realizadas. Lo cual se convierte en un trabajo colaborativo que permite construir una reflexión sobre los recursos que existen y su uso en diferentes escenarios.

Igualmente, como señala Lara (2005) dentro del ámbito educativo, los blogs son instrumentos que permiten establecer un canal de comunicación informal entre los participantes, así como también promueve la interacción social, fomenta a la persona para enriquecer y experimentar su conocimiento. De igual manera, no se debe olvidar que estamos inmersos en una era digital, en donde la forma de aprender cambio y requiere tener nuevos enfoques educativos. Por tal razón, es muy importante resaltar que “el blog pasa de ser un monólogo a un diálogo, en una invitación constante a la conversación” (Lara, 2005, p.1).

Por otro lado, es relevante precisar que “los recursos TIC contribuyen a los procesos didácticos de información, colaboración y aprendizaje en el campo de la formación de los profesionales de la educación” (Gonzales, 2011, p. 1). Donde, la implementación de blogs educativos facilita el proceso de aprendizaje en habilidades propias de la alfabetización o competencia digital y esto no solo se enfoca en los estudiantes sino también en los docentes que implementan o crean este tipo de herramientas pedagógicas (Cuadrado y Carballo, 2010).

6. METODOLOGÍA

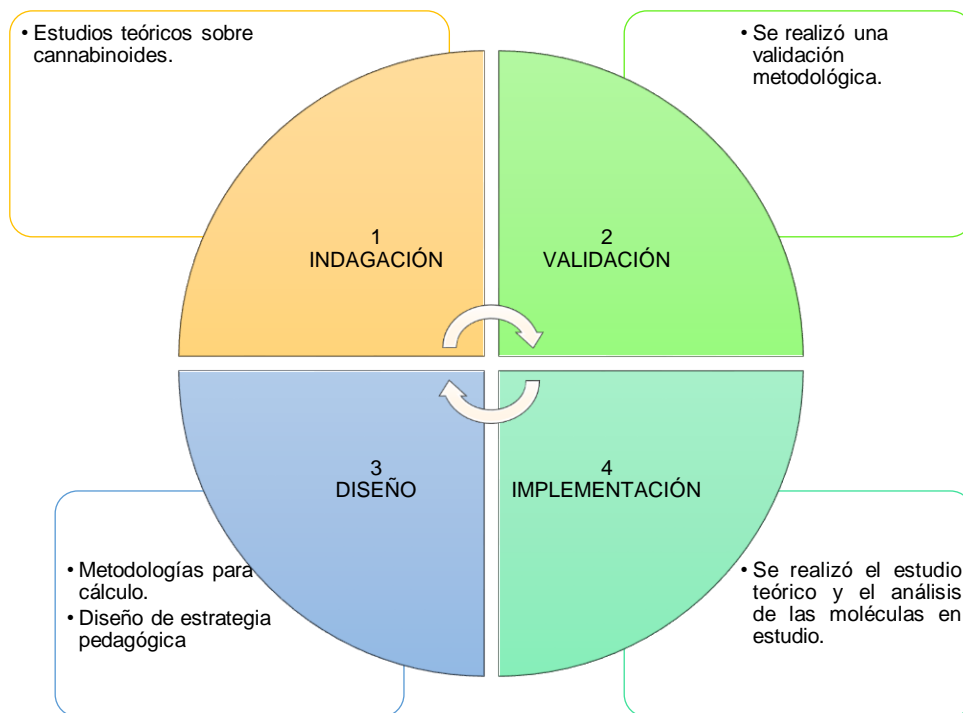
TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación es de carácter mixto. El componente cualitativo se centró en el análisis y relación de los descriptores de reactividad de cada una de las moléculas en estudio con la enfermedad del Parkinson y en cuanto a la parte cuantitativa se basó en los datos obtenidos mediante el cálculo computacional de orbitales HOMO – LUMO, afinidad electrónica, energía de ionización, potencial químico, índice de electrofilicidad, función de Fukui, dureza, suavidad y electronegatividad que permitieron interpretar la reactividad de los fitocannabinoides.

Esta se planteó en cuatro fases que fueron denominadas: indagación, validación, implementación y diseño. Como se ilustra en el siguiente diagrama:

Figura 11

Metodología para el desarrollo del proyecto.



Fuente: Elaboración propia

1. INDAGACIÓN

En esta fase se realizó una revisión bibliográfica donde se consultó en diferentes artículos, si se habían ejecutado estudios teóricos centrados en los cannabinoides relacionados con la enfermedad del Parkinson. Dentro de ellos se hallaron tres estudios enfocados en los cannabinoides, dos de ellos realizados por Benavides (2008) y Martínez (2017), donde se estudian posibles compuestos análogos a anandamida y el otro es realizado por Puma y Alvarado (2019), donde se analiza las diferencias en la reactividad química de las formas nativas de los fitocannabinoides - THCA y CBDA- respecto a sus formas descarboxiladas (THC, CBD).

De igual manera, diferentes investigaciones afirmaron que el THC ha sido muy estudiado, pero este no es el único fitocannabinoide que se encuentra activo en la planta *Cannabis Sativa L.*, sino que también se encuentran las formas ácidas, neutras que actúan en vías diferentes del cuerpo y pueden presentar propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, inmunomoduladores, entre otras, que podrían ayudar a tratar diferentes patologías, entre ellas las neurodegenerativas. Aun así, en esta fase se hizo una compilación de los estudios que se han realizado hasta la fecha.

2. VALIDACIÓN

Se realizó una validación metodológica, en la cual se descargaron las moléculas en estudio por la base de datos ChemSpider, estas se optimizaron por los diferentes campos de fuerza que se encuentran en el software Avogadro y luego se efectuó el mismo cálculo de manera manual para hacer una correlación con los datos obtenidos. Posteriormente, se hicieron cálculos por HF, DFT y Semiempírico de prueba con el THC y CBD, la finalidad fue analizar el tiempo de cálculo y la diferencia de energía que se dio en cada uno de los métodos. Esto permitió establecer el método con el cual se correrían las moléculas en la investigación que fue la DFT, este se eligió por ser un método que no sacrifica nivel de teorización y es muy utilizado en el estudio de diversidad de fenómenos ya que los datos obtenidos se correlacionan muy bien con la parte experimental.

3. DISEÑO

Seguido, se propuso diseñar un blog de recursos educativos para trabajar e ilustrar las moléculas en estudio analizando los descriptores de reactividad, en ella se implementaron juegos, imágenes, datos que permiten hacer un acercamiento a este tipo de investigaciones a estudiantes que se sientan atraídos por la ciencia, las propiedades fisicoquímicas de la moléculas, la farmacología y su interacción con el organismo, aprendiéndolo a partir de los cálculos realizados, de la aplicabilidad de algunos ensayos clínicos y de un contexto enmarcado en esta patología. De igual manera, se desarrollaron protocolos para el abordaje de los cálculos, validación metodológica y ensamblaje de la ruta de trabajo.

4. IMPLEMENTACIÓN

En esta fase se incorporaron las moléculas THCV y CBDV, en el que se realizó el estudio teórico junto con las cuatro moléculas propuestas en el procedimiento de Puma y Alvarado (2019). Las estructuras de los fitocannabinoides se descargaron del repositorio ChemSpider en formato MOL, esta se llevó a Avogadro y se realizó una minimización de energía por el campo de fuerza que generó la mínima energía, allí se creó un archivo de salida en formato .xyz, este se trasladó a Gabedit y se efectuó el cálculo por Orca versión 5.0.2, bajo el método DFT teniendo en cuenta el mayor nivel de reproducibilidad encontrado en el rastreo bibliográfico. Con los datos obtenidos, se calcularon los descriptores de reactividad y se analizó el perfil farmacológico de cada uno de los fitocannabinoides.

7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

7.1 INDAGACIÓN

Se realizó la búsqueda en diferentes bases de datos como Scopus, Web of Science, Academic Search Complete, Computers & Applied Sciences Complete, Education Research Complete, ERIC, GreenFILE, OmniFile Full Text Mega, Biological & Agricultural Index Plus, Google Scholar, Fuente Académica, sobre investigaciones realizadas in silico de fitocannabinoides. Con el rastreo bibliográfico, se pudo observar que existe gran variedad de estudios clínicos frente a los fitocannabinoides, pero en cuanto al estudio teórico no se encontraron mayores resultados.

Sin embargo, se hallaron catorce investigaciones, las cuales permitieron identificar el nivel de reproducibilidad teórica. En la tabla 3, se relacionan las bases de cálculo manejadas y en ellas se encontró con mayor frecuencia la implementación de la 6-31G*, allí mismo en la parte derecha se encuentran vinculados los métodos usados, siendo la DFT el método más utilizado para el estudio de este tipo de moléculas (Anexo 1).

Tabla 3

Nivel de reproducibilidad de las bases de cálculo y el método.

Base de cálculo		Método	
def2-TZVP	1	DFT	9
3-21G	1		
6-31 G**	1		
6-311G **	3	HF	5
6-31G *	8		

Nota. Paralelo con relación al nivel de reproducibilidad en el estudio in-silico de los fitocannabinoides.

Fuente: Elaboración propia.

La implementación de la base de cálculo 6-31G*, es muy útil al momento de estudiar moléculas que tienen alguna funcionalidad en el sistema nervioso central, ya que todo proceso en su mayoría es mediado por la transferencia de información electroquímica de las neuronas y esta base tienen funciones de polarización, las cuales “permiten sumar orbitales con momento angular más allá que el requerido por el estado fundamental para describir a cada átomo” (Ferraro, 2006, p. 6). Así mismo, el método DFT se implementa porque no se calcula la función de onda punto a punto, sino se considera la dimensión total de la densidad, también son métodos eficientes, fiables y el tiempo de duración es mucho menor a comparación con HF. Por tal razón, para el análisis de reactividad de las moléculas propuestas se implementará este tipo de cálculo, por presentar el mayor nivel de reproducibilidad.

7.2 VALIDACIÓN

El presente estudio se inició descargando las moléculas de la base de datos ChemSpider, luego se optimizó cada una por los diferentes campos de fuerza que brinda el software Avogadro los cuales son UFF, GAFF, GHEMICAL, MMFF94 y MMFF94s. La finalidad fue buscar el campo de fuerza que optimizara las moléculas en el mínimo nivel energético, los datos obtenidos se ilustran en la tabla 4, donde se diseñó un cuadro comparativo con los datos de energía obtenidos por cada una de las moléculas en estudio, en la primera columna de manera vertical se encuentra cada uno de los fitocannabinoides y en la fila horizontal se relaciona cada uno de los campos de fuerza por los cuales fueron optimizadas las moléculas. Así mismo, se trazó una gráfica (figura 12) con los valores de energía teniendo en cuenta el campo de fuerza localizado en el eje x y la molécula optimizada en el eje y. Con los resultados obtenidos se puede observar que el campo de fuerza GHEMICAL, mostró la más mínima energía en cada una de las moléculas, pero aun así se observa que la energía del THCA presento un pico energético, por ello se plateó modelar los compuestos manualmente.

Tabla 4

Optimización de moléculas por el método de mecánica molecular.

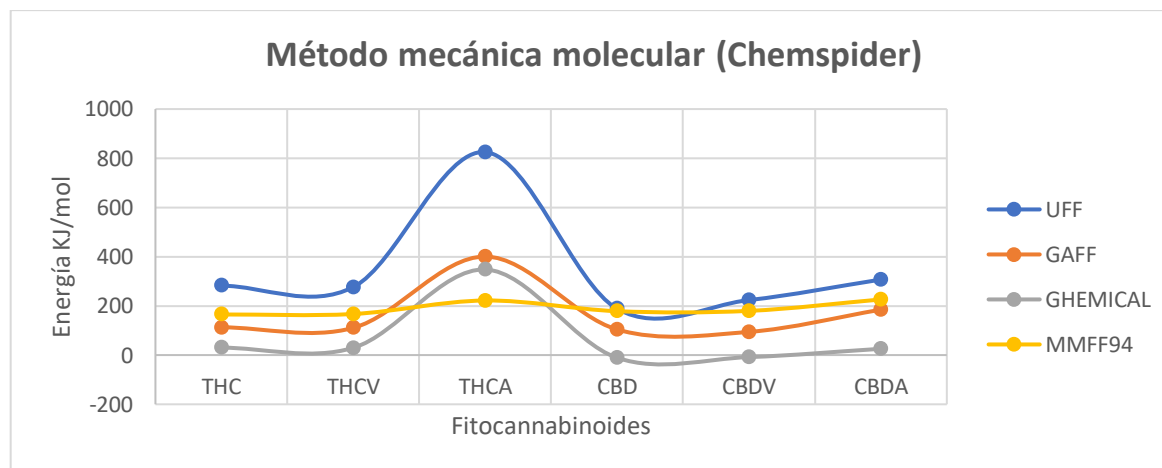
Molécula	ChemSpider				
	UFF (KJ/mol)	GAFF (KJ/mol)	GHEMICAL (KJ/mol)	MMFF94 (KJ/mol)	MMFF94s (KJ/mol)
THC	282,358	112,994	30,164	165,046	165,046
THCV	276,438	110,622	29,552	166,961	166.961
THCA	825,223	400,448	347,837	221,866	221,866
CBD	188,451	103,954	-11,043	178,331	178,331
CBDV	223,701	94,234	-8,134	179,648	179,648
CBDA	306,973	184,498	25,542	226,110	226,110

Nota. Cuadro comparativo de los campos de fuerza vs las moléculas en estudio.

Fuente: Elaboración propia.

Figura 12

Optimización de energía de las moléculas por mecánica molecular.



Fuente: Elaboración propia.

Por consiguiente, se modelaron las moléculas y se siguió el mismo procedimiento que se hizo con las moléculas obtenidas de la base de datos, esto con el fin de poder correlacionar los resultados arrojados. A continuación, se registra la información en la tabla 5, en la cual se encuentra un paralelo que relaciona en la columna de la izquierda los fitocannabinoides y en la fila cada uno de los campos de fuerza con el mínimo de energía obtenida en cada molécula. Además, en la figura 13 se diseñó una gráfica la

cual relaciona los valores de la energía de optimización teniendo en cuenta el campo de fuerza que se localiza en el eje x y la molécula optimizada en el eje y.

Tabla 5

Optimización de moléculas por el método de mecánica molecular.

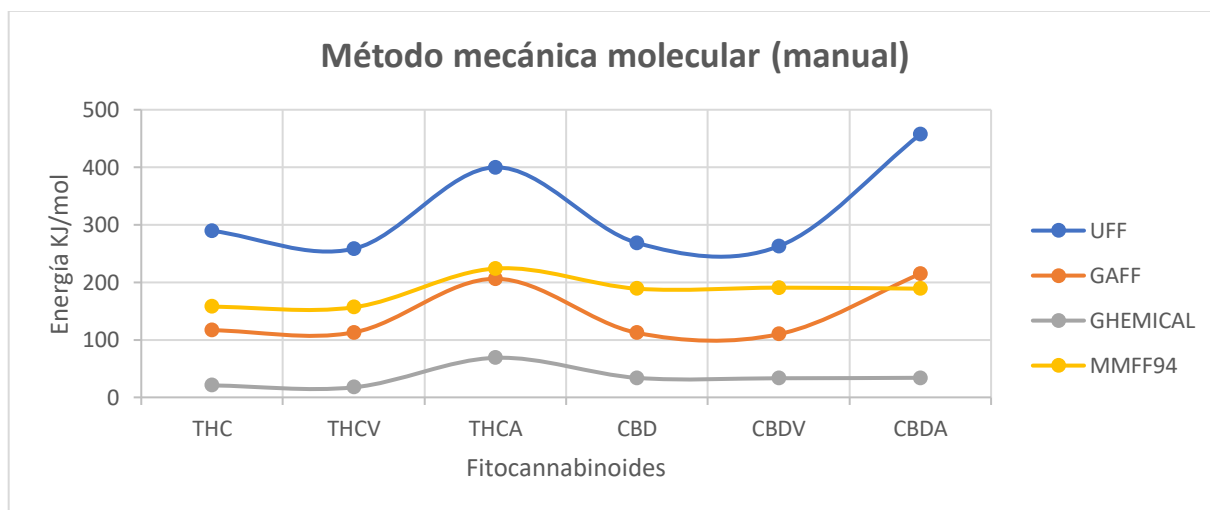
Molécula	Manual				
	UFF (KJ/mol)	GAFF (KJ/mol)	GHEMICAL (KJ/mol)	MMFF94 (KJ/mol)	MMFF94s (KJ/mol)
THC	289,474	116,711	20,805	157,553	157,553
THCV	258,278	112,897	17,426	156,564	156,564
THCA	399,901	206,185	68,738	224,007	224,007
CBD	268,532	112,155	33,901	188,929	188,929
CBDV	262,592	109,785	33,222	190,771	190,771
CBDA	457,256	214,731	34,005	188,924	188,924

Nota. Cuadro comparativo de los campos de fuerza vs las moléculas en estudio.

Fuente: Elaboración propia.

Figura 13

Optimización de energía de las moléculas por mecánica molecular.



Fuente: Elaboración propia.

Comparando los resultados arrojados por los dos tipos de modelización se puede observar que los datos tuvieron una correlación, donde el campo de fuerza con el

mínimo nivel energético fue GHEMICAL y solo hay una molécula (THCA) que se sale del rango que equivale al 17%. Por consiguiente, el estudio quimioinformático que se realiza con las moléculas propuestas con la interfaz gráfica Gabedit y Orca 5.0, se parte de las moléculas descargadas de la base de datos ChemSpider que previamente fueron optimizadas en Avogadro, esto debido a que las moléculas se encuentran en una base de datos libre y el margen de error es mínimo a comparación de la modelación manual.

Por otra parte, se hicieron cálculos por HF, DFT y Semiempírico de prueba con el THC y CBD, la finalidad fue observar el tiempo de durabilidad del cálculo y la diferencia de energía que se encontró en cada uno de los métodos. En la tabla 6, se relacionan en un paralelo los datos de las moléculas analizadas, en la primera columna se encuentran los métodos por los cuales se realizó el cálculo computacional de las dos moléculas de prueba, empezando por el semiempírico este es un método que reúne datos hechos por otros métodos como HF o DFT, donde las variables conocidas se incorporan al sistema y no se calculan, por ello el tiempo es mucho más corto a comparación de los otros dos. En cuanto, al método DFT y HF, son dos métodos que arrojan resultados con una similitud alta, pero la diferencia estriba en el tiempo de cálculo que lleva cada uno, ya que el HF es un método que calcula todo lo que existe bajo la ecuación de Schrödinger, mientras que la DFT se basa en la teoría funcional de la densidad y no calcula la función de onda punto a punto si no que considera la dimensión total de la densidad, por ello el tiempo de cálculo es más corto que el HF. Seguido están las columnas de la energía y el tiempo, las cuales se relacionan cada una para el THC y el CBD, la primera representa la conformación del mínimo energético de la estructura molecular de cada compuesto y la segunda el tiempo requerido para llevar a cabo el cálculo, siguiendo los parámetros establecidos por cada método.

Tabla 6

Paralelo métodos HF, DFT y semiempírico.

Método	THC		CBD	
	Energía	Tiempo (h)	Energía	Tiempo (h)
Semiempírico	-5,67E-19	0,65	-5,66E-19	0,61
DFT	-4,23E-18	51,4	-4,22E-18	47,3
HF	-4,19E-18	78,3	-4,19E-18	49,8

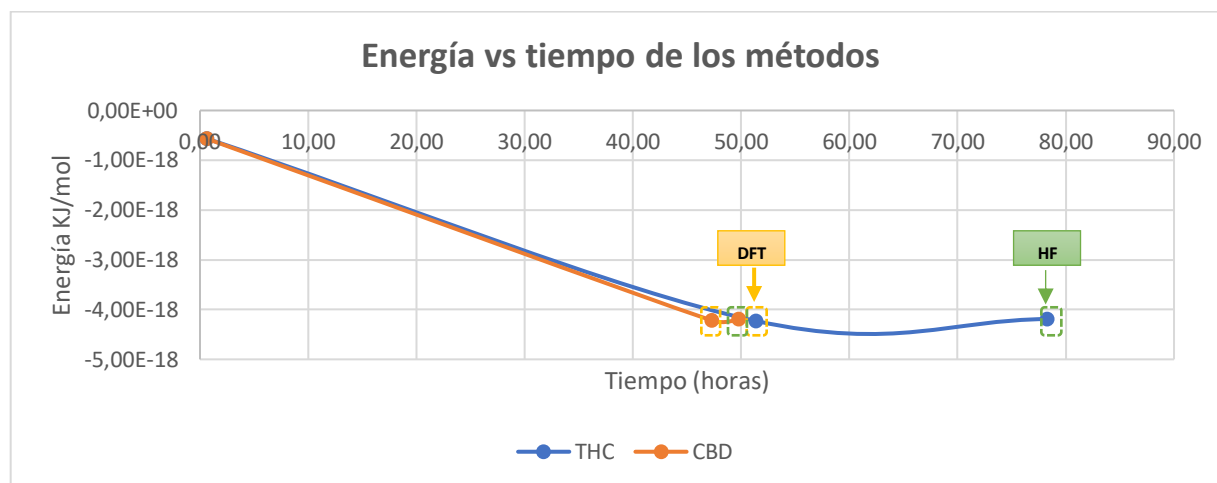
Fuente: Elaboración propia.

Posteriormente, la figura 14 ilustra el paralelo con una gráfica entre la energía vs el tiempo de cada uno de los métodos calculados, con las moléculas de prueba que fueron el THC y el CBD, allí se observa que entre el método DFT y HF, no existe una diferencia entre la energía obtenida, pero si entre el tiempo requerido para finalizar el cálculo. Así mismo, como afirman Semire, Mutiu y Oyebamiji (2017), se han realizado diversos estudios en donde los cálculos realizados por los métodos DFT han tenido una correlación admirable que concuerdan con frecuencias vibratorias experimentales de compuestos orgánicos, también se ha utilizado para realizar cálculos de desplazamientos químicos los cuales han dado resultados con una buena precisión y por tener unos datos más cercanos a lo experimental, es que se considera como un método más confiable y preciso (p. 355-375).

Teniendo en cuenta los datos obtenidos tanto en la tabla 6 como en la figura 14, se observa que existe una economía de tiempo en el método DFT, lo cual minimiza el gasto computacional, ayuda a agilizar los cálculos requeridos, pero lo importante es que no perjudica la calidad del cálculo. Por ello, para esta investigación se opta seguir por este método, ya que no sacrifica nivel de teorización respecto al método HF y es un método que es ampliamente utilizado para el análisis computacional de diversidad de fenómenos.

Figura 14

Optimización de energía de las moléculas por mecánica molecular.



Fuente: Elaboración propia.

7.3 DISEÑO

Por otro lado, se siguió con la creación del blog educativo, este se realiza por medio de la plataforma WIX, la cual permite desarrollar sitios web HTML5, por medio de diversidad de herramientas que ayudan a modelizar la página deseada. A continuación, se relaciona el enlace:

- <https://ynmendezb.wixsite.com/my-site>

Al ingresar al sitio web se visualiza un menú de opciones compuesto por botones que direccionan a diferentes secciones, la primera es el inicio, donde se encuentran unas imágenes interactivas que ilustran la diversidad de procesos que se pueden realizar en los programas e interfaces graficas como Gabedit, Orca y Avogadro que son los programas que se utilizar para realizar el análisis insilico de los fitocannabinoides en estudio, luego se encuentra el objetivo de la herramienta, el cual es tejer saberes con los participantes en cuanto al estudio quimioinformático de los fitocannabinoides, específicamente el THC, THCA, THCV, CBD, CBDA y CBDV, analizando sus propiedades bioquímicas asociadas a descriptores de reactividad, donde se podrán

generar inferencias frente a sus factores benéficos para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson y por último, se correlaciona la plataforma con el trabajo de grado y con la página del semillero de investigación.

La segunda, direcciona al blog, donde se encuentra información y videos referente a los cannabinoides, la enfermedad del Parkinson y Química Computacional. La tercera es la parte de tutoriales, en la cual se ilustra como se instala y maneja cada una de las herramientas utilizadas para el análisis insilico de los fitocannabinoides. La cuarta, es la pestaña de investigación, allí se consigna los resultados obtenidos por medio del estudio de cada una de las moléculas. En la quinta se encuentra la de juegos, en ella se plantean diversas herramientas interactivas que permitan al participante afianzar sus conocimientos. La sexta y última, es un foro de discusión, donde la comunidad podrá interactuar y tejer saberes.

A continuación, se relaciona una rubrica analítica como instrumento para que las personas puedan evaluar de manera formativa el proceso que se tiene con cada una de las herramientas pedagógicas plasmadas en el blog, en ella se encuentran los diversos ítems de evaluación que hacen referencia a las temáticas que se relacionan en cada una de las pestañas.

La ciencia del futuro			
Aspectos por evaluar	Nivel de desempeño en las temáticas abordadas		
	Excelente	Satisfactorio	Mejorable
Blog			
Compresión de las temáticas	Analiza, reconoce e interpreta perfectamente cada una de las temáticas abordadas, las cuales relaciona con el contexto.	Analiza, reconoce e interpreta las temáticas abordadas, las cuales relaciona con el contexto.	Reconoce e interpreta cada una de las temáticas abordadas.

Tutoriales			
Instalación y manejo de los software Gabedit, Orca, Avogadro	Logro instalar, interpretar y manejar de manera adecuada los software propuestos para el estudio in-silico de las moléculas.	Logro instalar, interpretar y manejar los software propuestos para el estudio in-silico de las moléculas.	Logro instalar, los software propuestos para el estudio in-silico de las moléculas.
Investigación			
Acercamiento a la investigación	Establece perfectamente relaciones entre los datos obtenidos y el análisis que se realiza con cada uno de los descriptores de reactividad.	Establece relaciones entre los datos obtenidos y el análisis que se realiza con cada uno de los descriptores de reactividad.	Falta establecer relaciones entre los datos calculados y el análisis de cada molécula.
Juegos			
Relación de conceptos	Identifica, relaciona y utiliza rigurosamente cada uno de los conceptos trabajados.	Identifica, relaciona y utiliza cada uno de los conceptos trabajados.	Logra identificar y relacionar algunos de los conceptos trabajados.
Foro			
Compartir saberes	El espacio aporta en gran medida, permite tejer saberes y compartir con la demás comunidad.	El espacio aporta, permite tejer saberes y compartir con la demás comunidad.	El espacio no aporta en mayor medida y no logro compartir saberes con la demás comunidad.

Ahora bien, se crea una segunda rubrica con enfoque holístico, en la cual se pretende evaluar cuantitativamente el aporte que tuvo cada uno de los recursos educativos plasmados en el blog en los participantes.

Aporte del blog educativo					
Marcar con una (X) dependiendo de que tanto le aporoto cada una de las herramientas plasmadas en el blog educativo, donde 5 es la calificación mas alta y 1 la baja.					
	1	2	3	4	5
Blog					
Tutoriales					
Investigación					
Juegos					
Foro					

Por otro lado, se busca que los estudiantes puedan fortalecer sus habilidades investigativas por medio de las diferentes herramientas pedagógicas plasmadas en el blog educativo, donde se espera en cada una de las pestañas que aumente la capacidad de:

- **Blog:** Interpretar, indagar, descubrir y visualizar los conceptos referentes a cada una de las temáticas propuestas.
- **Tutoriales:** Comprender, observar, desarrollar, manejar y aplicar los programas Avogadro, Gabedit y Orca.
- **Investigación:** Explorar, relacionar, analizar, sintetizar y contextualizar las caracterización de reactividad de cada fitocannabinoide estudiado frente a los ensayos experimentales de estas moléculas que se relacionan con la mitigación de los síntomas asociados a la EP.
- **Juegos:** Interactuar, asociar conceptos y dinamizar las temáticas.
- **Foro:** Trabajar en equipo, socializar, cuestionar, compartir, argumentar, discutir, debatir y divulgar todo lo relacionado hacia la química computacional, el estudio de los fitocannabinoides y su aplicación en el contexto.

Este tipo de habilidades investigativas que se proponen potenciar con el blog educativo son importantes desarrollarlas en un contexto, ya que muchas veces nuestros estudiantes no le ven una aplicabilidad a las diversidad de temáticas y estas herramientas pedagógicas buscan dinamizar nuestros espacios académicos. Así mismo, es de destacar que desde la formación en licenciados en química muchas veces es muy difícil trabajar desde la abstracción y estas estrategias permiten que los estudiantes interactúen con cada una de las actividades, que se puedan acercar a la ciencia desde una manera más asequible, pero también que por medio de estas se vayan apropiando y desarrollando implícitamente cada una de las habilidad enmarcadas.

Por ello, la finalidad del blog educativo es que sea asequible para toda la comunidad que esté interesada en la química computacional y quiera aprender, compartir o afianzar sus conocimientos frente a esta rama de la ciencia que hoy en día ha tomado relevancia para el estudio de diversidad de fenómenos. De igual manera, se busca que por medio de las TIC's se pueda hacer difusión del componente científico, específicamente de la Química Computacional ya que no tiene tanto respaldo pedagógico, ni existe una gran variedad de tutoriales que permitan acceder a la información fácilmente, ni tampoco un escenario donde las personas puedan interactuar, por ello se creó este espacio de la ciencia del futuro.

7.4 IMPLEMENTACIÓN

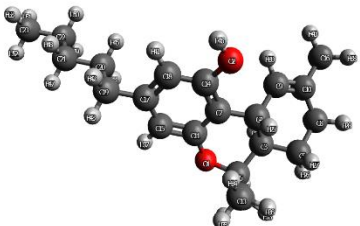
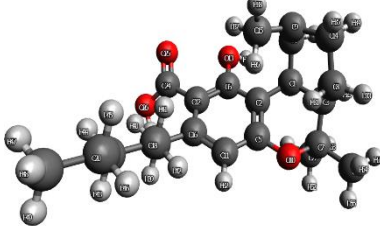
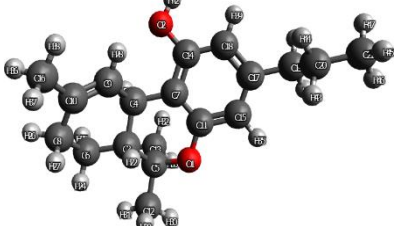
Teniendo en cuenta el rastreo bibliográfico que permitió determinar la base de cálculo (6-31G*), la reproducibilidad del método (DFT) y funcional (B3LYP) para estudiar este tipo de compuestos, así como, el estudio preliminar que se realizó con la optimización de las moléculas para establecer el campo de fuerza (GHEMICAL) y la prueba para fijar el método DFT, se inicia el cálculo del THC, CBD, THCA, CBDA, THCV, CBDV.

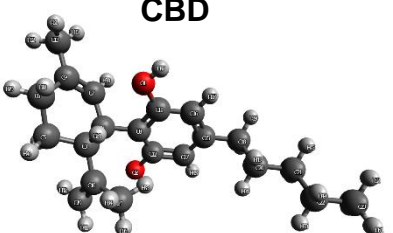
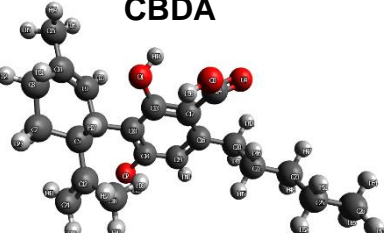
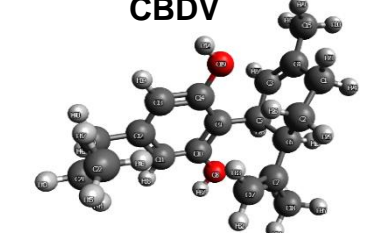
Primeramente, se realiza la optimización de las moléculas tomadas de la base de datos ChemSpider por el software Avogadro con el campo de fuerza GHEMICAL, es de aclarar que este programa esta modelado bajo la técnica de simulación de mecánica molecular, la cual se basa en la mecánica clásica, esta usa ecuaciones obtenidas empíricamente “para describir las superficies de energía potencial y propiedades físicas de la molécula” (García, 2012, p. 10). A su vez, se destaca que el uso de esta herramienta principalmente es para determinar propiedades geométricas y es muy utilizada ya que el tiempo de cálculo requerido es menor. A continuación, puede observarse las moléculas optimizadas.

Seguidamente, se inició el cálculo de cada una de las moléculas donde se cargaron en la interfaz gráfica Gabedit, el cálculo se corrió con la versión de Orca 5.0.2 e inicialmente las moléculas se enviaron neutras, estableciendo el método DFT, la base 6-31G* y el funcional B3LYP. Los cálculos obtenidos se consignan en un documento que se denomina .OUT, el cual contiene los datos de salida del programa, este documento es importante puesto que arroja los datos correspondientes para analizar la reactividad de los fitocannabinoides propuestos.

Tabla 7

Moléculas optimizadas en Avogadro con el campo de fuerza GHEMICAL.

 <p style="text-align: center;">THC</p>	 <p style="text-align: center;">THCA</p>	 <p style="text-align: center;">THCV</p>
<p>Energía: 30,164 kJ/mol</p>	<p>Energía: 347,8 kJ/mol</p>	<p>Energía: 29,552 kJ/mol</p>

<p style="text-align: center;">CBD</p> 	<p style="text-align: center;">CBDA</p> 	<p style="text-align: center;">CBDV</p> 
<p>Energía: -11,043 kJ/mol</p>	<p>Energía: 25,542 kJ/mol</p>	<p>Energía: 347,8 kJ/mol</p>

Fuente: Elaboración propia.

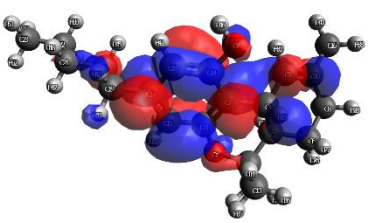
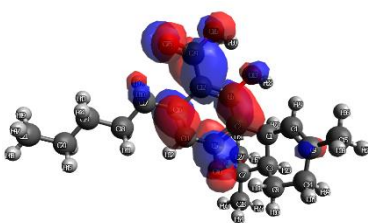
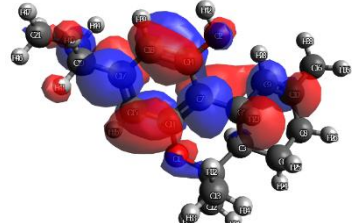
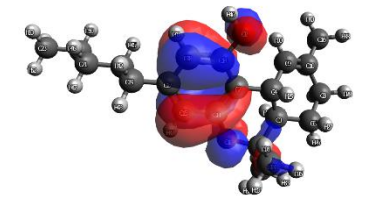
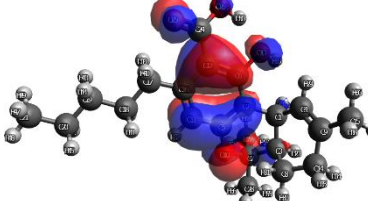
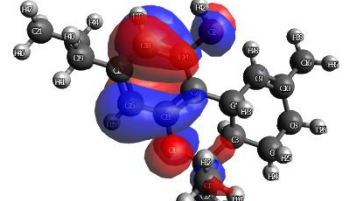
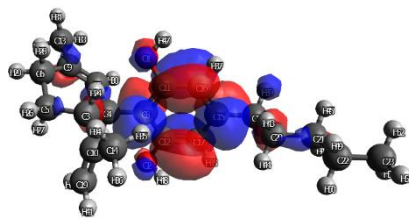
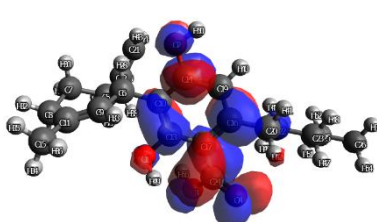
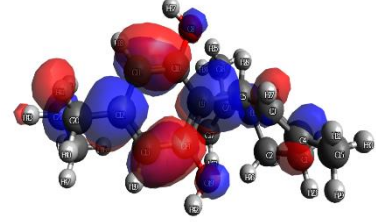
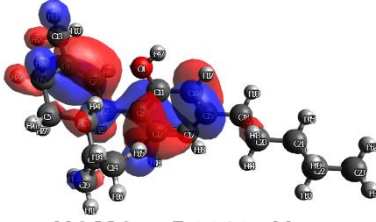
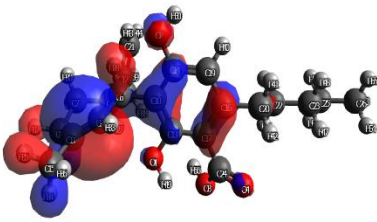
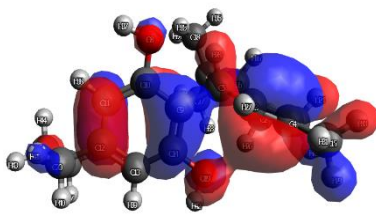
En la tabla 8, se visualiza un paralelo de los gráficos de los orbitales de frontera HOMO, este representa el orbital molecular ocupado con más alta energía (donante de electrones) y LUMO, señala el orbital molecular desocupado con más baja energía (aceptor de electrones), estos determinan la manera en que las moléculas interactúan con otras especies. Así mismo, se calcula la brecha de energía (ΔE_{gap}) existente entre el orbital LUMO-HOMO, ya que este parámetro “ayuda a caracterizar la reactividad química y estabilidad cinética de la molécula” (Babu y Kumar, 2015, p.66), si la diferencia es pequeña, indica que la molécula es más polarizable y generalmente se asocia con una alta reactividad química, baja estabilidad cinética y también se denomina molécula blanda, pero si por el contrario muestra un valor alto indica que la molécula muestra una alta estabilidad química (Bendjeddou, Abbaz, Gouasmia y Villemin, 2016, p. 803).

A partir de los datos teóricos obtenidos en la tabla 8, se encontró que la molécula del CBDV es quien presenta la brecha energética más baja ($\Delta E_{\text{gap}}= 4,2211$ eV), esto indica que es la molécula más blanda, es la más polarizable y se asocia con una alta reactividad química, así mismo, es de resaltar entre más pequeña es la brecha entre LUMO-HOMO más fácil es excitar los electrones HOMO (Bendjeddou, et al., 2016, p. 803), seguidamente se encuentra el CBD ($\Delta E_{\text{gap}}=4,3067$ eV), CBDA ($\Delta E_{\text{gap}}= 4,3703$ eV), THCA ($\Delta E_{\text{gap}}= 4,9847$ eV), THCV ($\Delta E_{\text{gap}}=5,5677$ eV) y por último, el THC ($\Delta E_{\text{gap}}= 5,5703$ eV), teniendo está el intervalo de la brecha energética más alta lo que

señala ser la molécula más dura y con mayor estabilidad química de las seis moléculas estudiadas.

Tabla 8

Paralelo de los orbitales de frontera LUMO – HOMO.

<p style="text-align: center;">THC</p>  <p style="text-align: center;">LUMO=0,4409 eV</p>	<p style="text-align: center;">THCA</p>  <p style="text-align: center;">LUMO= -0,6317 eV</p>	<p style="text-align: center;">THCV</p>  <p style="text-align: center;">LUMO= 0,4300 eV</p>
<p style="text-align: center;">$\Delta E_{gap}=5,5703$ eV</p>	<p style="text-align: center;">$\Delta E_{gap}=4,9847$ eV</p>	<p style="text-align: center;">$\Delta E_{gap}=5,5677$ eV</p>
 <p style="text-align: center;">HOMO= -5,1294 eV</p>	 <p style="text-align: center;">HOMO= -5,6164 eV</p>	 <p style="text-align: center;">HOMO= -5,1377 eV</p>
<p style="text-align: center;">CBD</p>  <p style="text-align: center;">LUMO= -1,0152 eV</p>	<p style="text-align: center;">CBDA</p>  <p style="text-align: center;">LUMO= -1,3365 eV</p>	<p style="text-align: center;">CBDV</p>  <p style="text-align: center;">LUMO= -1,0834 eV</p>
<p style="text-align: center;">$\Delta E_{gap}=4,3067$ eV</p>	<p style="text-align: center;">$\Delta E_{gap}=4,3703$ eV</p>	<p style="text-align: center;">$\Delta E_{gap}=4,2211$ eV</p>
 <p style="text-align: center;">HOMO= -5,3219 eV</p>	 <p style="text-align: center;">HOMO= -5,7068 eV</p>	 <p style="text-align: center;">HOMO= -5,3045 eV</p>

Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a los orbitales de frontera, en el anexo 2 se encuentra señalado los cinco primeros átomos y subniveles de energía de cada molécula que presentan mayor prevalencia en los orbitales HOMO – LUMO. Además, como se puede observar en la tabla 9, se organizan los datos de mayor a menor energía obtenida en los orbitales de frontera de cada molécula, donde el THC presenta el valor más alto de energía en sus orbitales de frontera, el dato del orbital HOMO señala su capacidad de donación de electrones, donde el valor con mayor prevalencia se ubica en el átomo C18, siendo esta la posición más nucleófila y por ende, es la más propensa a ceder el electrón del hidrogeno al cual esta enlazada, pero también tiene contribuciones del resto del fenol, así como de grupo éter. Es importante resaltar este parámetro electrónico, pues permite describir la capacidad antioxidantes de una molécula, debido a que esta propiedad se puede relacionar con reacciones de transferencia de electrones (Borges, et al., 2013, p. 12667). A su vez, se puede apreciar que los valores obtenidos en HOMO en todos los fitocannabinoides tienen cercanía en sus valores, esta variación como afirma Borges et al. (2013), se atribuye a el grupo éter, por ello el THCV presenta un valor tan cercano al THC y ya en las otras moléculas varia un poco más al no está presente este grupo, lo cual genera una disminución en el valor de HOMO (p. 12666), a excepción del THCA que si tiene en su composición el grupo éter, pero el valor obtenido en HOMO fue menor, esto se puede dar por la presencia del grupo carboxilo el cual es muy inestable. Igualmente, para el orbital LUMO el THC arrojo el dato más alto y se puede apreciar la sección más electrófila en el anillo aromático, debido a que allí se encuentra ubicado el átomo C17, en el cual presenta la mayor energía y prevalencia a aceptar un electrón.

Tabla 9

Orbitales de frontera LUMO – HOMO.

Molécula	E HOMO (eV)	Molécula	E LUMO (eV)
THC	-5,1294	THC	0,4409
THCV	-5,1377	THCV	0,4300
CBDV	-5,3045	THCA	-0,6317

CBD	-5,3219	CBD	-1,0152
THCA	-5,6164	CBDV	-1,0834
CBDA	-5,7068	CBDA	-1,3365

Nota: Los datos se organizan de mayor a menor energía en los orbitales de frontera.

Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, para poder calcular los descriptores de reactividad de las moléculas propuestas se realizan las aproximaciones a partir de los datos obtenidos de los orbitales de frontera (HOMO – LUMO). De acuerdo con Babu y Kumar, (2015), señalan que con el teorema de Koopmans, el potencial de ionización (I) y la afinidad electrónica (A), se puede expresar como:

- **Potencial de ionización**

$$I = -E_{HOMO}$$

- **Afinidad electrónica**

$$A = -E_{LUMO}$$

En la tabla 10, se plasman los valores obtenidos de las energías electrónicas de los orbitales de frontera HOMO y LUMO de cada una de las moléculas estudiadas, así como en la columna cuatro y cinco se relacionan los datos del potencial de ionización y afinidad electrónica, que fueron obtenidos por medio del teorema de Koopmans.

Tabla 10

Teorema de Koopmans - Afinidad electrónica y Potencial de ionización.

Molécula	E HOMO (eV)	E LUMO (eV)	I (eV)	A (eV)
			$I = -E_{HOMO}$	$A = -E_{LUMO}$
THC	-5,1294	0,4409	5,1294	-0,4409
CBD	-5,3219	-1,0152	5,3219	1,0152
THCA	-5,6164	-0,6317	5,6164	0,6317
CBDA	-5,7068	-1,3365	5,7068	1,3365
THCV	-5,1377	0,4300	5,1377	-0,4300
CBDV	-5,3045	-1,0834	5,3045	1,0834

Fuente: Elaboración propia.

El potencial de ionización (I), “es un descriptor fundamental de la reactividad química de átomos y moléculas” (Babu y Kumar, 2015, p. 67), este se define como la energía necesaria para separar un electrón de una molécula. Si se obtiene un valor alto indica una alta estabilidad e inercia química, pero si se tiene una energía pequeña de ionización señala una alta reactividad de los átomos y moléculas (Bendjeddou, et al., 2016, p. 803). Teniendo en cuenta la definición dada, la molécula del THC presenta el valor del potencial de ionización más bajo, por ende, es la mejor donante de electrones y la molécula más reactiva, seguido está el THCV, CBDV, CBD, THCA y CBDA, este último, es el compuesto con mayor estabilidad, ya que el valor obtenido fue el más alto. Es importante resaltar, que las moléculas con valores bajos de I pueden oxidarse más fácilmente y este valor se encuentra directamente relacionado con la capacidad antioxidante de las moléculas (Borges, et al., 2013, p. 12667), lo cual permite proteger a las neuronas del daño oxidativo causado por la enfermedad del Parkinson.

La afinidad electrónica (A), se define como la energía liberada cuando se añade un electrón a una molécula neutra y al obtener un compuesto con valores altos de A tiende a tomar electrones fácilmente (Bendjeddou et al., 2016, p. 803). Con los datos obtenidos en la tabla 9, se observa que el CBDA es quien presenta el mayor valor de afinidad electrónica, por ende, es la molécula con más prevalencia para aceptar electrones y puede acomodar con mayor facilidad el exceso de electrones provenientes de sus alrededores (López, Ensuncho y Robles, 2013, p. 1315), seguido se encuentra el CBDV, CBD, THCA, THCV y THC.

Por otro lado, en la tabla 11 se encuentran los cálculos de los descriptores de reactividad globales para cada uno de los fitocannabinoides en estudio. Con las derivadas de la DFT y los orbitales de frontera, se ha logrado definir las fórmulas que permiten hacer una aproximación a los parámetros de reactividad como lo son el potencial químico (μ), la dureza (η), la electrofilicidad (ω), la electronegatividad (χ) y la blandura (S), partiendo del cálculo del potencial de ionización (I) y la afinidad

electrónica (A) obtenida en cada una de las moléculas (López, Ensuncho y Robles, 2013, p. 1308). Seguido, se discuten y analizan la reactividad de cada fitocannabinoides, partiendo de los valores obtenidos en cada descriptor e igualmente, se relaciona sus características con diferentes investigaciones.

Tabla 11

Descriptores de reactividad globales.

Molécula	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	χ (eV)	S (eV)
	$\mu = -\frac{1}{2}(I + A)$	$\eta = I - A$	$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$	$\chi = \frac{I + A}{2}$	$S = \frac{1}{\eta}$
THC	-2,3443	5,5703	0,4933	2,3443	0,0898
CBD	-3,1686	4,3067	1,1656	3,1686	0,1161
THCA	-3,1241	4,9847	0,9790	3,1241	0,1003
CBDA	-3,5217	4,3703	1,4189	3,5217	0,1144
THCV	-2,3539	5,5677	0,4976	2,3539	0,0898
CBDV	-3,1940	4,2211	1,2084	3,1940	0,1185

Nota: Los datos se obtuvieron a partir de las ecuaciones establecidas para calcular cada uno de los parámetros de reactividad

Fuente: Elaboración propia.

Con los descriptores de reactividad globales calculados se puede identificar el THC como la molécula más reactiva y la mejor donante de electrones, así mismo por tener el valor más alto del potencial químico evidencia ser la molécula más inestable, además presenta los valores más bajos de electrofilicidad, lo cual señala ser un buen nucleófilo y es la especie que más reacciona cediendo electrones. En términos de dureza, esta molécula junto con el THCV son las más duras, por ende, son las menos polarizables, así que “se esperaría un comportamiento más afín con ácidos duros o intermedios de Pearson, debido a su poca polarizabilidad, como con Fe^{3+} o Cu^{2+} , metales con importancia bioquímica” (Puma y Alvarado, 2019, p. 8). Por último, el dato de electronegatividad muestra que el THC posee la menor probabilidad de atraer electrones, lo cual tiene sentido pues esta característica se da como afirma Borges et al. (2019), por la sustitución localizada en los anillos de pirano y ciclohexenilo en las

posiciones orto y para del fenol, los cuales se encargan de disminuir el valor del potencial de ionización y aumenta su capacidad de donación electrónica. Por todo esto, se han realizado diversos estudios, dentro de ellos se encuentra el de los roedores en los cuales se ha logrado demostrar como esta molécula activa “los receptores CB1 en la membranas mitocondriales, provocando una disminución en la concentración de AMPc y la actividad PKA. Además, este proceso participa en la reparación de las mitocondrias neuronales, lo que sería de gran importancia en los procesos neurodegenerativos” (Benard, G., et al. 2012; Di Marzo, V., et al. 2015, como se citó en González, 2019, p. 16). Pero también en otras investigaciones con roedores se ha logrado detectar que el THC es un agonista de los receptores CB1, lo cual agrava de forma aguda la inhibición motora, pero ha mostrado ser un neuroprotector en ratas lesionadas con 6-hidroxidopamina (García, et al., 2011, p. 1496). Igualmente, se ha experimentado y demostrado la combinación del CBD con THC potencializa los efectos terapéuticos del THC.

Por otra parte, los valores calculados para el CBD no mostraron la mayor reactividad en cada uno de los descriptores, pero sus valores se ubicaron en la parte central, los cuales muestran una tendencia a recibir electrones por su afinidad electrónica, esto se contrasta con el valor del potencial químico el cual señala una menor tendencia a perder electrones, con la electronegatividad se refleja su capacidad de atraer y retener electrones y la electrofilicidad confirma ser un buen electrófilo. Así mismo, el dato obtenido del potencial de ionización, la dureza y la blandura, confirman que es una molécula blanda y polarizable, la cual presenta un grado de estabilidad. Algunas investigaciones han mostrado su capacidad para inhibir de manera parcial la migración de las células inmunes, ya que tiene la capacidad de activar los receptores CB2, esto se ha realizado con agonistas los cuales han demostrado su capacidad para mitigar “la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y reducir la regulación de citocinas inflamatorias” (González, 2019, p. 16). Este compuesto se suele combinar para potenciar sus propiedades, pues ha demostrado tener una actividad insignificante con

los receptores CB1 y CB2 (García et al. 2011, p 1496), lo cual se puede comprobar con sus descriptores globales, puesto que no muestran un pico en los valores obtenidos y el intervalo de los cálculos realizados se ubica en el medio de las moléculas estudiadas.

Continuando con las moléculas ácidas, el THCA presenta un grado de inestabilidad, puede ceder electrones, se comporta como un nucleófilo, es dura y menos polarizable, pero su reactividad es menor a la del THC y THCV con respecto a cada uno de los descriptores calculados, de estas tres especies es quien presenta mayor valor de electronegatividad y esto se da por la presencia de los ácidos carboxílicos, debido a que estos son atrayentes de carga (Puma y Alvarado, 2019, p. 8). En cuanto al CBDA es la molécula con la menor tendencia a perder electrones, por ende es un buen electrófilo y aceptor de electrones esto se contrasta con los datos obtenidos en el potencial químico y la electrofilicidad, así mismo, presenta el valor más alto de electronegatividad, esto por la presencia del grupo carboxilo, lo cual genera una tendencia a atraer y retener electrones, es una molécula resistente a la transferencia de electrones por ello los datos de blandura y dureza arrojan a una tendencia de ser más polarizable y más blanda. Los fitocannabinoides ácidos se han estudiado ampliamente, en una de las investigaciones se ha podido demostrar que el THCA tiene un efecto neuroprotector en ratones lesionados y por ello se le atribuye una alta actividad neuroprotectora, esto es muy valioso para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, pero existe un debate en cómo es la unión con los receptores CB1, allí también se realizó el análisis de unión con el PPAR γ partiendo de las formas ácidas y neutras, donde tuvieron mayor potencia las formas ácidas (Nadal, et al., 2017, p. 4264).

Ahora bien, teniendo en cuenta los valores calculados de los descriptores de reactividad del THCV, es una molécula que presentó resultados muy similares a los del THC, donde el potencial químico indica ser una molécula inestable, la cual presenta

mayor facilidad de perder un electrón y es la segunda molécula más reactiva después del THC. Igualmente, el valor de electrofilicidad calculado fue bajo, esto indica la presencia de un buen nucleófilo, por ende, la capacidad de atraer y retener electrones es muy baja, más bien tiende a donar carga, además es una molécula dura, la cual es menos polarizable. Una de las investigaciones que han logrado demostrar las propiedades de esta molécula es la realizada por García et al. (2011), donde estudian la capacidad del THCV para disminuir la inhibición motora y proporcionar una neuroprotección en ratas lesionadas con 6-hidroxidopamina y en ratones lesionados con lipopolisacárido (LPS), esto con el fin de aliviar los síntomas y retrasar la neurodegeneración en la enfermedad del Parkinson, en este estudio se logró comprobar que el THCV gracias a sus propiedades antioxidantes y su capacidad para activar el receptor CB2 y bloquear el CB1. Es una molécula con un perfil farmacológico muy interesante para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, la cual, no tiene efectos psicoactivos.

Por último, se tiene la molécula del CBDV, esta es la molécula más blanda y polarizable de las seis en estudio, lo cual tiene concordancia con la brecha energética que se obtuvo inicialmente con la diferencia de los orbitales de frontera, pues esta presenta la brecha de energía menor y se dedujo ser la molécula más blanda, seguido de ello, con el valor de electrofilicidad se obtiene una molécula aceptora de electrones, lo cual señala ser un buen electrófilo luego del CBDA. Así mismo, el valor de electronegatividad indica que tiene la capacidad de atraer y retener electrones, esto se contrasta con el dato del potencial químico, el cual muestra tener menor prevalencia en perder un electrón, pero presenta más facilidad en ganarlo. Con este compuesto se han realizado estudios en humanos y animales por tener una actividad antiepiléptica, uno de ellos es el realizado por Amada, Yamasaki, Williams y Whalley (2013), demostraron que el CBDV posee efectos anticonvulsivos en modelos de convulsiones in vivo e in vitro, en la actualidad, hay diversidad de investigaciones que analizan la utilidad de este compuesto en la epilepsia. Así mismo, existen diversidad de

investigaciones relacionadas con la enfermedad del Alzheimer, síndrome de derecha y neuroinflamación (Stone, Murphy, England, y O'Sullivan, 2020).

Por otro lado, se calculan las funcionales de Fukui, para determinar los sitios activos que tiene cada una de las moléculas, empleando las cargas atómicas de Mulliken. Donde sí se obtiene un valor grande y positivo de $f^+(\vec{r})$ es susceptible a un ataque nucleofílico, mientras si se obtiene un valor alto de $f^-(\vec{r})$ se relaciona con la reactividad para un ataque electrofílico de la región molecular con coordenadas (\vec{r}). Así mismo, se calcula el promedio de los valores de $f^+(\vec{r})$ y $f^-(\vec{r})$ (ecuación 15), los cuales “se ha identificado como un indicador de la reactividad local hacia especies radicales” (Figueredo, et al., 2017, p. 515).

$$f^0(\vec{r}) = \frac{1}{2}(\rho_{N+1} + \rho_{N-1}) \quad (15)$$

A continuación, en las tablas de la 12 a la 17 se relacionan los datos obtenidos del cálculo de las funcionales de Fukui referente a cada uno de los fitocannabinoides, así como la posición del átomo donde presenta más prevalencia a recibir un ataque electrofílico, nucleofílico o de radicales libres. Se debe precisar que los valores negativos, no se tienen en cuenta, puesto que no tienen un sentido físico y estas cifras se encuentran “relacionadas con la probabilidad de encontrar un electrón en un orbital, lo cual corresponde al cuadrado de la función de onda del sistema, por tanto, nunca se obtendrán valores negativos” (Blanco, Pérez, Pérez, Castellar, y Cely, 2019, p. 63).

A partir de ahora se empiezan a discutir los valores correspondientes a los descriptores de reactividad local, inicialmente se realiza un análisis sobre la localización de los sitios activos de cada molécula, seguido se relaciona la tabla en donde se plasman los valores de las cargas atómicas de Mulliken obtenidas por medio del cálculo computacional y se resaltan los datos más altos de cada índice, luego se encuentra un análisis que describe la posición del sitio más reactivo y la distribución de densidad

electrónica en cada molécula. Por último, se puede visualizar en la parte izquierda la estructura molecular de cada compuesto y en la derecha la distribución de densidad electrónica, resaltando el sitio activo en cada ilustración.

Analizando los datos obtenidos en la tabla 12 del THC, se puede observar que el valor más alto de f^- corresponde al H46 con 0,3802, lo cual señala que este átomo es el más susceptible para recibir un ataque electrofílico. Así mismo, el valor más alto obtenido en f^+ apunta al H46 con 0,4433, esto indica que también en ese punto es susceptible a un ataque nucleofílico. Pero, en ese mismo sitio se encuentra el dato más alto de f^0 , siendo este un indicador de la reactividad local hacia el ataque de radicales libres. Esto refleja que el grupo hidroxilo del THC es el sitio más reactivo de toda la molécula y de todas la moléculas estudiadas, lo cual concuerda con el estudio realiza por Borges et al., (2013), “debido al efecto de resonancia y sus radicales libres catiónicos se forman con menor energía” (p. 12669). Por ello, al tener más estructuras resonantes, el dato de potencial de ionización del THC fue el más bajo, se encontró que es un buen nucleófilo y es la especie que más reacciona cediendo electrones.

Tabla 12

Funciones de Fukui para el THC.

Átomo	f^-	f^+	f^0	Átomo	f^-	f^+	f^0		
1	O	-0,5587	-0,2708	-0,4147	28	H	0,0953	0,1820	0,1386
2	O	-0,6744	-0,6178	-0,6461	29	H	0,1040	0,1835	0,1438
3	C	-0,1017	-0,1469	-0,1243	30	H	0,1187	0,1719	0,1453
4	C	-0,1505	-0,1971	-0,1738	31	H	0,1317	0,1656	0,1487
5	C	0,3382	0,2138	0,2760	32	H	0,1301	0,1753	0,1527
6	C	-0,2639	-0,2883	-0,2761	33	H	0,1170	0,1717	0,1443
7	C	-0,0209	0,0349	0,0070	34	H	0,1728	0,1611	0,1670
8	C	-0,3100	-0,3386	-0,3243	35	H	0,1189	0,1830	0,1509
9	C	-0,1808	-0,1418	-0,1613	36	H	0,1126	0,1849	0,1488
10	C	0,1621	0,1516	0,1568	37	H	0,0496	0,1839	0,1167
11	C	0,2771	0,3049	0,2910	38	H	0,1089	0,1815	0,1452
12	C	-0,4585	-0,4714	-0,4650	39	H	0,1123	0,1941	0,1532

13	C	-0,4631	-0,4788	-0,4710	40	H	0,1335	0,1830	0,1583
14	C	0,2785	0,3361	0,3073	41	H	0,0266	0,1747	0,1007
15	C	-0,2793	-0,2239	-0,2516	42	H	0,0802	0,1613	0,1208
16	C	-0,5011	-0,5122	-0,5066	43	H	0,0923	0,1677	0,1300
17	C	0,1346	0,1787	0,1566	44	H	0,1160	0,1444	0,1302
18	C	-0,3007	-0,2165	-0,2586	45	H	0,1135	0,1393	0,1264
19	C	-0,3371	-0,3599	-0,3485	46	H	0,3802	0,4433	0,4118
20	C	-0,2252	-0,2553	-0,2402	47	H	0,1076	0,1402	0,1239
21	C	-0,2358	-0,2482	-0,2420	48	H	0,1058	0,1387	0,1222
22	C	-0,2344	-0,2527	-0,2435	49	H	0,1213	0,1371	0,1292
23	C	-0,4349	-0,4395	-0,4372	50	H	0,1198	0,1362	0,1280
24	H	0,1122	0,1538	0,1330	51	H	0,1207	0,1561	0,1384
25	H	0,0671	0,2012	0,1342	52	H	0,1306	0,1483	0,1394
26	H	0,0979	0,1673	0,1326	53	H	0,1298	0,1479	0,1389
27	H	0,1137	0,1607	0,1372					

Nota: Funciones de Fukui utilizando cargas de Mulliken para el THC.

Fuente: Elaboración propia.

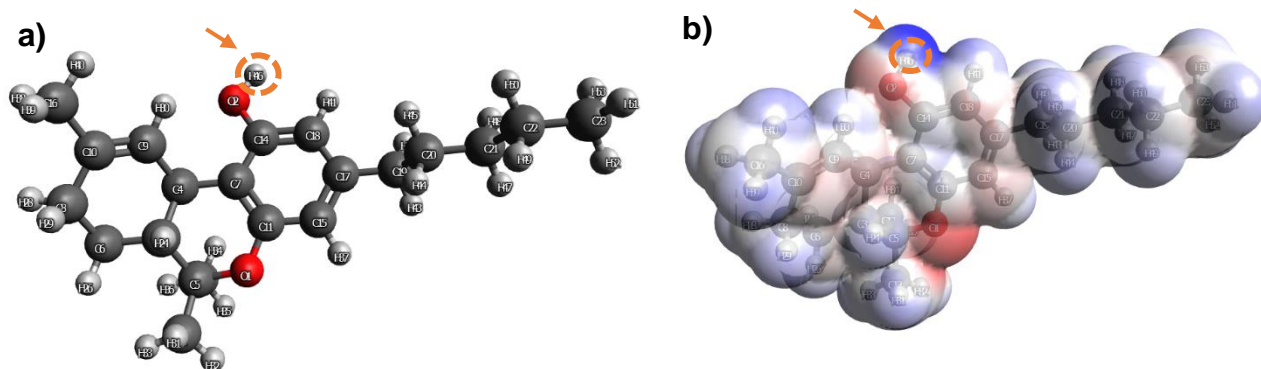
Los valores obtenidos son importantes para realizar el estudio del estrés oxidativo que se genera en la enfermedad del Parkinson, ya que este puede ser inhibido por la presencia de los antioxidantes. Como cataloga Borges et al. (2013), el THC puede ser un tipo de antioxidante rompecadenas, el cual inhibe el proceso del estrés oxidativo al atrapar especies de radicales libres o también especies de radicales reactivos, que puede transformarlos en radicales de larga vida y menos reactivos. Esto es un indicativo de que el THC aportaría en gran medida a la mitigación de los síntomas que se generan por padecer la EP.

En la figura 15, se señala el sitio activo que tiene el THC, el cual se ubica en el grupo hidroxilo del fenol, así mismo en la parte derecha se encuentra la distribución de densidad electrónica de la molécula, el color rojo señala el potencial de carga negativa, el color azul indica el potencial de carga positiva estos permite visualizar la probabilidad de encontrar un electrón en el orbital atómico, en el cual se pueda generar una reacción de transferencia electrónica y el gris es la parte neutra, el cual señala la partes menos

reactivas de la molécula. Igualmente, la intensidad de color indica la capacidad de transferencia que tiene el átomo, en este caso el H46 es el que tiene la intensidad más fuerte de color, lo que resalta el sitio más reactivo de todo el compuesto.

Figura 15

Sitios activos del THC.



Nota: a) Estructura molecular del THC con señalización del sitio con mayor reactividad, b) Distribución de la densidad electrónica del THC.

Fuente: Elaboración propia.

Tomando los valores obtenidos de la tabla 13 del THCA, se puede analizar los datos más altos de cada uno de los funcionales de Fukui, donde el de f^- corresponde al H33 con 0,4004, lo que indica que este es el átomo más susceptible para recibir un ataque electrofílico, por que como se pudo observar con los descriptores globales esta molécula tiende a ser un buen nucleófilo. En cuanto al f^+ se direcciona hacia el C24 con 0,5191, lo cual señala que es el punto más susceptible para recibir un ataque nucleofílico, ya que al estar enlazado al anillo fenilo y por tener en su composición un grupo carboxilo, le da características electrofílicas (Blanco et al., 2018, p. 63), es de destacar que su estabilidad es baja, lo cual provoca una descarboxilación por luz o calor y su posterior transformación al THC (forma neutra), existen estudios que sugieren una estabilidad para la molécula siempre y cuando se mantenga herméticamente sellado la hierba de cannabis, dentro de los tricomas glandulares,

junto con los terpenoides que sirven como antioxidantes protectores (McPartland et al., 2017, p. 88). Igualmente, para f^0 apunta al átomo C24 siendo este un indicador de la reactividad local hacia el ataque de radicales libres. Es importante resaltar, que debido a la inestabilidad que presenta el THCA, dificulta su exploración farmacéutica, pero la falta de psicoactividad lo hace atractivo para algunos estudios debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes (McPartland et al., 2017, p. 90).

Tabla 13

Funciones de Fukui para el THCA.

Átomo		f^-	f^+	f^0	Átomo		f^-	f^+	f^0
1	C	-0,1959	-0,2172	-0,2065	29	H	0,0961	0,1552	0,1257
2	C	-0,0006	0,0388	0,0191	30	H	0,1075	0,1721	0,1398
3	C	-0,1319	-0,1520	-0,1419	31	H	0,1566	0,1463	0,1514
4	C	-0,2054	-0,2228	-0,2141	32	H	0,0656	0,2015	0,1336
5	C	0,2045	0,3190	0,2617	33	H	0,4004	0,4444	0,4224
6	C	0,2196	0,2928	0,2562	34	H	0,1104	0,1827	0,1465
7	C	0,3196	0,2138	0,2667	35	H	0,1130	0,1754	0,1442
8	C	-0,2675	-0,2904	-0,2790	36	H	0,1509	0,1791	0,1650
9	C	0,1270	0,1543	0,1407	37	H	0,1265	0,1944	0,1604
10	O	-0,3518	-0,2700	-0,3109	38	H	0,1250	0,1789	0,1520
11	C	-0,3023	-0,2365	-0,2694	39	H	0,1306	0,1957	0,1631
12	C	-0,0506	0,0312	-0,0097	40	H	0,1386	0,1993	0,1689
13	O	-0,6152	-0,5541	-0,5847	41	H	0,1308	0,1555	0,1431
14	C	-0,3081	-0,3290	-0,3185	42	H	0,1276	0,1543	0,1410
15	C	-0,5016	-0,5104	-0,5060	43	H	0,1189	0,1445	0,1317
16	C	0,1269	0,1632	0,1451	44	H	0,1217	0,1457	0,1337
17	C	-0,4246	-0,4637	-0,4441	45	H	0,1244	0,1400	0,1322
18	C	-0,2495	-0,2748	-0,2621	46	H	0,1232	0,1399	0,1315
19	C	-0,2404	-0,2574	-0,2489	47	H	0,1359	0,1515	0,1437
20	C	-0,2406	-0,2557	-0,2481	48	H	0,1242	0,1607	0,1425
21	C	-0,4351	-0,4408	-0,4380	49	H	0,1350	0,1514	0,1432
22	H	0,1076	0,1813	0,1444	50	H	0,3762	0,4258	0,4010
23	H	0,0933	0,1650	0,1291	51	H	0,1608	0,1617	0,1613
24	C	0,3976	0,5191	0,4584	52	H	0,1256	0,1823	0,1540
25	O	-0,5269	-0,3449	-0,4359	53	H	0,1099	0,1865	0,1482

26	O	-0,6257	-0,5559	-0,5908	54	H	0,1412	0,1737	0,1574
27	C	-0,4750	-0,4731	-0,4740	55	H	0,1150	0,1741	0,1445
28	C	-0,4666	-0,4779	-0,4722	56	H	0,1279	0,1755	0,1517

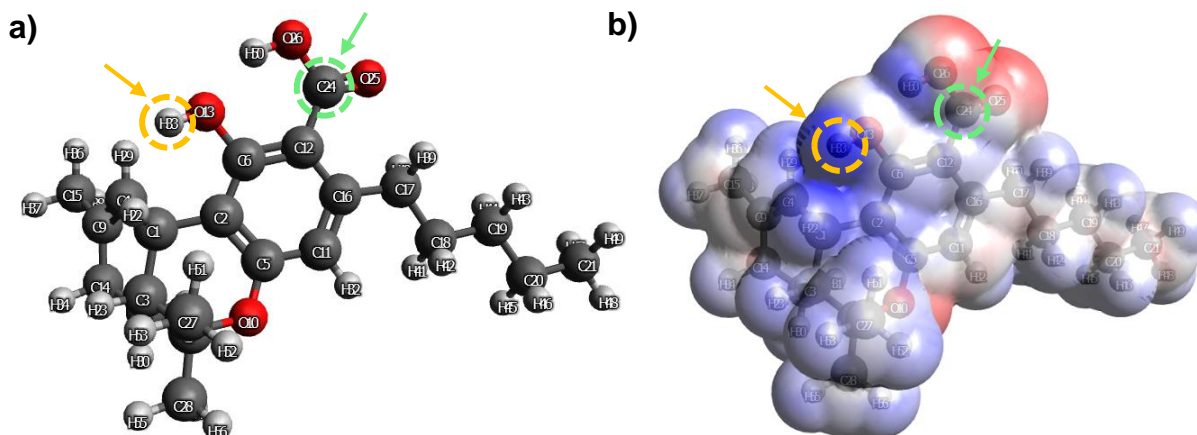
Nota: Funciones de Fukui utilizando cargas de Mulliken para el THCA.

Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, en la figura 16 se resaltan los átomos que presentaron mayor valor en los funcionales de Fukui, los cuales resaltan los sitios activos que tiene el THCA para conocer la dirección de ataque bien sea cediendo electrones o donándolos. Igualmente, en la imagen de la parte derecha se encuentra la distribución de la densidad electrónica como esta es una molécula con prevalencia a ceder electrones, la distribución permite visualizar la probabilidad de encontrar un electrón en el orbital atómico, donde representa el potencial electrónico negativo (roja), el potencial electrónico positivo (azul), lo cual indica que en esos puntos se puede dar una reacción de transferencia de carga y la neutra (gris), ilustra las partes menos reactivas de la molécula.

Figura 16

Sitios activos del THCA.



Nota: a) Estructura molecular del THCA con señalización del sitio con mayor reactividad, b) Distribución de la densidad electrónica del THCA.

Fuente: Elaboración propia.

Los valores obtenidos en la tabla 14, representan los funcionales de Fukui calculados para el THCV, allí se puede observar el valor más alto para f^- , el cual se localiza en el H42 con un valor de 0,3864, este átomo es el más susceptible para recibir un ataque electrofílico. Igualmente, f^+ direcciona al H42 con 0,4435, esto indica que también en ese mismo punto es susceptible a un ataque nucleofílico. Por último, el f^0 se encuentra localizado en el mismo átomo con un valor de 0,4150, siendo este un indicador de la reactividad local hacia el ataque de radicales libres. Como se puede observar los valores más altos de los funcionales de Fukui del THCV se encuentran localizados en el mismo átomo que es el H42, el cual está enlazado al oxígeno y forma un hidroxilo, este grupo señala ser el sitio más reactivo de toda la molécula. Es de notar, que tiene el mismo punto de anclaje que el THC, esto concuerda con los cálculos de los descriptores de reactividad globales, los cuales mostraron una tendencia muy parecida entre estas dos moléculas, por ello se plantea que esta molécula cuenta con el mismo grado de resonancia que el THC debido a que, lo único que varía es la cantidad de carbonos que se encuentran en la cadena alifática de cada compuesto y por ende, sus radicales libres catiónicos necesitan menor energía (Borges et al., 2013, p. 12669).

Por tener características muy similares al THC, este compuesto tiene gran potencial farmacológico, ya que el punto de reactividad direcciona al mismo grupo hidroxilo que está unido al fenilo, así mismo, se ha comprobado que puede activar el receptor CB2 mientras que bloquea el CB1, sin tener efectos psicoactivos (García et al., 2011), lo que indicaría que el THCV podría ser un inhibidor del estrés oxidativo, que ayudaría a atrapar especies radicalarias libres, los cuales podría transformarlos en radicales de larga vida y menos reactivos. Esto ayudaría en gran medida a minimizar los síntomas asociados a la enfermedad del Parkinson.

Tabla 14

Funciones de Fukui para el THCV.

Átomo		f^-	f^+	f^0	Átomo		f^-	f^+	f^0
1	O	-0,3498	-0,2708	-0,3103	25	H	0,1125	0,1609	0,1367
2	O	-0,6603	-0,6176	-0,6389	26	H	0,0910	0,1824	0,1367
3	C	-0,1150	-0,1471	-0,1310	27	H	0,0929	0,1839	0,1384
4	C	-0,1423	-0,1971	-0,1697	28	H	0,0908	0,1724	0,1316
5	C	0,3041	0,2137	0,2589	29	H	0,1282	0,1658	0,1470
6	C	-0,2612	-0,2883	-0,2748	30	H	0,1187	0,1756	0,1472
7	C	-0,0296	0,0346	0,0025	31	H	0,1185	0,1718	0,1452
8	C	-0,3027	-0,3388	-0,3208	32	H	0,1573	0,1611	0,1592
9	C	-0,1962	-0,1412	-0,1687	33	H	0,1155	0,1832	0,1493
10	C	0,0961	0,1520	0,1240	34	H	0,1177	0,1851	0,1514
11	C	0,2296	0,3049	0,2672	35	H	0,0475	0,1845	0,1160
12	C	-0,4586	-0,4715	-0,4650	36	H	0,1020	0,1819	0,1420
13	C	-0,4744	-0,4789	-0,4766	37	H	0,1111	0,1946	0,1528
14	C	0,2829	0,3364	0,3096	38	H	0,1244	0,1833	0,1539
15	C	-0,2927	-0,2235	-0,2581	39	H	0,0311	0,1748	0,1030
16	C	-0,4932	-0,5123	-0,5027	40	H	0,0900	0,1619	0,1260
17	C	0,1570	0,1778	0,1674	41	H	0,0951	0,1681	0,1316
18	C	-0,3099	-0,2172	-0,2636	42	H	0,3864	0,4435	0,4150
19	C	-0,3280	-0,3526	-0,3403	43	H	0,1215	0,1490	0,1353
20	C	-0,2169	-0,2547	-0,2358	44	H	0,1178	0,1440	0,1309
21	C	-0,4351	-0,4397	-0,4374	45	H	0,1130	0,1686	0,1408
22	H	0,1002	0,1539	0,1270	46	H	0,1231	0,1569	0,1400
23	H	0,0761	0,2014	0,1387	47	H	0,1213	0,1555	0,1384
24	H	0,0927	0,1676	0,1301					

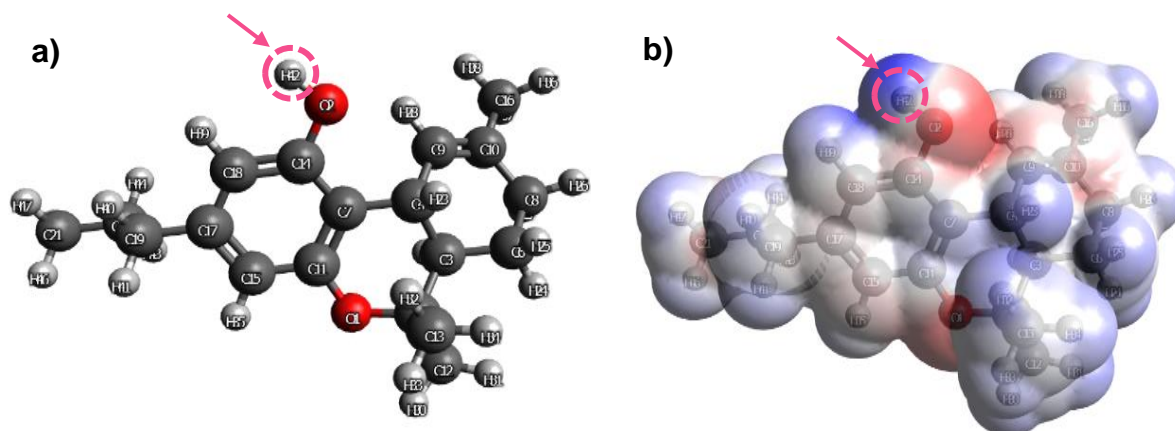
Nota: Funciones de Fukui utilizando cargas de Mulliken para el THCV.**Fuente:** Elaboración propia.

En la figura 17, se encuentra señalado el átomo con mayor reactividad, así como en la parte derecha se encuentra el gráfico de la distribución de la densidad electrónica del THCV, donde se puede visualizar el potencial electrónico negativo (rojo), el potencial electrónico positivo (azul), este gráfico permite visualizar la probabilidad de encontrar un electrón en el orbital atómico, como es una molécula que tiende a ceder electrones

su mayor reactividad está concentrada en el H42, por ello el color azul refleja mayor intensidad de color, ya la parte neutra (gris) muestra las partes menos reactivas de la molécula, es decir que la probabilidad de llevar a cabo una reacción en estos puntos es casi nula.

Figura 17

Sitios activos del THCV.



Nota: a) Estructura molecular del THCV con señalización del sitio con mayor reactividad, b) Distribución de la densidad electrónica del THCV.

Fuente: Elaboración propia.

Teniendo en cuenta los datos obtenidos de los indicadores de Fukui del CBD en la tabla 15, se puede observar que el valor más alto en f^- pertenece al H47 con 0,3953, por ende, es el más susceptible para recibir un ataque electrofílico. Por otro lado, el valor más alto obtenido de f^+ señala al H48 con 0,4480, siendo este el punto más susceptible para recibir un ataque nucleofílico. Igualmente, en ese mismo átomo se localiza el valor más alto de f^0 , lo que señala ser un indicador de la reactividad local hacia el ataque de radicales libres. Esto refleja que los puntos más reactivos del CBD se encuentran en los grupos hidroxilo que están localizados en el fenilo, lo cual tiene concordancia con la parte teórica, ya que se resalta la contribución que se da en el

orbital LUMO, donde se observa que el anillo aromático es el más electrófilo respecto al resto del hidroxilo (Borges et al., 2013, p. 12667).

Tabla 15

Funciones de Fukui para el CBD.

Átomo		f^-	f^+	f^0	Átomo		f^-	f^+	f^0
1	O	-0,6418	-0,6335	-0,6377	28	H	0,1142	0,1889	0,1515
2	O	-0,6195	-0,6048	-0,6122	29	H	0,0909	0,1862	0,1386
3	C	-0,1061	-0,1514	-0,1287	30	H	0,0776	0,1752	0,1264
4	C	-0,1476	-0,1801	-0,1639	31	H	0,1219	0,1906	0,1563
5	C	-0,2431	-0,2889	-0,2660	32	H	0,1290	0,2022	0,1656
6	C	-0,3167	-0,3464	-0,3315	33	H	0,1324	0,1832	0,1578
7	C	-0,1513	-0,1207	-0,1360	34	H	0,0726	0,1649	0,1187
8	C	0,0451	0,0481	0,0466	35	H	0,1175	0,1860	0,1518
9	C	0,1354	0,1716	0,1535	36	H	0,0828	0,1862	0,1345
10	C	0,0049	0,1057	0,0553	37	H	0,0614	0,1544	0,1079
11	C	0,3179	0,3497	0,3338	38	H	0,0627	0,1518	0,1072
12	C	0,3220	0,3389	0,3304	39	H	0,1133	0,1642	0,1387
13	C	-0,5030	-0,5189	-0,5110	40	H	0,1146	0,1659	0,1402
14	C	-0,4591	-0,4951	-0,4771	41	H	0,0170	0,1749	0,0959
15	C	0,1768	0,1911	0,1840	42	H	0,0247	0,1702	0,0975
16	C	-0,2836	-0,2508	-0,2672	43	H	0,1313	0,1418	0,1366
17	C	-0,2890	-0,2610	-0,2750	44	H	0,1350	0,1428	0,1389
18	C	-0,3443	-0,3609	-0,3526	45	H	0,1149	0,1397	0,1273
19	C	-0,4744	-0,3348	-0,4046	46	H	0,1160	0,1401	0,1281
20	C	-0,2349	-0,2553	-0,2451	47	H	0,3953	0,4413	0,4183
21	C	-0,2399	-0,2476	-0,2438	48	H	0,3910	0,4480	0,4195
22	C	-0,2415	-0,2529	-0,2472	49	H	0,1278	0,1364	0,1321
23	C	-0,4354	-0,4395	-0,4374	50	H	0,1292	0,1365	0,1329
24	H	0,0880	0,1667	0,1273	51	H	0,1286	0,1561	0,1424
25	H	0,1579	0,2120	0,1849	52	H	0,1329	0,1484	0,1407
26	H	0,0970	0,1747	0,1358	53	H	0,1334	0,1485	0,1410
27	H	0,1184	0,1598	0,1391					

Nota: Funciones de Fukui utilizando cargas de Mulliken para el CBD.

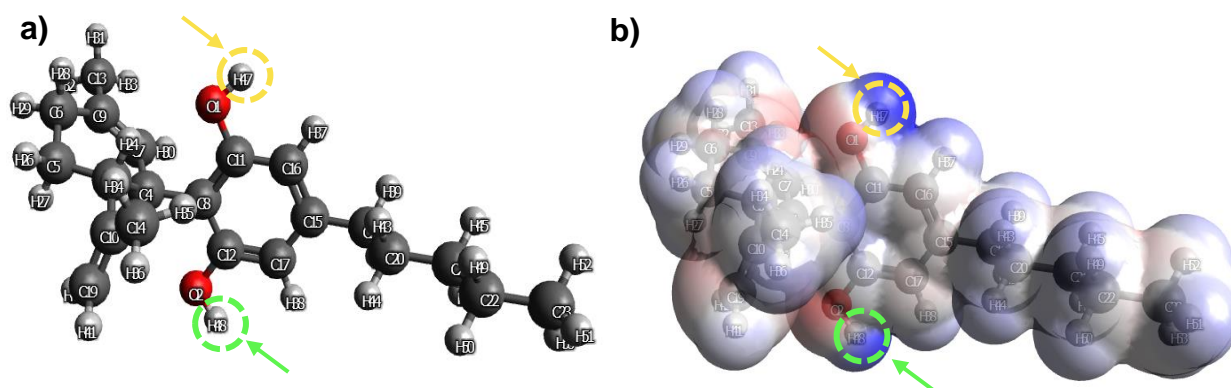
Fuente: Elaboración propia.

Igualmente, es de resalta que teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los descriptores globales y el local (Fukui), el THC presenta mayor capacidad antioxidante que el CBD, pero no quiere decir que el CBD no tenga un perfil farmacológico que pueda ayudar a controlar los síntomas generados por la enfermedad del Parkinson, de hecho, como se mencionó anteriormente, existen diversas investigación que han comprobado la posibilidad que tiene el CBD de potenciar los efectos terapéuticos del THC.

Por consiguiente, en la figura 18 se puede observar el grafico de densidad electrónica del CBD, donde se puede observar el potencial electrostático negativo, que resalta los oxígenos con color rojo ubicados en el anillo aromático y el color azul resalta los hidrógenos que reflejan el potencial positivo, en ellos se puede diferenciar la intensidad de color lo cual refleja que es la parte más activa de la molécula y permite visualizar la mayor probabilidad de encontrar un electrón en el orbital atómico, para poder llevar a cabo una reacción de transferencia electrónica. Ya la parte gris, representa lo neutro el cual tiene una muy baja probabilidad de generar cualquier tipo de interacción.

Figura 18

Sitios activos del CBD.



Nota: a) Estructura molecular del CBD con señalización del sitio con mayor reactividad, b) Distribución de la densidad electrónica del CBD.

Fuente: Elaboración propia.

Los datos plasmados en la tabla 16, ilustran los funcionales de Fukui del CBDA donde el valor más alto obtenido en f^- se localiza en el átomo C24 con 0,3985, esto señala ser el punto más susceptible para recibir un ataque electrofílico. Pero igualmente, en ese mismo átomo es susceptible de recibir un ataque nucleofílico ya que el dato más alto de f^+ fue de 0,4944, lo cual muestra que es el punto más susceptible para recibir un ataque nucleofílico y en ese mismo punto se encuentra localizado el valor más alto de f^0 con un valor de 0,4465, lo que indica que también es susceptible a un ataque de radicales libres. Lo cual evidencia que el grupo carboxilo de esta molécula es el punto más reactivo, esto se genera ya que el CBDA es un compuesto altamente inestable, por efectos de luz o calor y fácilmente pierde su grupo carboxilo al pasar por un proceso de descarboxilación, por lo que se transforma en CBD. Esto se corrobora con los datos obtenidos en los descriptores globales calculados y por Puma y Alvarado (2019), ya que el valor de electronegatividad fue el más alto de todos, el cual se incrementa por la presencia de los grupos carboxilos, ya que estos grupos son atrayentes de carga, así mismo, fue la que presento el mayor valor de electrofilicidad, lo que se relaciona directamente con la reactividad de este grupo.

Tabla 16

Funciones de Fukui para el CBDA.

Átomo	f^-	f^+	f^0	Átomo	f^-	f^+	f^0		
1	O	-0,6194	-0,6020	-0,6107	29	H	0,1067	0,1795	0,1431
2	O	-0,6445	-0,6106	-0,6276	30	H	0,1234	0,1624	0,1429
3	O	-0,5741	-0,5235	-0,5488	31	H	0,1261	0,1926	0,1593
4	O	-0,5202	-0,4037	-0,4619	32	H	0,1039	0,1930	0,1484
5	C	-0,1124	-0,1513	-0,1319	33	H	0,1000	0,1831	0,1415
6	C	-0,1473	-0,1828	-0,1650	34	H	0,1285	0,1957	0,1621
7	C	-0,2555	-0,2913	-0,2734	35	H	0,1357	0,2085	0,1721
8	C	-0,3186	-0,3483	-0,3334	36	H	0,1438	0,1870	0,1654
9	C	-0,1418	-0,1135	-0,1277	37	H	0,1056	0,1671	0,1364
10	C	0,0438	0,0537	0,0487	38	H	0,1703	0,1885	0,1794
11	C	0,1322	0,1728	0,1525	39	H	0,1040	0,1922	0,1481
12	C	0,0295	0,1094	0,0695	40	H	0,0696	0,1629	0,1163

13	C	0,1722	0,2321	0,2022	41	H	0,0922	0,1525	0,1223
14	C	0,2989	0,3536	0,3263	42	H	0,1496	0,1971	0,1733
15	C	-0,5050	-0,5203	-0,5126	43	H	0,0705	0,1749	0,1227
16	C	0,0825	0,1360	0,1093	44	H	0,0643	0,1816	0,1230
17	C	0,0159	0,0302	0,0231	45	H	0,1053	0,1296	0,1174
18	C	-0,4681	-0,4962	-0,4821	46	H	0,1559	0,1625	0,1592
19	C	-0,2816	-0,2651	-0,2733	47	H	0,1340	0,1541	0,1441
20	C	-0,3128	-0,3416	-0,3272	48	H	0,1033	0,1331	0,1182
21	C	-0,4087	-0,3286	-0,3686	49	H	0,3483	0,3713	0,3598
22	C	-0,2337	-0,2583	-0,2460	50	H	0,3966	0,4495	0,4231
23	C	-0,2418	-0,2506	-0,2462	51	H	0,1320	0,1414	0,1367
24	C	0,3985	0,4944	0,4465	52	H	0,1179	0,1317	0,1248
25	C	-0,2409	-0,2538	-0,2473	53	H	0,1212	0,1540	0,1376
26	C	-0,4349	-0,4397	-0,4373	54	H	0,1359	0,1512	0,1435
27	H	0,1116	0,1660	0,1388	55	H	0,1280	0,1459	0,1370
28	H	0,1622	0,2178	0,1900	56	H	0,3411	0,3719	0,3565

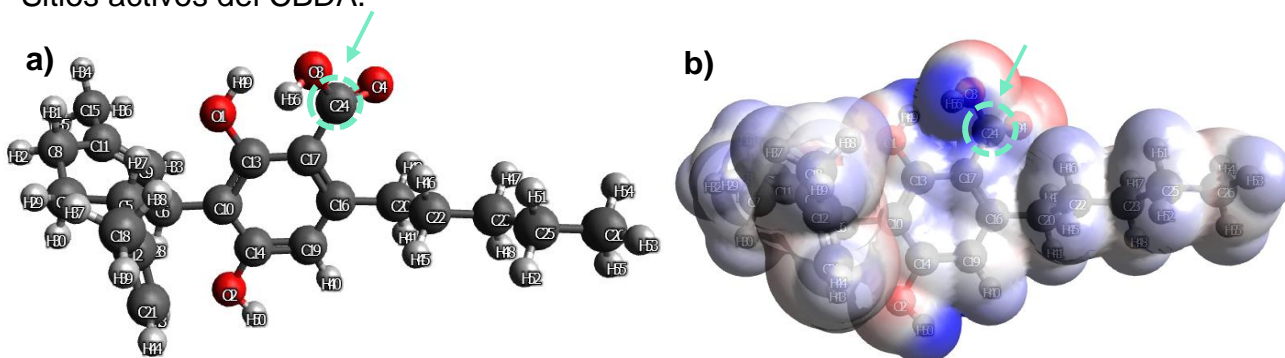
Nota: Funciones de Fukui utilizando cargas de Mulliken para el CBDA.

Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a la densidad electrónica en la figura 19, se ilustra la distribución del CBDA en la cual se ve claramente por que el átomo C24 es el más reactivo, ya que se encuentra rodeado por dos oxígenos que cuentan con un potencial electrónico negativo (rojo) y la parte azul refleja el potencial electrostático positivo de los hidrógenos, por ello, se resalta la parte más reactiva de la molécula localizada en el grupo carboxilo, pues en este punto es donde se tiene la mayor probabilidad de encontrar un electrón y esto genera su alta reactividad e inestabilidad. También, con el color gris se puede visualizar la parte de la molécula que es neutra y tiene menos probabilidad de encontrarse un electrón.

Figura 19

Sitios activos del CBDA.



Nota: a) Estructura molecular del CBDA con señalización del sitio con mayor reactividad, b) Distribución de la densidad electrónica del CBDA.

Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, en la tabla 17 se muestran los funcionales de Fukui del CBDV, analizando los datos obtenidos se puede observar que el valor más alto f^- se ubica en el H42 con 0,3970, lo cual indica que este sitio es el más susceptible para recibir un ataque electrofílico. Mientras que el dato con mayor valor en f^+ se ubica en el átomo H37 con 0,4482, lo que señala ser el punto más susceptible para recibir un ataque nucleofílico. También se encuentra localizado en ese mismo lugar el valor más alto de f^0 con un valor de 0,4206, lo que muestra que igualmente es susceptible a un ataque de radicales libres. Esto concuerda totalmente con los datos obtenidos en los descriptores globales ya que al ser el H37 el sitio más reactivo en f^+ , esto señala que es un buen electrófilo y aceptor de electrones, así como también lo hace notar el valor calculado de electrofilicidad y electronegatividad, ya que tiene una alta capacidad de atraer y retener electrones. Este compuesto tiene un gran potencial terapéutico por no ser psicotrópico y también por ser un agente anticonvulsivo, pero se han realizado investigaciones que presentan una afinidad muy baja con los receptores CB1 y CB2, es por ello, que esta molécula se estudia en pruebas preclínicas para los trastornos del espectro autista (TEA) y la epilepsia infantil (Alves, Amaral, Teixeira, y Correia, 2020, p. 3).

Tabla 17

Funciones de Fukui para el CBDV.

Átomo		f^-	f^+	f^0	Átomo		f^-	f^+	f^0
1	C	-0,3230	-0,3569	-0,3399	25	H	0,1033	0,1676	0,1355
2	C	-0,2328	-0,2685	-0,2506	26	H	0,1452	0,1723	0,1587
3	C	-0,1675	-0,1215	-0,1445	27	H	0,0753	0,1810	0,1281
4	C	0,1660	0,2016	0,1838	28	H	0,1230	0,2056	0,1643
5	C	-0,1638	-0,2080	-0,1859	29	H	0,1354	0,2049	0,1701
6	C	-0,0996	-0,1361	-0,1179	30	H	0,1216	0,1948	0,1582
7	C	0,0183	0,0809	0,0496	31	H	0,1282	0,1896	0,1589
8	O	-0,6388	-0,6112	-0,6250	32	H	0,0160	0,1672	0,0916
9	C	0,0578	0,0570	0,0574	33	H	0,0506	0,1445	0,0975
10	C	0,3345	0,3588	0,3466	34	H	0,0900	0,1772	0,1336
11	C	-0,2817	-0,2592	-0,2705	35	H	0,0684	0,1625	0,1154
12	C	0,1782	0,1910	0,1846	36	H	0,0878	0,1946	0,1412
13	C	-0,2952	-0,2560	-0,2756	37	H	0,3930	0,4482	0,4206
14	C	0,3349	0,3508	0,3428	38	H	0,0649	0,1545	0,1097
15	C	-0,5054	-0,5227	-0,5140	39	H	0,0640	0,1574	0,1107
16	H	0,0660	0,1522	0,1091	40	H	0,1106	0,1632	0,1369
17	C	-0,4967	-0,3323	-0,4145	41	H	0,1117	0,1743	0,1430
18	C	-0,4480	-0,4857	-0,4669	42	H	0,3970	0,4419	0,4195
19	O	-0,6419	-0,6382	-0,6400	43	H	0,0965	0,1691	0,1328
20	C	-0,3350	-0,3568	-0,3459	44	H	0,1320	0,1459	0,1390
21	C	-0,2294	-0,2538	-0,2416	45	H	0,1173	0,1716	0,1444
22	C	-0,4422	-0,4483	-0,4452	46	H	0,1966	0,1414	0,1690
23	H	0,0928	0,1898	0,1413	47	H	0,1159	0,1500	0,1329
24	H	0,1081	0,1938	0,1510					

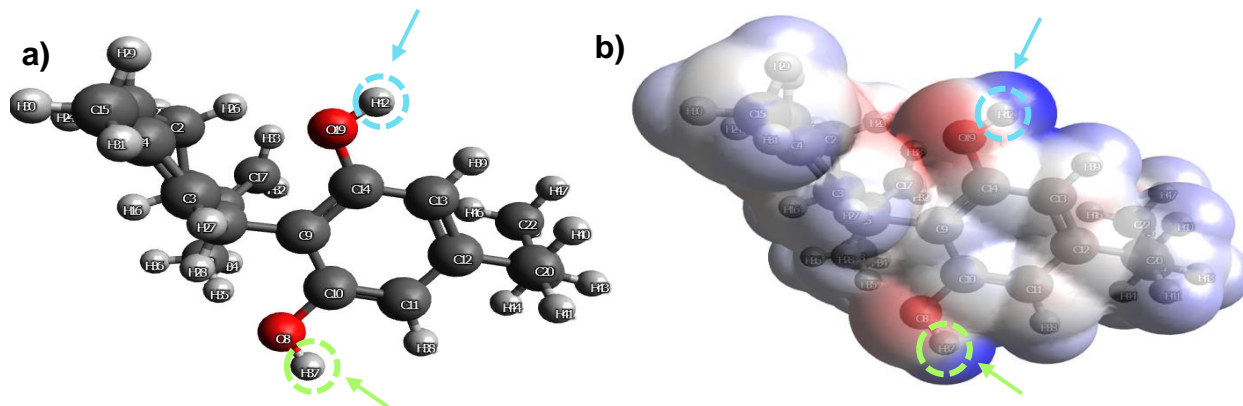
Nota: Funciones de Fukui utilizando cargas de Mulliken para el CBDV.**Fuente:** Elaboración propia.

Finalmente, se puede visualizar en la figura 20 resalta los sitios activos de la molécula que se encuentran en el anillo aromático y el diagrama de la distribución de densidad electrónica de la molécula, donde, el color rojo resalta el potencial electrostático negativo señalizando los oxígenos, el color azul indica el potencial de carga positiva localizándose en los hidrógenos, esto permite visualizar la probabilidad de encontrar

un electrón en el orbital atómico, pero al ser esta una molécula con prevalencia a aceptar electrones tiene mayor probabilidad de reactividad en el H37. Y el gris representa la parte neutra, es decir, la secciones menos reactivas de la molécula.

Figura 20

Sitios activos del CBDV



Nota: a) Estructura molecular del CBDV con señalización del sitio con mayor reactividad, b) Distribución de la densidad electrónica del CBDV.

Fuente: Elaboración propia.

8. CONCLUSIONES

- El análisis in-silico de este tipo de moléculas puede aportar en gran medida al ámbito pedagógico en cuanto a la formación de licenciados en química, debido a que permite validar la reactividad química de diversidad de moléculas en las cuales se puede comprender las propiedades de reactividad como la electronegatividad, dureza, blandura, electrofilicidad, potencial iónico, afinidad electrónica, potencial electrostático, las cuales permiten dar una caracterización de los compuestos y a partir de ello se pueden relacionar con diversidad de ramas como la farmacología, bioquímica, inorgánica, orgánica, etc.
- La creación de herramientas pedagógicas mediadas por las TIC's permite al participante tener un acercamiento a la investigación, donde se pueden fortalecer la comunicación docente – estudiante, dinamizar el proceso enseñanza aprendizaje y también sirve como medio de divulgación del uso e implementación que tiene la química computacional.
- Con esta investigación se puede concluir que los fitocannabinoides son moléculas que presentan perfiles farmacológicos muy interesantes, ya que por medio del estudio in-silico y rastreo bibliográfico, se pudo evidenciar que estas moléculas presentan una variedad amplia de propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladores, antioxidantes, neuroprotectoras, antiepilépticas, entre otras. Las cuales ayudan o podrían ayudar al tratamiento y/o mitigación de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, así como, trastornos psicológicos, epilepsias, cáncer, entre otras. Por ello, se plantean que se deben hacer más estudios bien sea por separado o en combinaciones.
- En este estudio se pudieron evaluar los descriptores de reactividad globales y locales, los cuales fueron determinantes para conocer la reactividad de cada una de las moléculas. Con ello se pudo analizar que el THCV tiene un muy buen perfil farmacológico para la mitigación de los síntomas del

Parkinson, debido a que tiene la capacidad de activar los receptores CB2 y bloquear los CB1 sin generar efectos psicoactivos y tiene propiedades antioxidantes, neuroprotectoras que ayudan a aminorar la proliferación de la patología. Igualmente, el CBD en combinación con el THC ha dado muy buenos resultados en estudios preclínicos. Por ende, se plantea hacer estudio con Docking molecular, para poder hacer la correlación de los datos obtenidos y poder conocer la interacción con los receptores.

- La química computacional, es una disciplina que nos brinda un bagaje amplio de herramientas, que nos permite estudiar diversidad de compuestos, los cuales ayudan conocer, analizar y entender, cuál es la reactividad de cada uno y como podría interactuar en ciertos sistemas. Así mismo, como se pudo visualizar en esta investigación no se necesita de grandes recursos para poder generar conocimiento, si no el saber cómo se utilizan estos programas y saber interpretar los datos obtenidos.
- Es preciso mencionar que la química computacional es una disciplina que permite analizar una amplia gama de moléculas, donde se puede comprender y analizar aspectos importantes que de manera práctica generaría grandes costos, así mismo, son herramientas que ayudan a predecir comportamientos, crear condiciones que en el laboratorio no se podrían lograr o también optimizar el tiempo en cuanto a la obtención de resultados. Todos los cálculos y las conclusiones obtenidas en esta investigación se lograron de una manera más sencilla gracias a la gran variedad de técnicas teóricas que se encuentran incorporadas en los diferentes programas de cálculo, que ayudaron a optimizar cada una de las variables.
- Necesitamos más espacios asequibles e interactivos, ya que la química computacional no es muy conocida en Colombia y es una disciplina que no tiene tanto respaldo pedagógico, ni tantos tutoriales, ni una variedad de escenarios que permitan a las personas interactuar, aprender o reforzar sus

conocimientos y esta es una rama de la química teórica muy importante que se está utilizando a nivel mundial, la implementación de estos espacios bien sea físicos o virtuales ayudarían de gran manera a la población a estudiar o compartir información sobre diversidad de fenómenos.

- Es necesario crear diferentes estrategias pedagógicas referente al uso e implementación de la química computacional, debido a que es una disciplina que brinda una amplia variedad de posibilidades para poder ilustrar diversidad de fenómenos, moléculas, sistemas que podrían ayudar a comprender e interpretar variedad de reacciones. Así mismo, es de resaltar que los espacios abiertos en la virtualidad son importantes, debido a que permite formar redes de dialogo, de discusión que ayudarían a impulsar la investigación científica en nuestras comunidades, sin requerir gran cantidad de recursos. Es relevante tener presente estos sitios, ya que provenimos de una pandemia y estamos inmersos en una era digital.

9. RECOMENDACIONES FINALES

Es preciso mencionar que en este trabajo de investigación no se pudieron correlacionar los datos obtenidos de cada uno de los descriptores de reactividad globales y locales de los fitocannabinoides estudiados, con la interacción más favorable que pudieran tener con los receptores CB1 y CB2, debido a que la metodología planteada se centró en estudiar la reactividad química de cada compuesto. Por ello, se propone realizar un análisis por Docking molecular para poder predecir y conocer la conformación mas favorable que tienen las moléculas con los aminoácidos presentes en los receptores, tanto por separado como en diversas combinaciones, debido a que en diferentes estudios experimentales se ha obtenido resultados favorables.

Igualmente, se sugiere crear diferentes escenarios bien sea físicos o virtuales, para crear diferentes espacios donde la comunidad interesada pueda compartir, recrear o adquirir conocimiento frente al campo de la química computacional, ya que es una disciplina que tiene bastante potencial y se puede aprovechar en múltiples investigaciones.

De igual manera, este tipo de investigaciones llama a la necesidad de formar comunidades integrales con personas de otras disciplinas en las que se pueda empezar a desarrollar un enfoque interdisciplinar, que permita que las conclusiones o el estudio no se aborde desde una sola perspectiva si no que se pueda interactuar con varias ramas que aporten con sus conocimiento al trabajo investigativo, ya que si bien el estudio de patologías abarca muchas ramas.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acevedo, D. (2017). *Estudio computacional del sistema endocannabinoide*. Universidad de los Andes.
- Allouche, A. (2011). Gabedit—A graphical user interface for computational chemistry softwares. *Journal of computational chemistry*, 32(1), 174-182.
- Alves, P., Amaral, C., Teixeira, N., & Correia-da-Silva, G. (2020). Cannabis sativa: Much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Pharmacological research*, 157, 104822.
- Amada, N., Yamasaki, Y., Williams, C., y Whalley, B. (2013). Cannabidivarin (CBDV) suppresses pentylenetetrazole (PTZ)-induced increases in epilepsy-related gene expression. *PeerJ*, 1, e214.
- Amador, C., y Olvera, C. (2009). La química computacional en el salón de clase. *Educación química*, 20(2), 182-186.
- Andre, C., Hausman, J. y Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in plant science*, 7, 19.
- Babu, N., y Kumar, P. (2015). Computational Studies and Multivariate Analysis of Global and Local Reactivity Descriptors of Five Membered Heterocycles Molecules by Density Functional Theory (DFT).
- Baranović, G. (2021). Understanding the conformational, electronic and vibrational properties of Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD). Pharmacophoric similarities and differences. *Journal of Molecular Structure*, 1244, 130945.
- Blanco, E., Pérez, L., Pérez, A., Castellar, G., y Cely, M. (2019). Estudio computacional conformacional através de simulação computacional, espectroscópico, espectroscópico, ONL, HOMO–LUMO y reactividad de 1,3,5-trifenilpirazol. *Revista ION*, 31(2).
- Bendjeddou, A., Abbaz, T., Gouasmia, A., y Villemin, D. (2016). Quantum chemical studies on molecular structure and reactivity descriptors of some P-

nitrophenyl tetrathiafulvalenes by density functional theory (DFT). *Acta Chim. Pharm. Indica*, 6(2), 32-44.

- Benítez, Y., Llorente, M., Corrales, Y. y Ortiz, E. (2022). NeuroPark: Una aplicación interactiva para el aprendizaje de la enfermedad de Parkinson. *Revista Cubana de Informática Médica*, 14(1), 535.
- Bian, Y., He, X., Jing, Y., Wang, L., Wang, J., Xie, X. (2019). Computational systems pharmacology analysis of cannabidiol: a combination of chemogenomics-knowledgebase network analysis and integrated in silico modeling and simulation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(3), 374-386.
- Billes, M. (2020). *CBDA – la historia cruda*. Recuperado de <https://www.projectcbd.org/es/ciencia/cbda-la-historia-cruda>
- Borges, R., Batista, J., Viana, R., Baetas, A., Orestes, E., Andrade, M., ... y Da Silva, A. (2013). Understanding the molecular aspects of tetrahydrocannabinol and cannabidiol as antioxidants. *Molecules*, 18(10), 12663-12674.
- Cabrera, B. (2016). La estrategia pedagógica como herramienta para el mejoramiento del desempeño profesional de los docentes en la Universidad Católica de Cuenca. *Revista Cubana de Educación Superior*, 35(2), 72-82.
- Cárdenas, C. (2007). *Reactividad química en el contexto de la teoría de los funcionales de la densidad* (Doctoral dissertation, Universidad Andrés Bello).
- Carriba, P. (2007). *Heteromerización de receptores de adenosina A2A, dopamina D2 y cannabinoides CB1. Implicaciones farmacológicas y funcionales*. Universitat de Barcelona.
- Centro Nacional de Información Biotecnológica (2021). *Resumen de compuestos de PubChem para CID 11601669, cannabidivarina*. Recuperado de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidivarin>.
- Cuadrado, V. y Carballo, J. (2010). Análisis de las aportaciones de los blogs educativos al logro de la competencia digital. *Revista de investigación en educación*, 7, 83-90.
- Cuevas, G. (2005). Química computacional. *Revista Ciencia*, 56(2), 33-42.

- Cubillos, P. (2021). Cannabis for medical and scientific purposes: the Colombian landscape. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 49(2).
- Chávez, E., Ontiveros, M. y Carrillo, J. (2013). La enfermedad de Parkinson: neurología para psiquiatras. *Salud mental*, 36(4), 315-324.
- D'Aniello, E., Fellous, T., Iannotti, F. A., Gentile, A., Allarà, M., Balestrieri, F., ... y Di Marzo, V. (2019). Identification and characterization of phytocannabinoids as novel dual PPAR α / γ agonists by a computational and in vitro experimental approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1863(3), 586-597.
- D'Aniello, E., Iannotti, F., Falkenberg, L., Martella, A., Gentile, A., De Maio, F., ... y Vitale, R. M. (2019). In silico identification and experimental validation of (-)-muqubilin A, a marine norterpene peroxide, as PPAR α / γ -RXR α agonist and RAR α positive allosteric modulator. *Marine drugs*, 17(2), 110.
- Devitt, A. (2017). *Dosificando el THCA: menos es más*. Recuperado de <https://www.projectcbd.org/es/dosis-de-cannabis/dosificando-el-thca-menos-es-mas>
- Díaz, M. (2009). Sistema cannabinoide endógeno: aspectos bioquímicos e implicación fisiológica. En: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). *Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides* (pp. 9-28).
- Etayo, I. (2018). Heterómeros de receptores CB1, CB2 y GPR55 y su implicación en enfermedades neurodegenerativas y alcoholismo. Universitat de Barcelona.
- Ferraro, M. (2006). *Practica computacional 2*. Recuperado de: <http://users.df.uba.ar/gpagola/e3pc2006/practicacomputacional2.pdf>.
- Figueredo, S., Páez, M., y Torres, F. (2017). Índices de poder electrofílico global y local para el estudio teórico de la reactividad química: aplicación a derivados carbonilo α , β -insaturados. *Química Nova*, 40, 513-522.

- Flores, I., y Verpoorte, R. (2008). Secondary metabolism in cannabis. *Phytochemistry reviews*, 7(3), 615-639.
- Fundación Canna. (s.f.). *¿Qué son los cannabinoides? ¿Dónde se encuentran?*. Recuperado de <https://www.fundacion-canna.es/cannabinoides>
- Fundación Canna. (s.f.). *El sistema endocannabinoide*. Recuperado de <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>
- García, L., Benavides, J. y Mayorga, F. (2012). Estudio teórico de endocannabinoides análogos a anandamida. *Revista científica*, (17), 94-103.
- Garcia, A., Borchardt, D., Chang, C. E. A., & Marsella, M. J. (2009). Thermal isomerization of cannabinoid analogues. *Journal of the American Chemical Society*, 131(46), 16640-16641.
- García, E. (2012). *Operaciones lineales en Gpus aplicados a la evaluación de energía potencial para proteínas*. Recuperado de: saber.cic.ipn.mx/SABERv3/Repositorios/webVerArchivo/25920/1
- García, C., Palomo, C., García, M., Ramos, J., Pertwee, R., y Fernández, J. (2011). Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in animal models of Parkinson's disease. *British journal of pharmacology*, 163(7), 1495-1506.
- González, S., Sagredo, O., Gómez, M. y Ramos, J. (2002). Química y metabolismo de los cannabinoides. En: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). *Guía básica sobre los cannabinoides* (pp 13 -22). Madrid: SEIC.
- González, M. (2011). Recursos educativos TIC de información, colaboración y aprendizaje. *Pixel-Bit. Revista de medios y educación*, (39), 69-81.
- González, R. (2019). *Cannabinoides y enfermedad de Parkinson*. Recuperado de: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/16277/Cannabinoides%20y%20enfermedad%20de%20Parkinson.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Glossman, D. (2013). Computational study of the chemical reactivity properties of the Rhodamine B molecule. *Procedia Computer Science*, 18, 816-825.

- Grotenhermen, F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*, 1(1), 10-14.
- Hanwell, M., Curtis, D., Lonie, D., Vandermeersch, T., Zurek, E., y Hutchison, G. (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of cheminformatics*, 4(1), 1-17.
- Hua, T., Vemuri, K., Pu, M., Qu, L., Han, G. W., Wu, Y., ... y Liu, Z. J. (2016). Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1. *Cell*, 167(3), 750-762.
- Hurtado, F., Cardenas, M., Cardenas, F., y León, L. (2016). La enfermedad de Parkinson: Etiología, tratamientos y factores preventivos. *Universitas Psychologica*, 15(5).
- Iannotti, F. A., De Maio, F., Panza, E., Appendino, G., Tagliatela-Scafati, O., De Petrocellis, L., ... y Vitale, R. M. (2020). Identification and characterization of cannabimovone, a cannabinoid from *Cannabis sativa*, as a novel PPAR γ agonist via a combined computational and functional study. *Molecules*, 25(5), 1119.
- Kalapa Clinic. (2019). *Cannabinoides ácidos: beneficios medicinales del THCa y el CBDa*. Recuperado de <https://www.kalapa-clinic.com/cannabinoides-acidos-thca-cbda/>
- Kratz, J. y García de Palau, M. (2018). *Manual sobre cannabis medicinal*. Recuperado de <http://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/Manual%20sobre%20Cannabis%20Medicinal.pdf>.
- Lara, T. (2005). Blogs para educar. Usos de los blogs en una pedagogía constructivista. *Telos*, 65(2), 86-93.
- López, J., Ensuncho, A., y Robles, J. (2013). Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en cis-platino (II). *Química Nova*, 36, 1308-1317.
- Matias, I., y Di Marzo, V. (2007). Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(1), 27–37.
- Martínez, J. (2017). *Criterio computacional para la obtención de compuestos análogos a anandamida*. Universidad Distrital Francisco José de Caldas.

- Martín, M. (2003). *Estudio de los mecanismos neuronales implicados en las respuestas motivacionales de las drogas de abuso*. Universitat Pompeu Fabra
- Malpica, K. (2021). *Los beneficios del CBDA*. Recuperado de <https://www.cbmed.app/2021/02/los-beneficios-del-cbdahtml>
- Márquez, L., Abanades, S., y Andreu, M. (2008). Sistema endocannabinoide e inflamación intestinal. *Medicina Clínica*, 131(13), 513-517.
- Matsuda, L., Lolait, S., Brownstein, M., Young, A., y Bonner, T. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561-564.
- Medina J., Fernandez, E., Naveja, J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. UNAM. Educación Química No. 26, pp. 180-186.
- Medina, J. (2013). Advances in computational approaches for drug discovery based on natural products. *Revista latinoamericana de química*, 41(2), 95-110.
- Mejía, S. (2021). *Química computacional: es posible conseguir resultados desde casa*. Recuperado de <https://www.javeriana.edu.co/pesquisa/quimica-computacional-es-posible-conseguir-resultados-desde-casa/>.
- Mukhopadhyay, S., Shim, J., Assi, A., Norford, D., y Howlett, A. (2002). CB1 cannabinoid receptor-G protein association: a possible mechanism for differential signaling. *Chemistry and physics of lipids*, 121(1-2), 91-109.
- Munro, S., Thomas, K. y Abu-Shaar, M. (1993) *Nature* 365, 61–65.
- Nadal, X., Del Río, C., Casano, S., Palomares, B., Ferreiro, C., Navarrete, C., ... y Muñoz, E. (2017). Tetrahydrocannabinolic acid is a potent PPAR γ agonist with neuroprotective activity. *British journal of pharmacology*, 174(23), 4263-4276.
- Nelson, K., Bisson, J., Singh, G., Graham, J., Chen, S., Friesen, J., Dahlin, J., Niemitz, M., Walters, M. y Pauli, G. (2020). The essential medicinal chemistry of cannabidiol (CBD). *Journal of medicinal chemistry*, 63(21), 12137-12155.
- Obeso, J., Rodríguez, M., Chana, P., Lera, G., Rodríguez, M. y Olanow, C. (2000). The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology*, 55(11 Suppl 4), S13-20.

- Oller, J. (2019). Funciones de Fukui en sistemas biológicos usando simulaciones de dinámica molecular.
- Orozco, J. (2016). Estrategias Didácticas y aprendizaje de las Ciencias Sociales. *Revista Científica de FAREM-Estelí*, (17), 65-80.
- Osorio, J., y Tangarife, H. (2009). Cannabis, a therapeutic option. *Biosalud*, 8(1), 166-177.
- Palomo, C. (2017). Análisis del sistema endocannabinoide en la enfermedad de Parkinson: hacia un tratamiento polivalente.
- Pazos, M. y Grandes, P. (2017). *Cannabinoides y sistema endocannabinoide*. Recuperado de <https://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/EFECTOS-TERAP%C3%89UTICOS-DE-LOS-CANNABINOIDES.pdf>
- Pflüger, P. (2021). *Evaluación del mecanismo de acción y el perfil neuroprotector de la gamma-decanolactona en epilepsia y Parkinson*. Recuperado de: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/229830/001131562.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Pineda, J., Resendis, A., Rojas, C. y Sifuentes, L. (s.f.). *Teoría de funcionales de la densidad*. Recuperado de http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/DensityFunctionalTheory_21556.pdf
- Puma, W. y Alvarado, J. (2019). *Reactividad química del THC, CBD, THCA y CBDA: Un estudio quimioinformático basado en el uso de software libre y supercomputación*. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/339376050_Reactividad_quimica_del_THC_CBD_THCA_y_CBDA_Un_estudio_quimioinformatico_basado_en_el_uso_de_software_libre_y_supercomputacion.
- Ramis, R. (2021). *On the structural and conformational effects of glycation and metal binding on the intrinsically disordered protein α -synuclein*. Recuperado de: <https://diari.uib.es/Recerca/Art-i-Humanitats/Arxiu/Simulacionescomputacionales-en-la-lucha-contra-el>.cid655475.

- Ramos, J. y Fernández, J. (2000). Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Monografía cannabis*, 41.
- Ruiz, R., Calvo, L., Incháustegui, J. y Pumachagua, R. (2013). Evaluación teórica de la reactividad química en especies indólicos 5-sustituido. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 79(2), 107-115.
- Russo, E., y Guy, G. (2006). A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical hypotheses*, 66(2), 234-246.
- Russo, E. y Marcu, J. (2017) Chapter Three—Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Advances in Pharmacology; Kendall, D., Alexander, SPH, Eds*, 67-134.
- Sánchez, M., Arvizu, J., Cartas, R., Martínez, M., Cabrera, L., y Martínez, G. (2011). Descripción teórica de complejos amoniacales de Ni (II) por la teoría del funcional de la densidad. *Revista Cubana de Química*, 23(1), 68-75.
- Sarker, M., Kumer, A., Islam, M., y Paul, S. (2019). A computational study of thermophysical, HOMO, LUMO, vibrational spectrum and UV-visible spectrum of cannabicyclol (CBL), and cannabigerol (CBG) using DFT. *Asian Journal of Nanosciences and Materials*, 2(4), 439-447.
- Sebastiá, S., Sanchis, G., García, M., Cortell, J., Giménez, J., Molina, N., ... y Tortosa, J. (2021). La enfermedad de Parkinson. Efectos de un aprendizaje basado en la realidad sobre el rendimiento académico de estudiantes universitarios.
- Semire, B., Mutiu, O., y Oyebamiji, A. (2017). DFT and AB INITIO Methods on NMR, IR and Reactivity Indices of Indol-3-Carboxylate and Indazole-3-Carboxylate Derivatives of Cannabinoids: Comparative Study.
- Suárez, D. (2012). Objetivos y características de la química computacional y su aplicación al estudio de los materiales de carbono.

- Suero, C., Martín, L., y Holgado, M. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 56(2), 77-87.
- Stone, N., Murphy, A., England, T., y O'Sullivan, S. (2020). A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. *British Journal of Pharmacology*, 177(19), 4330-4352.
- Toala, J., Loor, C., y Pozo, M. (s.f.). *Estrategias pedagógicas en el desarrollo cognitivo*. Recuperado de <https://www.pedagogia.edu.ec/public/docs/b077105071416b813c40f447f49dd5b7.pdf>
- Thomas, B., y Beal, M. (2007). Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2007; 16: R183 – R194.
- Tshipis, A. (2014). RETRACTED: DFT flavor of coordination chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, 272, 1-29.
- Vaccarini, C. (2020). *Determinación de cannabinoides en distintas estructuras de la planta de Cannabis sativa sp. y derivados de la misma mediante HPLC/UV-DAD* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata).
- Vacek, J., Vostalova, J., Papouskova, B., Skarupova, D., Kos, M., Kabelac, M., y Storch, J. (2021). Antioxidant function of phytocannabinoids: Molecular basis of their stability and cytoprotective properties under UV-irradiation. *Free Radical Biology and Medicine*, 164, 258-270.
- Valles, A., Rosales, L., Serrato, L. y Cepeda, L. (2014). Métodos y usos de la química computacional. *Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila*, 6 (11), 16-21.
- Villalobos, E. (2015). Uso del Blog educativo en procesos de aprendizaje de Educación Ambiental. *Revista de Investigación*, 39(85), 115-137.
- Wargent, E., Zaibi, M., Silvestri, C., Hislop, D., Stocker, C., Stott, C., Guy, G, Duncan, M., Di Marzo, V., y Cawthorne, M. (2013). The cannabinoid Δ 9-tetrahydrocannabivarin (THCV) ameliorates insulin sensitivity in two mouse models of obesity. *Nutrition y diabetes*, 3(5), e68-e68.

11. ANEXOS

ANEXO 1.

Tabla 1

Paralelo del rastreo bibliográfico.

Título	Método / base de cálculo	Autores	Enlace
Reactividad química del THC, CBD, THCA y CBDA.	DFT / BP/def2-TZVP	Puma y Alvarado (2019)	https://cutt.ly/XJ39xVV
Estudio teórico de endocannabinoides análogos a anandamida	AB-Initio - DFT / 3-21G	García, Benavides, y Mayorga (2012)	https://cutt.ly/FJ39UMw
Estudio computacional del sistema endocannabinoide	DFT / 6-311G **	Acevedo, D. (2017)	https://cutt.ly/8J33yM0
Avaliação do mecanismo de ação e do perfil neuroprotetor da gama-decanolactona em epilepsia e parkinson	DFT / 6-31G * / funcional B3LYP	Pflüger, P. (2021)	https://cutt.ly/4J34q0i
Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB1	DFT / 6-31G** y el funcional B3LYP	Hua et al. (2016)	https://cutt.ly/YJ34Wfb
Identification and characterization of phytocannabinoids as novel dual PPAR α / γ agonists by a computational and in vitro experimental approach	HF / STO-3G 7 y 6-31G*	D'Aniello et al. (2019)	https://cutt.ly/9J3457w
Computational systems pharmacology analysis of cannabidiol: a combination of chemogenomics-knowledgebase network analysis and integrated in silico modeling and simulation	HF / 6-31G*	Bian et al. (2019)	https://cutt.ly/rJ37vxu
Antioxidant function of phytocannabinoids: Molecular	DFT / 6-311**G (d, p)	Vacek et al. (2021)	https://cutt.ly/vJ3709v

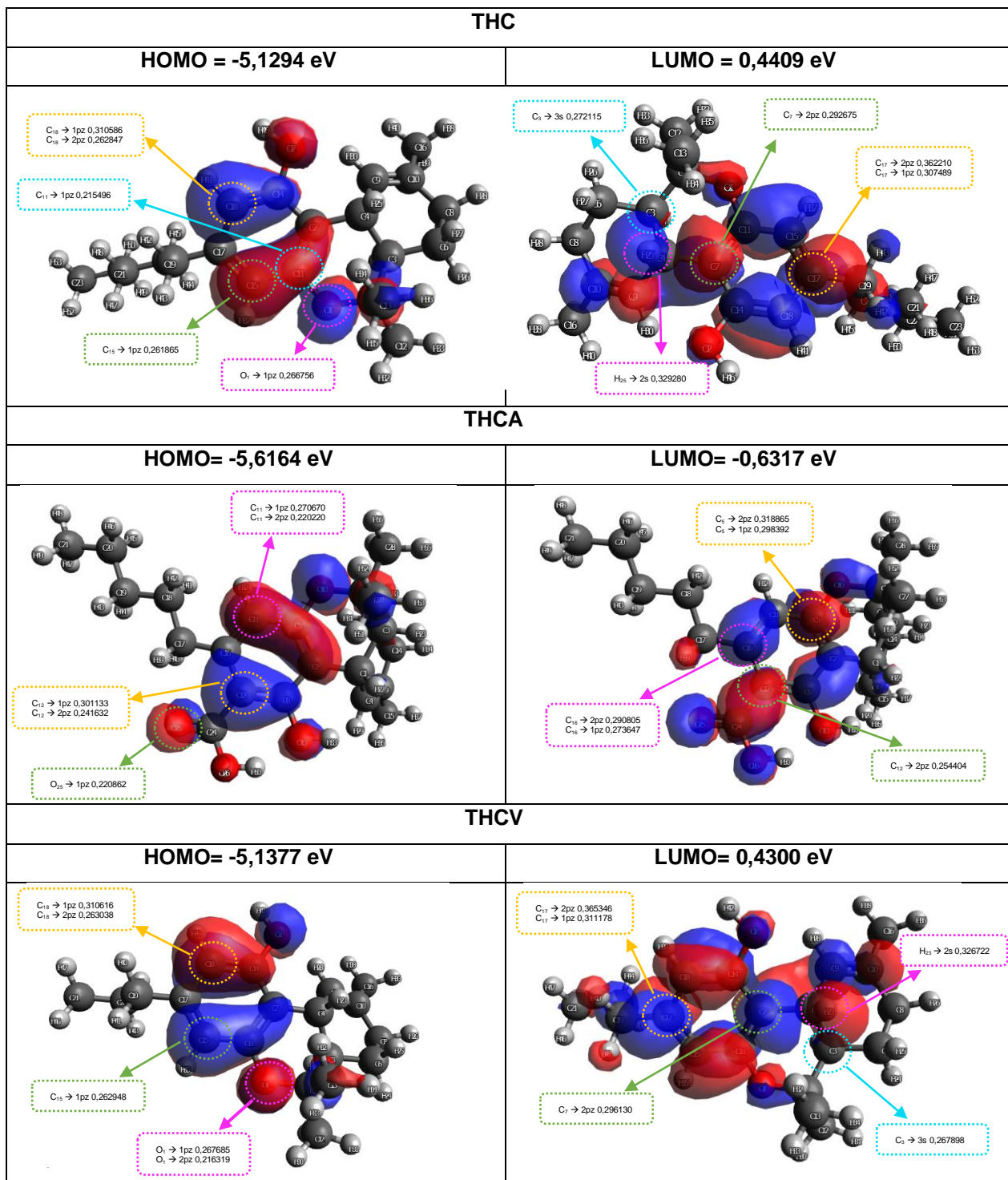
basis of their stability and cytoprotective properties under UV-irradiation			
Identification and characterization of cannabimovone, a cannabinoid from cannabis sativa, as a novel PPAR γ agonist via a combined computational and functional study	HF / 6-31G* / STO-3G	Iannotti et al. (2020)	https://cutt.ly/uJ35opc
In Silico Identification and Experimental Validation of (-)-Muqubilin A, a Marine Norterpene Peroxide, as PPAR α / γ -RXR α Agonist and RAR α Positive Allosteric Modulator	HF / 6-31G* / STO-3G	D'Aniello et al. (2019)	https://cutt.ly/CJ36pYk
Understanding the conformational, electronic and vibrational properties of Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD). Pharmacophoric similarities and differences	DFT / 6-31* G (d, p) / B3LYP-D3BJ	Baranović, G. (2021)	https://cutt.ly/oJ36E8J
Understanding the Molecular Aspects of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol as Antioxidants	DFT / 6-311**G (d, p) / B3LYP	Borges et al. (2013)	https://cutt.ly/JJ36Mw6
Thermal Isomerization of Cannabinoid Analogues	DFT / 6-31G* / B3LYP	Garcia, Borchardt, Chang y Marsella (2009)	https://cutt.ly/wJ3679M
A computational study of thermophysical, HOMO, LUMO, vibrational spectrum and UV-visible spectrum of cannabicyclol (CBL), and cannabigerol (CBG) using DFT	DFT / 6-31G* / B3LYP	Sarker, Kumer, Islam y Paul (2019)	https://cutt.ly/9J8qjVF

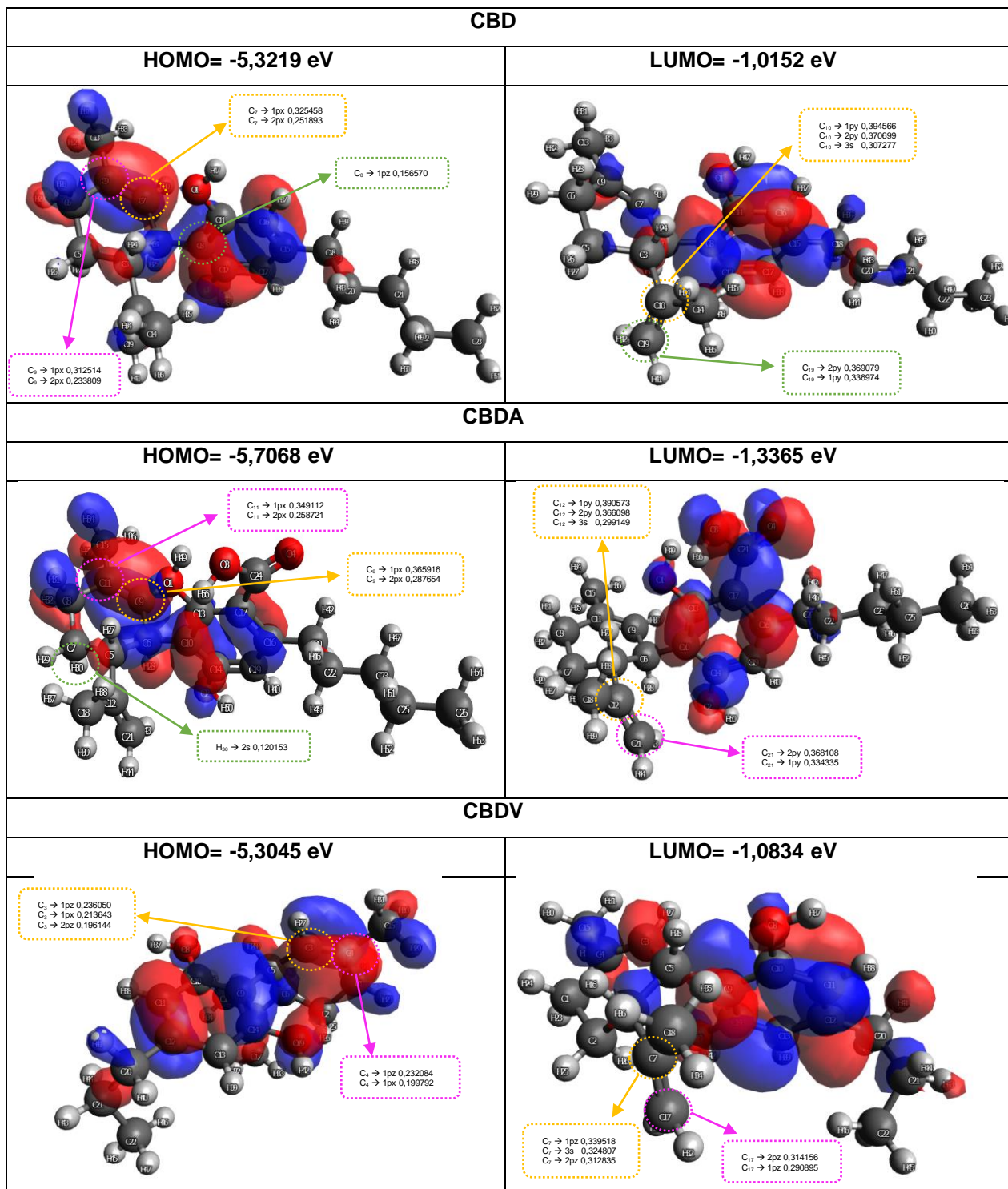
Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 2.

Tabla 2

Ilustración de los orbitales de frontera HOMO -LUMO.





Fuente: Elaboración propia.