

International Journal of Exact Sciences

Acceptance date: 19/08/2025
Submission date: XX/XX/2025

INTRODUCTION TO THE STUDY OF POTENTIAL ENERGY SURFACES IN MOLECULES FROM THE CONTEXT OF DISCRETE MATHEMATICS: A CONCEPTUAL GUIDE FOR SCIENCE AND ENGINEERING STUDENTS

Dairo Hernández-Páez

Licenciado en Matemáticas y Física, Magíster en Ciencias Física y candidato a Doctor en Ingeniería Matemática. Docente de planta Universidad de La Guajira, Facultad de Ingeniería Sistema

Ingeniero Industrial, Magíster en Ciencias Física y candidato a Doctor en Ciencias Física. Docente de planta Universidad de La Guajira, Facultad de Ingeniería Facultad de Ingeniería, Universidad de La Guajira, Colombia

<https://orcid.org/0000-0002-2176-5307>

David Fernández-Bueno

Ingeniero Industrial, Magíster en Estadística. Docente de planta Universidad de La Guajira, Facultad de Ingeniería Facultad de Ingeniería, Universidad de La Guajira, Colombia

<https://orcid.org/0000-0002-7844-6913>

Rafael Vega-Brito

Ingeniero Industrial, Magíster en Ingeniería de Procesos. Docente de planta Universidad de La Guajira, Facultad de Ingeniería Facultad de Ingeniería, Universidad de La Guajira, Colombia



All content in this magazine is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

Julio Deluque-Gómez

Facultad de Ingeniería, Universidad de La Guajira, Colombia

Adanud Meza Valle

Facultad de Ingeniería, Universidad de La Guajira, Colombia

Resumen: El estudio teórico y experimental

de las moléculas converge frecuentemente en dos conceptos fundamentales: la función del espacio conformacional y la superficie de energía potencial (PES, por sus siglas en inglés). Estas funciones matemáticas son clave para comprender el comportamiento estructural y energético de los sistemas moleculares. Este artículo ofrece una guía pedagógica sobre estos conceptos, destacando su relevancia conceptual y el papel de su formulación matemática en el análisis químico. Se explora cómo herramientas de la matemática discreta moderna, como la teoría de Morse discreta y la homología persistente, permiten modelar y analizar topológicamente estos paisajes energéticos. Se pone énfasis en explicaciones intuitivas, ejemplos ilustrativos y en los desafíos asociados a la aplicación de estos métodos en sistemas moleculares reales. Finalmente, se plantean preguntas abiertas y se presentan perspectivas futuras para el estudio de estos modelos desde un enfoque interdisciplinario.

Palabras clave: Superficie de energía potencial, función del espacio conformacional, modelado matemático, homología persistente, teoría de Morse discreta.

INTRODUCCIÓN

El estudio teórico de las moléculas ya sea desde la **química cuántica** o la **mecánica molecular**, ha permitido obtener información valiosa sobre sus propiedades termodinámicas, ópticas, geométricas, espectroscópicas y reactivas, entre otras [1–6]. La relevancia de estas propiedades depende del contexto y del campo de aplicación en el que se estudien [7–13].

Dentro de este marco molecular, existe un tipo especial de moléculas llamado **isómeros conformacionales** o **confórmeros**, que constituye el foco principal de este trabajo [14–20]. Los confórmeros son estructuras moleculares

que pueden transformarse entre sí mediante rotaciones alrededor de enlaces simples. El conjunto de todas las posibles conformaciones define lo que se conoce como el **espacio conformacional** de la molécula.

Desde el punto de vista matemático, este espacio se modela como una **variedad** que habita en R^{3N} , donde N es el número de átomos de la molécula. Si a cada confórmero se le asocia un valor de energía potencial, se define una función conocida como **función de energía potencial o paisaje energético**, que se representa en R^{3N+1} [21].

Uno de los desafíos fundamentales ha sido el desarrollo de métodos eficientes para generar conjuntos representativos de confórmeros que permitan describir el espacio conformacional, tanto desde enfoques teóricos como experimentales [22–24]. Actualmente, diversas herramientas computacionales permiten generar muestras de confórmeros que se pueden representar como **nubes de puntos** en R^3 [25–34]. Estas nubes de puntos constituyen aproximaciones empíricas de la función del espacio conformacional [28].

Este avance ha abierto la posibilidad de aplicar técnicas de **análisis topológico de datos (TDA)**. En particular, la **homología persistente** permite reconstruir la forma global del espacio conformacional, mientras que la **teoría de Morse discreta** proporciona una forma estructurada de identificar y clasificar los **puntos críticos** de la superficie de energía potencial [21].

Otra manera de representar estas funciones es mediante los **grados de libertad internos** de la molécula, como los ángulos diedros. Esta parametrización permite describir las conformaciones con un número reducido de variables. Al asociar a cada conjunto de ángulos su energía potencial, se obtiene la **superficie de energía potencial (PES)**. En el caso de moléculas con uno o dos grados de libertad, esta superficie puede ser visualizada y analizada directamente [14, 15, 18].

Como ejemplo, se presentan dos casos: la **molécula de butano**, con un grado de libertad, y la **molécula de pentano**, con dos (véanse las Figuras 1 y 2).

Como se discutirá más adelante, el **análisis topológico** de la PES permite identificar no solo los tipos y la cantidad de **puntos críticos** (mínimos, máximos y puntos silla), sino también cómo están conectados entre sí. Esta estructura puede representarse mediante un **grafo** asociado a la función, el cual es una herramienta fundamental para estudiar las transformaciones conformacionales. En este contexto, se pueden identificar los llamados **caminos de mínima energía**, que conectan mínimos conformacionales o que enlazan mínimos con estados de transición [21].

La búsqueda de estos caminos es un tema central en química cuántica, y ha dado lugar al desarrollo de diversos métodos computacionales, como el **método de banda elástica**, el **método de la cuerda** y otros basados en algoritmos de optimización [36–39]. Aunque estos métodos son ampliamente utilizados, suelen estar enfocados en trayectorias locales y no proporcionan una visión global de la superficie de energía potencial.

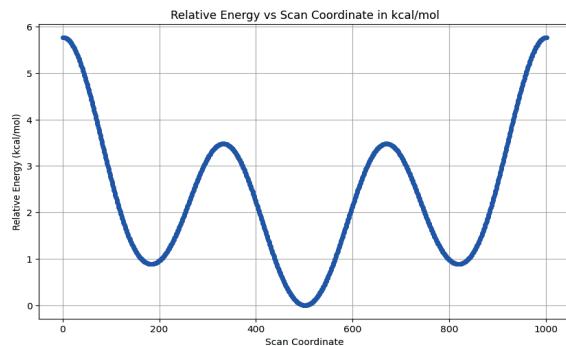


Figura 1. Gráfica de energía relativa frente al ángulo diedro para la molécula de butano, obtenida mediante la rotación alrededor del enlace simple entre los carbonos centrales. Se generaron 1000 conformaciones con incrementos de 0.12 grados, utilizando el nivel de teoría B3LYP/cc-pVDZ. Esta figura representa la **superficie de energía potencial (PES)** de una molécula con un grado de libertad, donde pueden identificarse mínimos locales y estados de transición.

En este contexto, el presente artículo revisa el marco matemático para el estudio topológico de la función del espacio conformacional y la superficie de energía potencial de las moléculas. Se enfatiza el uso de la **homología persistente** y la **teoría de Morse discreta**, sus aplicaciones en distintos campos, así como los desafíos actuales y las posibles líneas de investigación futura [40–46].

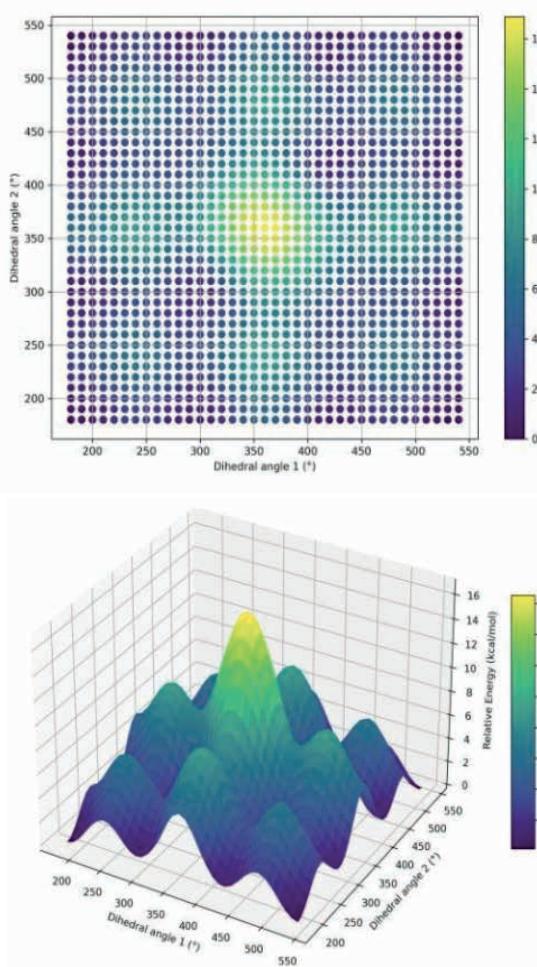


Figura 2: Superficie de energía relativa de la molécula de pentano en función de dos ángulos diedros. Se construyó una cuadricula de 36×36 conformaciones con pasos de 10 grados, empleando el nivel de teoría B3LYP/6-311G. Esta figura ofrece una representación bidimensional de la PES de una molécula con dos grados de libertad, permitiendo visualizar valles energéticos, crestas y puntos silla.

MARCO MATEMÁTICO

Como se mencionó anteriormente, las moléculas estudiadas en este trabajo son **confórmberos**: estructuras moleculares que pueden transformarse entre sí mediante **rotaciones alrededor de un enlace simple**. Esta rotación involucra cuatro átomos consecutivos y da lugar a un **ángulo diedro**, definido por la intersección de dos planos atómicos. Las Figuras 3 y 4 ilustran este concepto usando la molécula de butano como ejemplo.

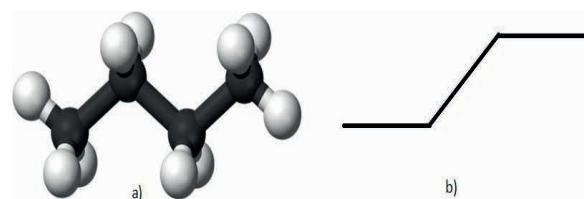


Figura 3: Representación de un ángulo diedro en la molécula de butano: (a) estructura molecular completa, y (b) modelo simplificado mostrando la rotación diedra.

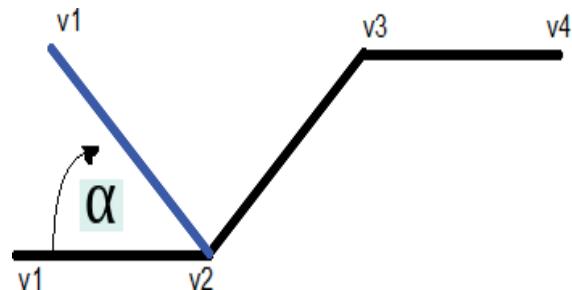


Figura 4: Ilustración del movimiento diedro: V1 a V4 representan átomos de carbono; el segmento azul (V1, V2) rota alrededor del eje definido por V2 y V3.

Es importante destacar que **solo los enlaces simples permiten rotación libre**, y cada confórmero se trata como una **estructura geométrica rígida** en el espacio.

Para describir las moléculas desde el punto de vista matemático, se modela cada **átomo como un punto en \mathbb{R}^3** . Así, una molécula con N átomos puede representarse como un punto en \mathbb{R}^{3N} , donde cada conjunto de tres coordenadas define la posición tridimensional de un átomo. El conjunto de todas las posibles

conformaciones forma un subconjunto de \mathbb{R}^{3N} , conocido como el **espacio conformacional** de la molécula.

Este espacio puede formalizarse mediante un **grafo molecular**, definido por:

$M = (V, E, c_v, L, \Theta)$ Donde:

- V : conjunto de **vértices** (átomos),
- E : conjunto de **aristas** (enlaces químicos),
- c_v : función que asigna el **número atómico** a cada vértice,
- L : **longitudes de enlace** entre átomos conectados,
- Θ : **ángulos** entre enlaces adyacentes.

Cada disposición geométrica de los átomos que respete esta estructura se llama **confórmero**, y se representa como una función $\phi: V \rightarrow \mathbb{R}^3$ que asigna una posición a cada átomo.

El conjunto de todas estas configuraciones válidas forma el **espacio conformacional** C_M .

Para estudiar la **energía** asociada a cada confórmero, se define la función: $E: C_M \rightarrow \mathbb{R}$. Esta es la **función de energía potencial**, y su gráfica define la **superficie de energía potencial (PES)**: $G_E = \{(x, E(x)) \mid x \in C_M\}$.

En la práctica, los métodos computacionales generan **muestras finitas** de confórmeros, que se representan como una **nube de puntos** en \mathbb{R}^{3N} , cada uno con su valor energético correspondiente.

Para **comparar dos confórmeros**, se emplea el **desvío cuadrático medio (RMSD)**, que mide la diferencia promedio entre las posiciones atómicas. Con esta métrica, la nube de puntos se convierte en un objeto geométrico cuyas **propiedades topológicas** (como componentes conexas, ciclos o cavidades) pueden estudiarse mediante **homología persistente**. Estas propiedades permiten entender aspectos clave de la **dinámica molecular**, la **flexibilidad estructural** y las **rutas de reacción**.

HOMOLOGÍA PERSISTENTE

La **homología persistente** es una herramienta matemática que permite **detectar, cuantificar y visualizar características topológicas** de un conjunto de datos a diferentes escalas. Su principal fortaleza está en identificar qué estructuras—como **componentes conexas, ciclos o cavidades**—**persisten** al variar un parámetro de proximidad [41–44].

En el caso de las moléculas, esta técnica se aplica a una muestra de confórmeros representada como una **nube de puntos** en \mathbb{R}^{3N} . Para estudiar su topología, se construye una estructura geométrica llamada **complejo simplicial**, en la que se conectan los puntos cercanos formando objetos de mayor dimensión: **aristas (1-simplices)**, **triángulos (2-simplices)** y **tetraedros (3-simplices)**. La Figura 5 muestra ejemplos de estos objetos.

Figura 5: Ejemplos de complejos simpliciales: vértices (0-simplices), aristas (1-simplices), triángulos (2-simplices) y tetraedros (3-simplices).

El procedimiento básico consta de dos ideas clave:

1. **Cubiertas con bolas abiertas:** Para un radio ϵ , se dibujan bolas centradas en cada punto de la nube. La unión de estas bolas, $U_\epsilon = \bigcup_{x_i \in \mathcal{X}} B(x_i, \epsilon)$, aproxima el espacio subyacente.
2. **Construcción del complejo de nervios:** Se forma el **nervio** de esta cubierta, un complejo simplicial cuyos simplices representan subconjuntos de bolas con intersección no vacía. Este nervio codifica la estructura topológica de U_ϵ .

Este proceso se repite para diferentes valores crecientes de ϵ , generando una secuencia filtrada de complejos. A medida que ϵ crece, las características topológicas **nacen y mueren**, y este proceso queda registrado en un **diagrama de persistencia**.

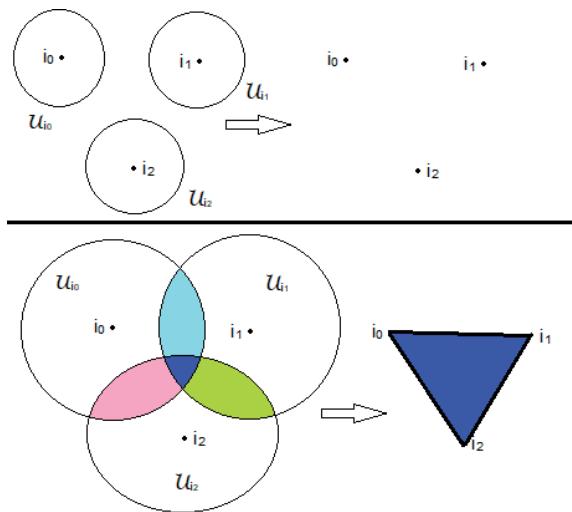


Figura 6: Construcción del nervio: las bolas centradas en i_0 , i_1 e i_2 se intersectan en pares (aristas), y todas juntas forman un triángulo (2-símplice).

Así, se transforma una nube de puntos en un **objeto topológico**. Analizando la **homología persistente**, se pueden inferir **propiedades globales** del espacio que originó los datos. En el contexto molecular, esto permite caracterizar la **forma y conectividad** del espacio conformacional **sin necesidad de reconstruirlo explícitamente**.

En resumen, aplicar homología persistente a una muestra de confórmeros en R^{3N} permite extraer información robusta sobre la **función del espacio conformacional**.

No obstante, para estudiar la **estructura topológica de la función de energía potencial (PES)**, introducimos otra herramienta poderosa: la **teoría de Morse discreta**.

Esta teoría fue desarrollada por **Robin Forman** en 1998 [45] y es una **versión combinatoria** de la teoría clásica de Morse. Permite analizar funciones sobre **estructuras discretas**, como complejos simpliciales, en lugar de funciones suaves. La teoría de Morse discreta da lugar a algoritmos eficientes con aplicaciones en **análisis topológico de datos, sistemas dinámicos y topología computacional** [46, 47].

En lugar de derivadas, esta teoría trabaja con **funciones definidas sobre los simplices**, conservando el principio central de identificar **puntos críticos** (o simplices críticos). Estos puntos revelan propiedades fundamentales de la topología del espacio analizado.

A continuación, se introducen los conceptos básicos y las definiciones esenciales de esta teoría.

TEORÍA DE MORSE DISCRETA

La **teoría de Morse discreta** es una herramienta matemática que permite estudiar la **topología** de un espacio mediante funciones definidas no en superficies suaves, sino en estructuras **discretas** como los **complejos simpliciales**. Esta teoría permite identificar **características críticas** (mínimos, máximos y puntos silla) dentro de un paisaje de energía potencial discreto.

DEFINICIONES CLAVE

Complejo simplicial: Un *complejo simplicial* es una estructura geométrica compuesta por vértices, aristas, triángulos y sus versiones en dimensiones superiores. Se utiliza para aproximar espacios complejos mediante bloques básicos.

Definición 1 (Función débilmente creciente): Sea K un complejo simplicial. Una función $f: K \rightarrow R$ es **débilmente creciente** si:

$$f(\sigma) \leq f(\tau) \text{ para todo } \sigma \subseteq \tau$$

Esto garantiza que los simplices de mayor dimensión no tengan un valor menor que sus caras.

Definición 2 (Función básica de Morse discreta): Una función $f: K \rightarrow R$ se llama **función básica de Morse discreta** si:

- Es débilmente creciente,
- Cada valor numérico se asigna a lo sumo a dos simplices,

- Si dos simplices comparten el mismo valor, uno debe ser cara del otro.

Definición 3 (Simplices críticos y regulares): Sea f una función básica de Morse discreta. Un **simplex** $\sigma\backslash\sigma\sigma\sigma$ es:

- **Crítico**, si f es inyectiva (no hay duplicados) cerca de σ ,
- **Regular**, en caso contrario.

Definición 4 (Función de Morse discreta general): Una función $f:K\rightarrow R$ es una **función de Morse discreta** si para cada simplex $\sigma\in K$ de dimensión p :

1. A lo sumo una de sus caras de dimensión $p-1$ cumple: $f(\tau)\geq f(\sigma)$
2. A lo sumo uno de sus co-simplices de dimensión $p+1$ cumple: $f(\tau)\leq f(\sigma)$

Definición 5 (Simplex crítico): Un simplex $\sigma\backslash\sigma\sigma\sigma$ es **crítico** si:

1. Ninguna cara de menor dimensión cumple $f(\tau)\geq f(\sigma)$,
2. Ningún co-simplex de mayor dimensión cumple $f(\tau)\leq f(\sigma)$.

Los simplices que no son críticos se llaman **regulares**.

Definición 6 (Equivalencia de funciones): Dos funciones de Morse discretas f y g son **equivalentes** si preservan el mismo orden entre todos los pares de simplices anidados:

$$\sigma\subset\tau\Rightarrow f(\sigma) < f(\tau) \Leftrightarrow g(\sigma) < g(\tau)$$

IMPLEMENTACIÓN PRÁCTICA

Para aplicar la teoría de Morse discreta al análisis del paisaje energético molecular:

- **Entrada:** Coordenadas 3D de los átomos de cada confórmero (en R^{3N}) junto con su **valor de energía potencial**.
- **Paso 1:** Construir un **complejo simplicial** sobre la nube de puntos (por ejemplo, Vietoris–Rips o Delaunay).

- **Paso 2:** Asignar a cada simplex el **valor de energía potencial** usando una función de Morse discreta.
- **Paso 3:** Identificar los **simplices críticos** y estudiar su estructura para analizar la **topología del paisaje energético**.

Esta estrategia permite describir cómo se organizan los **mínimos energéticos**, los **estados de transición** y otras características clave en el espacio conformacional.

APLICACIONES

La **forma tridimensional** de una molécula es fundamental para comprender su **función**, **reactividad** y **propiedades fisicoquímicas**. Aunque muchos estudios se enfocan en las **conformaciones más estables**, esta visión resulta limitada. Para entender realmente cómo se comporta una molécula durante un proceso de **reacción química**, es necesario analizar la **función del espacio conformacional completo**, es decir, todas las geometrías posibles que puede adoptar y su relación con la energía.

Este enfoque integral ha pasado de aplicarse solo a **moléculas pequeñas** a ser usado también en **sistemas biomoleculares complejos** [48,49]. En estos sistemas, el **paisaje conformacional** contiene información valiosa sobre el comportamiento estructural y dinámico. Un claro ejemplo lo encontramos en la **industria farmacéutica**, donde el estudio de múltiples confórmeros permite el **diseño racional de fármacos** [9–13]. Generar diversas conformaciones ayuda a optimizar propiedades como la **afinidad de unión**, la **estabilidad** y el **comportamiento bioquímico**.

Otra aplicación destacada es el **estudio del plegamiento de proteínas**, un proceso que implica cambios profundos en la conformación de las biomoléculas. Comprenderlo requiere explorar su espacio conformacional. Un caso notable es el trabajo de **Tong Wang y colaboradores**, quienes generaron más de **10.000 confórmeros** de una proteína modelo

para representar su espacio conformacional, demostrando así el poder de esta aproximación en la **biología estructural** [55].

Asimismo, el análisis de los **efectos de sustituyentes** en compuestos químicos es una aplicación relevante. Este tipo de estudios permite comprender cómo la presencia de diferentes **grupos funcionales** altera la **geometría** y el **paisaje energético** de la molécula [56–61]. Tales análisis son clave en el **diseño molecular** y en la **ingeniería de compuestos con propiedades específicas**.

Muchos de estos estudios se apoyan en **repositorios públicos** que ofrecen bases de datos de confórmeros para un gran número de moléculas pequeñas, biomoléculas y proteínas [62–64]. Estos datos pueden ser el punto de partida para aplicar herramientas de **análisis topológico** como la **homología persistente** o la **teoría de Morse discreta**. A partir de una nube de puntos en R^3 que representa los confórmeros, es posible reconstruir la **función del espacio conformacional**. Y si también se cuenta con los **valores de energía potencial**, se puede estudiar la **topología de la superficie de energía potencial (PES)**.

Un ejemplo metodológico concreto lo constituye el trabajo de **Ingri Membrillo Solís y colaboradores**, quienes aplicaron estas herramientas para analizar diversas **moléculas pequeñas y dipéptidos** [21]. Este estudio demuestra el potencial del enfoque topológico en el análisis estructural de sistemas moleculares.

DESAFIOS

El estudio teórico y computacional del **espacio conformacional** y la **superficie de energía potencial (PES)** de moléculas presenta diversos retos, especialmente al trabajar con **sistemas complejos**, como las **biomoléculas**. A continuación revisaremos algunas:

Alto costo computacional en el estudio de sistemas con un gran número de átomos:

Uno de los principales desafíos es el **crecimiento exponencial** de los recursos computacionales necesarios a medida que aumenta el número de átomos. Por ello, muchos investigadores se ven limitados a estudiar moléculas pequeñas o medianas, restringiendo así el alcance de sus análisis.

Para sortear este obstáculo, se recurre frecuentemente a las **simulaciones de dinámica molecular (MD)**, que ofrecen una **menor precisión** pero un **costo computacional más bajo**. Estas simulaciones emplean **campos de fuerza clásicos**, donde los átomos se modelan como esferas rígidas y las interacciones se representan mediante funciones armónicas o periódicas. Las interacciones no enlazadas se modelan con fórmulas empíricas, como los potenciales de Coulomb y de van der Waals. Sin embargo, estos modelos son **simplificaciones** que no capturan adecuadamente la complejidad de la física real [66–69].

Limitaciones de los métodos cuánticos: La **mecánica cuántica (QM)** permite una descripción más precisa del comportamiento molecular, ya que considera el **movimiento electrónico**. Métodos como **Hartree-Fock (HF)** y la **teoría del funcional de la densidad (DFT)** son ampliamente utilizados en moléculas pequeñas [70–73]. Sin embargo, su aplicación directa a biomoléculas resulta inviable debido a su **alto costo computacional**.

No obstante, tanto QM como MD permiten generar **muestras de confórmeros** que se representan como **nubes de puntos** en R^{3N} , lo cual sirve como base para el análisis topológico [29].

Dificultades topológicas en espacios de alta dimensión: Gracias al desarrollo de herramientas especializadas, hoy en día es posible aplicar **homología persistente** para estudiar la **estructura topológica del espacio conformacional** en espacios de alta dimensión [74]. Sin embargo, el análisis topológico de la **su-**

superficie de energía potencial (PES) en estos espacios sigue siendo un **reto abierto**.

La teoría de Morse discreta como solución: La teoría de Morse discreta representa una alternativa prometedora para estudiar funciones de energía potencial definidas sobre muestras discretas en R^{3N} [45–47]. Esta teoría permite identificar **puntos críticos** y analizar su estructura mediante **algoritmos diseñados para datos discretos**, algunos de los cuales ya están disponibles [47].

Además, cuando la molécula tiene pocos grados de libertad, se puede usar **reducción de dimensionalidad** para proyectar la función en R^3 , facilitando su **visualización** [35].

Hacia una comprensión topológica profunda: En moléculas complejas como las proteínas, la mayoría de las características topológicas residen en **dimensiones muy altas**, lo que dificulta su análisis visual. No obstante, con una buena muestra de confórmeros y herramientas matemáticas adecuadas, es posible extraer la **estructura topológica** tanto del espacio conformacional como de la PES.

Con esta información, es posible construir el **complejo de Morse–Smale**, una estructura que identifica y conecta los **puntos críticos** (mínimos, máximos, puntos silla) del paisaje energético [75,76].

Comparación entre representaciones: Un paso importante sería realizar estudios comparativos entre dos representaciones de la PES:

- (1) Confórmeros descritos por sus **ángulos diedros y valores energéticos**.
- (2) Confórmeros modelados con herramientas **matemáticas discretas**.

Este análisis ayudaría a comprender cómo influyen los modelos en la interpretación del paisaje energético.

Perspectivas futuras: Finalmente, se requiere continuar el desarrollo de modelos y herramientas para alcanzar una **comprensión matemática y computacional más completa** del espacio conformacional y la PES, especialmente en **sistemas moleculares complejos**.

CONCLUSIONES

El estudio de la **función del espacio conformacional** y de la **superficie de energía potencial (PES)** es esencial para lograr una **comprensión profunda** del comportamiento, las transformaciones y las interacciones de las moléculas. Estas funciones constituyen la base matemática para analizar la **dinámica molecular**, la **cinética de reacciones** y las **propiedades estructurales** que dependen de la forma y flexibilidad de las moléculas.

Este campo ha demostrado ser clave en múltiples aplicaciones, como el **diseño racional de fármacos**, el **estudio del plegamiento de proteínas** y el **análisis estructural de biomoléculas complejas**. Estas aplicaciones se benefician no solo del conocimiento geométrico y energético, sino también de la comprensión de la **estructura topológica** del espacio de conformaciones.

Gracias a los avances recientes en **herramientas computacionales**, **análisis topológico de datos** y al acceso a **bases de datos moleculares**, hoy es posible manejar grandes conjuntos de confórmeros moleculares. Herramientas como la **homología persistente** y la **teoría de Morse discreta** permiten identificar patrones globales, como **puntos críticos**, **conectividad** y **transiciones energéticas**, que no serían fácilmente visibles por otros métodos.

Sin embargo, persisten importantes **retos**. El análisis de espacios moleculares en alta dimensión aún exige una gran capacidad computacional, y muchos modelos actuales simplifican el comportamiento **cuántico** subyacente de átomos y electrones. Superar esta brecha entre la **mecánica cuántica** y el **modelado topológico** representa una dirección prometedora para investigaciones futuras.

El desarrollo de **algoritmos más eficientes**, junto con marcos teóricos **matemáticamente rigurosos**, será clave para ampliar nuestra capacidad de modelar y predecir el comportamiento de **sistemas moleculares complejos**.

Esto no solo enriquece la **química teórica**, sino que también aporta herramientas valiosas para resolver problemas prácticos en el ámbito del **descubrimiento de fármacos**, la **ciencia de materiales** y la **biofísica**.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Tchangnwa Nya, F., Ejuh, G. W., & Ndjaka, J. M. B. (2017). Theoretical study of optoelectronic and thermodynamic properties of molecule 4-[2-(2-N,N-dihydroxy amino thiophene)vinyl] benzanamine: Influence of hydroxyl position. *Materials Letters*, 202, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.05.064>
2. Khemalapure, S., Katti, V., Hiremath, C., Mahantesh, B., Hiremath, S., Armaković, S., & Armaković, S. (2019). Molecular structure, optoelectronic properties, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman and UV-Vis), H-BDE, NBO and drug likeness investigations on 7,8-benzocoumarin-4-acetic acid (7BAA). *Journal of Molecular Structure*, 1195, Article 128905. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.06.032>
3. Yang, Y.-J., Li, S.-X., Chen, D.-L., & Long, Z.-W. (2022). Theoretical investigation on optoelectronic and nonlinear optical properties of a novel chromophore. *ACS Omega*, 7(45), 41266–41274. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04941>
4. Ejuh, G. W., Ndjaka, J. M. B., & Tchangnwa Nya, F. (2020). Determination of the structural, electronic, optoelectronic and thermodynamic properties of the methylxanthine molecules theophylline and theobromine. *Optics and Quantum Electronics*, 52, Article 498. <https://doi.org/10.1007/s11082-020-02617-w>
5. Ejuh, G. W., Tchangnwa Nya, F., & Djongyang, N. (2018). Study of some properties of quinone derivatives from quantum chemical calculations. *Optics and Quantum Electronics*, 50, Article 336. <https://doi.org/10.1007/s11082-018-1603-0>
6. Noudem, P., Fouejio, D., Mveme, C. D. D., et al. (2023). Theoretical investigations of the electronic structure, spectroscopic (IR, Raman and UV-Vis), optoelectronic, thermodynamic and nonlinear optical properties of chromophores of 2-styryl-quinoline and 2-(3-nitrostyryl)quinoline. *Optics and Quantum Electronics*, 55, Article 1240. <https://doi.org/10.1007/s11082-023-05495-0>
7. Barman, B., & Banjare, M. (2024). A review on the study of physicochemical properties and application of surfactants. *Journal Name Pending*, [Preprint or article in press]. <https://doi.org/10.58532/V3BJCS6P2CH5>
8. Poole, C. F., & Atapattu, S. N. (2020). Determination of physicochemical properties of small molecules by reversed-phase liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1626, 461427. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461427>
9. Pirzada, A. S., Khan, H., Alam, W., Darwish, H. W., Elhenawy, A. A., Kuznetsov, A., & Daglia, M. (2024). Propiedades fisicoquímicas, estudios farmacocinéticos, enfoque DFT y actividad antioxidante de derivados de nitró y cloroindolinona. *Frontiers in Chemistry*, 12, 1360719. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1360719>
10. Liu, C., Le Blanc, J. Y., Schneider, B. B., Shields, J., Federico, J. J., Zhang, H., Stroh, J. G., Kauffman, G. W., Kung, D. W., Ieritano, C., Shepherdson, E., Verbuyst, M., Melo, L., Hasan, M., Naser, D., Janiszewski, J. S., Hopkins, W. S., & Campbell, J. L. (2017). Untargeted in vitro metabolomics for early toxicity prediction. *ACS Central Science*, 3(2), 101–109. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00297>
11. Ijardar, S. P., Singh, V., & Gardas, R. L. (2022). Revisión de las propiedades fisicoquímicas y aplicaciones de los disolventes eutéticos profundos. *Molecules*, 27(4), 1368. <https://doi.org/10.3390/molecules27041368>
12. Alemu, D., Getachew, E., & Mondal, A. (2023). Study on the physicochemical properties of chitosan and their applications in the biomedical sector. *International Journal of Polymer Science*, 2023, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2023/5025341>

13. Tong, W. Q. (2008). Molecular and physicochemical properties impacting oral absorption of drugs. In R. Krishna & L. Yu (Eds.), *Biopharmaceutics applications in drug development* (pp. 21–48). Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-72379-2_2
14. Kelly, R. (2011). A relationship between the conformation of cyclohexane derivatives and their physical properties. *Canadian Journal of Chemistry*, 35, 149–155. <https://doi.org/10.1139/v57-022>
15. Salam, A., & Deleuze, M. (2002). High-level theoretical study of the conformational equilibrium of n-pentane. *The Journal of Chemical Physics*, 116, 1296–1302. <https://doi.org/10.1063/1.1429243>
16. Carroll, F. A. (2020). Perspectives on structural isomerism. *Chemical Reviews*, 120(14), 7427–7481. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00129>
17. Canfield, P. J., Blake, I. M., Cai, Z. L., Luck, I. J., Krausz, E., Kobayashi, R., Reimers, J. R., & Crossley, M. J. (2018). A new fundamental type of conformational isomerism. *Nature Chemistry*, 10, 615–624. <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0054-3>
18. Nee, T. S., Parr, R. G., & Bartlett, R. J. (1976). Direct determination of the rotational barrier in ethane using perturbation theory. *The Journal of Chemical Physics*, 64(6), 2216–2225. <https://doi.org/10.1063/1.432448>
19. Phillips, S. T., Dodds, J. N., May, J. C., & McLean, J. A. (2019). Isomeric and conformational analysis of small drug and drug-like molecules by ion mobility-mass spectrometry (IM-MS). In G. M. Carlson & M. M. Burke (Eds.), *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1939, pp. 161–178). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9089-4_9
20. Marinova, V., Dodd, L., Lee, S. J., Wood, G. P. F., Marziano, I., & Salvalaglio, M. (2021). Identifying conformational isomers of organic molecules in solution via unsupervised clustering. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(5), 2263–2273. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01387>
21. Membrillo-Solis, I., Reyes, J., & García, M. (2019). Topology and geometry of molecular conformational spaces and energy landscapes. *arXiv Preprint*. <https://arxiv.org/abs/1901.01207>
22. Cole, J. C., Korb, O., McCabe, P., Read, M. G., & Taylor, R. (2018). Knowledge-based conformer generation using the Cambridge structural database. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 58(3), 615–629. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00697>
23. Bedoya, M., Adasme-Carreño, F., Peña-Martínez, P. A., Muñoz-Gutiérrez, C., Peña-Tejo, L., Márquez Montesinos, J. C. E., et al. (2024). Moltiverse: Molecular conformer generation using enhanced sampling methods. *ChemRxiv*. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-qs0pc-v2>
24. Zhu, Y., Hwang, J., Adams, K., Liu, Z., Nan, B., Stenfors, B., ... & Wang, W. (2023). Learning over molecular conformer ensembles: Datasets and benchmarks. *arXiv preprint arXiv:2310.00115*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2310.00115>
25. Guo, X., Fang, L., Xu, Y., Duan, W., Rinke, P., Todorović, M., & Chen, X. (2022). Learning accurate and transferable molecular conformer energies from quantum mechanics. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 18(7), 4574–4585. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.2c00290>
26. McNutt, A. T., Bisiriyu, F., Song, S., Vyas, A., Hutchison, G. R., & Koes, D. R. (2023). Open Force Field BespokeFit: Automating bespoke torsion parametrization at scale. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(21), 6598–6607. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01245>
27. Yonezawa, T., Esaki, T., & Ikeda, K. (2022). Benchmark of 3D conformer generation and molecular property calculation for medium-sized molecules. *Chem-Bio Informatics Journal*, 22, 38–45. <https://doi.org/10.1273/cbij.22.38>
28. Zhang, Z., Zhang, K., Liu, Z., Zhao, J., Wang, J., Dang, Y., & Hu, J. (2022). An optimization algorithm for conformer generation based on the bond contribution ranking. *Computational Biology and Chemistry*, 100, 107751. <https://doi.org/10.1016/j.compbiochem.2022.107751>

29. RDKit. (n.d.). *Open-source cheminformatics*. <https://www.rdkit.org>
30. Cole, J. C., Korb, O., McCabe, P., Read, M. G., & Taylor, R. (2018). Knowledge-based conformer generation using the Cambridge Structural Database. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 58(3), 615–629. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00697>
31. O’Boyle, N. M., & Hutchison, G. R. (2011). Confab—Systematic generation of diverse low-energy conformers. *Journal of Cheminformatics*, 3(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-8>
32. Miteva, M. A., Guyon, F., & Tufféry, P. (2010). Frog2: Efficient 3D conformation ensemble generator for small compounds. *Nucleic Acids Research*, 38(Suppl. 2), W622–W627. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq325>
33. Watts, K. S., Dalal, P., Tebben, A. J., Cheney, D. L., & Shelley, J. C. (2010). ConfGen: A conformational search method for efficient generation of bioactive conformers. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50(4), 534–546. <https://doi.org/10.1021/ci100015j>
34. Hawkins, P. C. D., Skillman, A. G., Warren, G. L., Ellingson, B. A., & Stahl, M. T. (2010). Conformer generation with OMEGA: Algorithm and validation using high quality structures. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50(4), 572–584. <https://doi.org/10.1021/ci100031x>
35. Chemical Computing Group. (2022). *Molecular Operating Environment (MOE)* [Software]. Montreal, QC, Canada. <https://www.chemcomp.com>
36. Laidler, K. J., & King, M. C. (1983). The potential energy surface in molecular quantum mechanics. *Journal of Physical Chemistry*, 87(14), 2657–2664. <https://doi.org/10.1021/j100238a003>
37. Branduardi, D., & Faraldo-Gómez, J. D. (2013). The free energy landscape of GTP hydrolysis: A theoretical study of the Ras–GAP system. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 9(9), 4140–4154. <https://doi.org/10.1021/ct400469w>
38. Henkelman, G., Jóhannesson, G., & Jónsson, H. (2002). Methods for finding saddle points and minimum energy paths. In S. D. Schwartz (Ed.), *Theoretical Methods in Condensed Phase Chemistry* (Vol. 5, pp. 269–300). Springer. https://doi.org/10.1007/0-306-46949-9_10
39. Sheppard, D., Terrell, R., & Henkelman, G. (2008). Optimization methods for finding minimum energy paths. *The Journal of Chemical Physics*, 128(13), 134106. <https://doi.org/10.1063/1.2841941>
40. Jóhannesson, G., & Jónsson, H. (2006). Methods for finding saddle points and minimum energy paths. In S. D. Schwartz (Ed.), *Theoretical Methods in Condensed Phase Chemistry*. Springer. https://doi.org/10.1007/0-306-46949-9_10
41. Edelsbrunner, H., & Harer, J. (2010). *Computational topology: An introduction*. American Mathematical Society.
42. Ghrist, R. (2008). Barcodes: The persistent topology of data. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 45(1), 61–75. <https://doi.org/10.1090/S0273-0979-07-01191-3>
43. Otter, N., Porter, M. A., Tillmann, U., Grindrod, P., & Harrington, H. A. (2017). A roadmap for the computation of persistent homology. *EPJ Data Science*, 6(1), 17. <https://doi.org/10.1140/epjds/s13688-017-0109-5>
44. Keller, B., Lesnick, M., & Willke, T. (2018). Phos: Persistent homology for virtual screening. *arXiv preprint arXiv:1809.05560*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1809.05560>
45. Forman, R. (1998). Morse theory for cell complexes. *Advances in Mathematics*, 134(1), 90–145. <https://doi.org/10.1006/aima.1997.1650>
46. Forman, R. (2002). A user’s guide to discrete Morse theory. *Séminaire Lotharingien de Combinatoire*, 48, B48c. <https://www.mat.univie.ac.at/~slc/wpapers/s48forman.html>

47. King, H., Knudson, K., & Mramor, N. (2005). Generating discrete Morse functions from point data. *Experimental Mathematics*, 14(4), 435–444. <https://doi.org/10.1080/10586458.2005.10128941>
48. Le Questel, J. Y. (2023). Conformations and physicochemical properties of biological ligands in various environments. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9630. <https://doi.org/10.3390/ijms24119630>
49. Aarthy, M., & Singh, S. K. (2022). Envisaging the conformational space of proteins by coupling machine learning and molecular dynamics. In T. Tripathi & V. K. Dubey (Eds.), *Advances in protein molecular and structural biology methods* (pp. 467–475). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90264-9.00028-3>
50. Elsawy, K. M., Hodgson, M. K., & Caves, L. S. D. (2005). The physical determinants of the DNA conformational landscape: An analysis of the potential energy surface of single-strand dinucleotides in the conformational space of duplex DNA. *Nucleic Acids Research*, 33(18), 5749–5762. <https://doi.org/10.1093/nar/gki888>
51. Elenewski, J., Velizhanin, K., & Zwolak, M. (2019). Topology, landscapes, and biomolecular energy transport. *Nature Communications*, 10, 4667. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12700-w>
52. Tzeliou, C. E., Mermigki, M. A., & Tzeli, D. (2022). Review on the QM/MM methodologies and their application to metalloproteins. *Molecules*, 27(9), 2660. <https://doi.org/10.3390/molecules27092660>
53. Janson, G., Valdes-Garcia, G., Heo, L., ... & Feig, M. (2023). Direct generation of protein conformational ensembles via machine learning. *Nature Communications*, 14, 774. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36443-x>
54. Wang, Y., Wang, L., Shen, Y., Wang, Y., Yuan, H., Wu, Y., & Gu, Q. (2024). Protein conformation generation via force-guided SE(3) diffusion models. *arXiv preprint arXiv:2403.14088*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2403.14088>
55. Wang, T., He, X., Li, M., ... & Tang, Y. (2023). AIMD-Chig: Exploring the conformational space of a 166-atom protein, Chignolin, with ab initio molecular dynamics. *Scientific Data*, 10, 549. <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02465-9>
56. Shahamirian, M., Wieczorkiewicz, P. A., Krygowski, T. M., & Szatylowicz, H. (2023). Aromaticity and substituent effects on acene derivatives. *Journal of Organic Chemistry*, 88(13), 7940–7952. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02936>
57. Wang, L., Dai, J., & Song, Y. (2019). Theoretical investigations of the substituent effect on the electronic and charge transport properties of butterfly molecules. *New Journal of Chemistry*, 43, 13194–13200. <https://doi.org/10.1039/C9NJ01767D>
58. Hoelm, M., Adamczyk, J., Wzgarda-Raj, K., & Palusiak, M. (2023). Effect of a substituent on the properties of salicylaldehyde hydrazone derivatives. *Journal of Organic Chemistry*, 88(4), 2132–2139. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02547>
59. Dewar, M. J. S., & Grisdale, P. J. (1962). Studies on chemical reactions. IX. The stereochemistry of 1,2-diphenylcyclopropane. *Journal of the American Chemical Society*, 84(18), 3539–3541. <https://doi.org/10.1021/ja00877a023>
60. Szatylowicz, H., Jezuita, A., & Krygowski, T. M. (2019). On the relations between aromaticity and substituent effect. *Structural Chemistry*, 30, 1529–1548. <https://doi.org/10.1007/s11224-019-01360-7>
61. Shamlouei, H. R., Tahmaszadeh, F., & Alavi, M. (2017). Theoretical studies on effect of substituent on aromaticity of highly substituted benzene rings. *Physical Chemistry: An Indian Journal*, 12(2), 111.
62. Cole, J. C., Korb, O., McCabe, P., Read, M. G., & Taylor, R. (2018). Knowledge-based conformer generation using the Cambridge Structural Database. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 58(3), 615–629. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00697>
63. Hawkins, P. C. D., Skillman, A. G., Warren, G. L., Ellingson, B. A., & Stahl, M. T. (2010). Conformer generation with OMEGA: Algorithm and validation using high quality structures. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50(4), 572–584. <https://doi.org/10.1021/ci100031x>

64. Groom, C. R., & Allen, F. H. (2014). The Cambridge Structural Database in retrospect and prospect. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(3), 662–671. <https://doi.org/10.1002/anie.201306438>
65. Xu, M., Luo, S., Bengio, Y., Peng, J., & Tang, J. (2021). Learning neural generative dynamics for molecular conformation generation. arXiv preprint arXiv:2102.10240. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2102.10240>
66. Leach, A. R. (2001). Molecular modelling: Principles and applications (2nd ed.). Prentice Hall.
67. Sun, H., Mumby, S. J., Maple, J. R., & Hagler, A. T. (1994). An ab initio CFF93 all-atom force field for polycarbonates. *Journal of the American Chemical Society*, 116(7), 2978–2987. <https://doi.org/10.1021/ja00085a030>
68. Tieleman, D. P. (2013). Molecular dynamics simulations of membrane proteins. In A. Kukol (Ed.), *Methods in Molecular Biology* (Vol. 924, pp. 123–140). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-017-5_8
69. Emami, F. S., Puddu, V., Berry, R. J., Varshney, V., & Patwardhan, S. V. (2014). Force field and MD simulations for silica. *Chemistry of Materials*, 26(8), 2647–2658. <https://doi.org/10.1021/cm500365c>
70. Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry* (3rd ed.). Wiley.
71. Koch, W., & Holthausen, M. C. (2001). *A chemist's guide to density functional theory* (2nd ed.). Wiley-VCH.
72. Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
73. Parr, R. G., & Yang, W. (1989). *Density-functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press.
74. The GUDHI Project. (2015). GUDHI user and reference manual. <https://gudhi.inria.fr/doc/latest/>
75. Schätz, F. (2005). The Morse-Smale complex [Manuscript].
76. Gyulassy, A., Bremer, P. T., Hamann, B., & Pascucci, V. (2008). A practical approach to Morse-Smale complex computation: Scalability and generality. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 14(6), 1619–1626. <https://doi.org/10.1109/TVCG.2008.145>