



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

*“Estudio teórico-experimental de
algunos aminoácidos usados en alimentos”*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO EN ALIMENTOS

P R E S E N T A:

J U A N M A T E O F L O R E S

Asesora: Dra. María Inés Nicolás Vázquez

Co-Asesor: Dr. Juan Manuel Aceves Hernández



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

Estudio Teórico-experimental de algunos aminoácidos usados en alimentos.

Que presenta el pasante: **Juan Mateo Flores**

Con número de cuenta: **401012617** para obtener el Título de la carrera: **Ingeniería en Alimentos**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Enero de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José Francisco Montiel Sosa	
VOCAL	Dr. José Luis Arias Tellez	
SECRETARIO	Dra. María Inés Nicolás Vázquez	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Salvador Zambrano Martínez	
2do. SUPLENTE	M. en C. Judith García Arellanes	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS



Desde la profundidad de mi corazón, expreso con sincero amor y gratitud a Dios por permitirme vivir y cumplir esta meta hoy hecha realidad, y que en algún momento fue una noble ilusión. Gracias por protegerme en todos los caminos que tuve que cruzar, enfrentar y recorrer, literal y simbólicamente. Por las alegrías y las lágrimas ocultas bajo la lluvia, incluso por los momentos de soledad, pero también por la compañía de mis amigos, por quienes en algún momento te pedí que llegaran. Este logro está dedicado a ti Dios, y también como prueba a mis compañeros que vienen detrás de mí, de que ante cualquier dificultad a vencer, son la fe, la esperanza y la perseverancia, los grandes aliados en esta lucha. Gracias Dios porque al igual que mi Madre la Virgencita María, sentí de ambos su amor Paternal y Maternal cuando en un tiempo me sentí desamparado y golpeado por las injusticias de la vida. "Dios, todo lo que soy, me ha sido dado desde lo Alto, desde donde te posas. Te adoro y te amo Dios".



Con amor y ternura, a la Virgen María en su advocación de la Virgen de San Juan de los Lagos, por interceder a Dios por mi vida y mi alma, y mis estudios hasta llegar a la cumbre de esta etapa de mi vida. Gracias virgencita, te quiero y te venero.



Con todo mi Amor y Respeto a mis Padres, Isaac Mateo Contreras y Petra Flores Castro, les honré con este esfuerzo que tantas veces me cobró altos méritos para poder lograrlo, y en donde aquí quedan sus nombres grabados. Esto era una batalla que a diario rugía en mi interior, y en la cual debía salir vencedor para honrarlos. Papá, tu esfuerzo y sacrificio, tus consejos y apoyo, no fueron en vano, y aquí lo puedes ver. Mamá, tus desvelos y preocupaciones, tu paciencia y espera, hoy te muestran los frutos. Lamento haber tardado tanto, es difícil esperar más de 15 años, pero hoy he cumplido. Dios les bendiga y proteja. Los amo a los dos. ¡Este éxito también es suyo y siéntase orgullosos!



A mis seis hermanos, a quienes hoy agradezco a cada uno de ellos por la forma en que me apoyaron directa o indirectamente. Miriam, Patricia, Isaac, Pablo, Aurora y Rosa Angélica. Comparto con ellos este momento victorioso. Hace mucho tiempo que esperábamos este momento, pero hoy les muestro el logro que

anhelo toda mi vida, y por el cual estuve dispuesto a luchar pese a todo lo que vendría. Me siento orgulloso de ustedes también. Dios les guarde y ¡Éxito en sus vidas!



A mis sobrinos: Bibiana y Jonathan Domínguez Mateo, Bianca e Iker Hernández Mateo, Mirella Mateo Flores, e Isaac Mateo Castillo. A quienes les dejo esto como un ejemplo de superación, en donde lo que uno se propone, se debe de luchar por lo que anhela, aunque la gente que te rodee o incluso tu familia no crea en ti, tú lo puedes lograr. También dedico este logro de manera especial, a la memoria de mi sobrinita Carito Mateo Castillo (†), quién comparte el Cielo de Dios.



Paty eres una gran hermana, siempre creíste en mí. Fuiste sincera conmigo y me hiciste notar detalles de mi personalidad; junto con mi cuñado Gabriel; gracias por su apoyo, dándome lo mejor que tenían sin dudar. Eso lo valoro con toda el alma, y a Dios le ruego que les proteja y cuide a su familia incluyendo al nuevo integrante que está por llegar. A Bibis y Jonás, con ustedes he convivido más. Gracias por quererme tanto y por evitar que el niño que aún vive en mí, no se olvide de jugar.



A mis sinodales el Dr. José F. Montiel, Dr. José Luis Arias Téllez, Dra. María Inés Nicolás Vázquez, Prof. Salvador Zambrano y M.C. Judith García Arellanes, por permitirme disponer de un poco de su tiempo en la revisión y asesoría durante la elaboración de esta tesis. Gracias por todo.



A mi asesora Dra. María Inés Nicolás Vázquez, quién me trato de lo mejor, quién me aconsejaba y apoyaba en distintos momentos de mi vida. Su participación en este proyecto de tesis fue vital para poder lograrlo. La quiero mucho y le respeto mucho. Es una grandiosa amiga y excelente maestra. Éxito en sus proyectos.



Parte importante tuvo la participación de una gran persona y excelente amigo en toda la extensión de la palabra, quién me apoyó incondicionalmente y estuvo al pendiente de mis materias y laboratorios, él es el

Dr. Juan Manuel Aceves Hernández. Un privilegio y una bendición haberle conocido durante mi carrera. Le quiero y lo admiro mucho Doc. Le deseo muchos éxitos más en su vida personal y profesional.



A mis amigos de la Sección de Orgánica, el Dr. René Miranda Ruvalcaba, Dr. Gabriel Arroyo, Dra. Olivia Nogués Córdoba, Profa. Bety, Profa. Pilar, Profa. Judith, Profa., Profr. Berna, Laboratorista Connie, Amira Jhalil, Pablo. A quienes les agradezco su apoyo siempre en el momento preciso; gracias por todo.



A mis amigos de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria, (UIM), el Dr. José Luis Arias Téllez, la Dra. Yolanda Marina Vargas, Profa. Ivette, Jorge Eduardo, Miguel. Con profundo agradecimiento en la forma que me apoyaron, directa e indirectamente. Dios les multiplique el ciento por uno.



A mis amigas de la Facultad: Fanny y Aurora, excelentes amigas, gracias por su amistad y su compañerismo, ese gesto lo aprecio con el corazón, y les deseo que a futuro tengan enormes logros en sus vidas. Ale, fuiste confidente de muchas de mis cosas, incluso llegaste en un momento donde me estaba dando por vencido, y tú fuiste quién con palabras de aliento, renovara mis fuerzas y saliera adelante, a flote porque me estaba ahogando y aun faltaba mucho por hacer. Te quiero mucho y eres una gran mujer, amiga y sobretodo confidente. Ahora te toca a ti salir adelante; si en mis condiciones yo lo logré, tú con mucha más razón. ¡Que tu vida esté llena de éxitos!



A mi amiga la Dra. Alicia Rodríguez, quién quiero y admiro mucho. Excelente persona. Gracias por tus consejos y por tu ayuda. Aquí reconozco lo mucho que vales para mí. Éxito en todo lo que tengas a futuro.



A mi amada Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, a quién le pertenece cada gota de mi sangre. Esta es una razón más para luchar y salir victorioso como un puma en pos de guerra. Gracias por

darme la oportunidad de integrarme a tus filas de estudiantes y futuros profesionistas. Te estaré siempre agradecido.



La Facultad de Estudios Superiores FES –Cuautitlán fue la cuna que me vio crecer intelectualmente, donde me fue enseñando los senderos que debía seguir para llegar hasta esta meta. Agradezco a cada uno de mis profesores que me permitieron formar parte de su grupo de clase, y aquí mi reconocimiento para ellos, y dar testimonio de que su esfuerzo por transmitirnos sus enseñanzas, al menos en mí no ha sido en vano. Dios les guarde Maestros y Maestras.



Agradezco a DGTIC – UNAM quien tuvo una participación importante para llevar a cabo la realización de mi tesis mediante el apoyo en la disponibilidad de los recursos de cómputo. Gracias infinitamente.



Por mi país México, de quién me siento orgulloso de ser mexicano; me duele verlo lastimado pero pondré mi granito de arena para no ser causa de un dolor más. ¡México, va por tí!



PENSAMIENTO

Te diré algo que ya sabes,.. El mundo no es un arcoíris y nubes rosas. Es un mundo malo y muy salvaje, y no importa que tan rudo seas, te pondrá de rodillas y te dejara así permanentemente si lo dejas. Ni tú, ni yo, ni nadie golpeará tan duro como la vida.

Pero no importa que tan duro lo hagas, importa lo duro que resistas y sigas avanzando. ¡¿Cuánto resistirás y seguirás avanzando?! Así es como se gana. Y si sabes cuánto vales, sal a buscar lo que mereces pero debes ir dispuesto a que te den golpes, y no a culpar a otros y decir, no soy lo que quiero ser por él, por ella, o por nadie. Los cobardes lo hacen y tú no lo eres, ¡tú eres mejor!

!!! This is the sweetest victory of my life!!!

*“Puedo ver un nuevo horizonte, bajo un cielo
resplandeciente. Estaré como el águila, volando más y
más alto.”*

Índice	Página
1.- Glosario	1
2.- Introducción	6
3.- Generalidades	8
3.1.- Proteínas	8
3.2.- Aminoácidos	8
3.2.1.- Clasificación de los aminoácidos	10
3.2.2.- Aminoácidos de estudio y su estructura química	11
3.3.- Dipéptidos	12
3.3.1.- Enlace peptídico	14
3.3.2.- Resonancia del enlace peptídico	15
3.4.- Momento dipolar	18
3.5.- Orbitales HOMO-LUMO	19
3.6.- Mapa de potencial electrostático (MPE)	19
3.7.- Propiedades espectrofotométricas	20
3.7.1.- Espectrofotometría de infrarrojo (IR)	20
3.7.2.- Modos vibracionales	21
3.7.3.- Número de modos vibracionales	22
3.7.4.- Espectrofotometría Raman	23
3.7.4.1- Dispersiones Raman	24
3.8.- Difracción de rayos X (DRX)	25
3.8.1.- Generación de rayos X	25
3.8.2.- Redes de Bravais	27
3.8.3.- Planos de red e índices de Miller	28
3.8.4.- Distancia interplanar	29
3.9.- Termodinámica	30
3.9.1.- Calor de Formación	30
3.10.- Antecedentes de la mecánica cuántica	30
3.11.- Concepto de química cuántica y química computacional	32
3.12.- Importancia de la química cuántica y química computacional	33
3.13.- Química cuántica contemporánea	34

3.14.- Usos de los métodos computacionales	35
3.15.- Modelado molecular	36
3.16.- Optimización geométrica	36
3.17.- Métodos computacionales empleados	36
3.17.1.- Mecánica molecular	37
3.17.2.- Mecánica cuántica o método semiempírico	38
3.17.3.- Teoría de funcionales de la densidad, B3LYP 6-311++G(d,p)	40
3.17.3.1.- Interpretación del funcional B3LYP	41
3.18.- Ventajas y desventajas de los métodos computacionales empleados	42
4.- Justificación	44
4.1.- Selección de los aminoácidos	45
4.2.- Selección de los dipéptidos.	46
4.3.- Aplicaciones de los dipéptidos en alimentos	47
5.- Planteamiento del Problema	49
6.- Hipótesis	50
7.- Objetivo General	51
7.1.- Objetivos particulares	52
8.- Metodología	53
8.1.- Metodología computacional	53
8.2.- Metodología experimental	53
9.- Resultados y Discusión	55
9.1.- Análisis conformacional	55
9.2.- Optimización de las moléculas con B3LYP 6-311++G(d, p)	56
9.2.1.- Aminoácidos	56
9.2.1.- Dipéptidos	57
9.3.- Energía de formación del enlace peptídico	58
9.4.- Propiedades geométricas	60
9.4.1.- Longitud de enlace (Å)	60
9.4.1.1.- Aminoácidos	60
9.4.1.2.- Dipéptidos	62
9.4.2.- Ángulo de enlace (°)	65

9.4.2.1.- Aminoácidos	65
9.4.2.2.- Dipéptidos	66
9.4.3.- Ángulo diedro ($^{\circ}$)	68
9.4.3.1.- Aminoácidos	69
9.4.3.2.- Dipéptidos	70
9.4.4.- Longitud de enlace peptídico (Å)	73
9.4.5.- Difracción de rayos X experimental aplicado a los aminoácidos: ala, asp, cys, gly, leu, y val	73
9.5.- Propiedades electrónicas	76
9.5.1.- Mapa de potencial electrostático	76
9.5.1.1.- Aminoácidos	77
9.5.1.2.- Dipéptidos	79
9.5.2.- Cargas eléctricas (e^{-})	81
9.5.2.1.- Cargas eléctricas en aminoácidos	81
9.5.2.2.- Cargas eléctricas en dipéptidos	83
9.5.2.3.- Cargas eléctricas de los grupos carboxilo y amino terminal de los monómeros	86
9.5.2.4.- Momento dipolar de aminoácidos y dipéptidos	88
9.5.3.- Diferencia de energía de los orbitales moleculares HOMO-LUMO	89
9.5.3.1.- Aminoácidos: HOMO-LUMO	90
9.5.3.2.- Dipéptidos: HOMO-LUMO	93
9.6.- Propiedades espectrofotométricas	98
9.6.1.- Espectrofotometría infrarroja (IR)	98
9.6.1.1.- Espectrofotometría IR a nivel teórico para los aminoácidos	98
9.6.1.2.- Espectrofotometría IR a nivel experimental para los aminoácidos	99
9.6.1.3.- Dipéptidos: Comparación de datos teóricos	100
9.6.2.- Espectrofotometría de Raman	102
9.6.2.1.- Espectrofotometría Raman a nivel experimental para los aminoácidos	102
9.6.2.2.- Espectrofotometría Raman a nivel teórico para los aminoácidos	103
9.6.2.3.- Comparación de la espectrofotometría Raman entre los datos experimentales y teóricos de los aminoácidos	104

<i>9.6.2.4.- Espectrofotometría Raman a nivel teórico para dipéptidos</i>	<i>105</i>
<i>10.- Conclusión</i>	<i>106</i>
<i>11.- Prospectivas</i>	<i>109</i>
<i>12.- Referencias bibliográficas</i>	<i>110</i>
<i>13.- Apéndice</i>	<i>115</i>
<i>13.1.-Difracción de rayos X-experimental: aminoácidos</i>	<i>115</i>

Índice de Figuras

Figura		Página
1	Estructura triangular (A) y tetraédrica (B) de un aminoácido.	9
2	Clasificación de los aminoácidos de acuerdo a su polaridad.	11
3	Formación del enlace peptídico.	12
4	Unión de dos aminoácidos; grupo carboxilo unido con el grupo amino.	14
5	El enlace peptídico puede ser visualizado como un enlace parcial doble como resultado de su resonancia.	14
6	Mecanismo de formación del enlace peptídico.	15
7	Momento dipolar del enlace peptídico.	16
8	Configuración <i>cis</i> y <i>trans</i> del enlace peptídico.	16
9	Conformación de la cadena polipeptídica.	17
10	Los ángulos ϕ (phi) y ψ (psi) de dos enlaces peptídicos.	18
11	Mapa potencial electrostático del agua.	20
12	Modos vibracionales de las moléculas.	22
13	Espectro Raman señalando las principales dispersiones.	23
14	Localización de las dispersiones Raman Stokes, Raman-anti Stokes y Rayleigh	24
15	Emisión causada por la dispersión Stokes y anti-Stokes.	24
16	Repetición de la celda unitaria en las tres direcciones x , y y z .	27
17	Las 14 Redes de Bravais, y los parámetros de la celda unitaria para los diferentes sistemas cristalinos.	28
18	Los índices de Miller muestran el plano que los átomos representan.	29
19	Relación de la química computacional con otros campos de la química.	33
20	John Pople y Walter Kohn	34
21	Representación de átomos como esferas y los enlaces como resortes.	37
22	En mecánica molecular, los átomos se estiran como resorte e impactan.	37
23	En los métodos cuánticos se toman en cuenta los electrones del sistema.	39
24	Metodología de la química cuántica – química computacional.	39
25	Ángulo diedro.	68
26	Sistemas cristalinos encontrados experimentalmente para los	74

	aminoácidos ala, asp, cys, gly, leu, y val.	
27	Mapa de potencial electrostático de los aminoácidos ala, asp, cys, gly, leu, phe y val, calculado con B3LYP/6-311++G(d,p).	78
28	Mapa de potencial electrostático de los dipéptidos ala-ala, ala-phe, gly-ala, gly-asp, gly-cys, gly-gly, gly-leu y val-phe, calculado con B3LYP/6-311++G(d, p).	80
29	Glicina en forma neutra (no iónico), y zwitteriónica (protonado-disociado).	89
30	Orbitales HOMO - LUMO de los aminoácidos ala, asp, cys, gly, leu, phe y val, calculado con B3LYP/6-311G++(d,p).	93
31	Orbitales HOMO y LUMO de los dipéptidos ala-ala, ala-phe, gly-ala, gly-asp, gly-cys, gly-gly, gly-leu y val-phe, calculado con B3LYP/6-311G++(d,p).	97

Índice de Gráficos

Gráfico		Página
1	HOMO vs LUMO con respecto a los aminoácidos.	91
2	HOMO vs LUMO con respecto a los dipéptidos.	95

Índice de Tablas

Tabla		Página
1	Clasificación de los aminoácidos con base a sus propiedades químicas.	10
2	Estructura química de los aminoácidos.	12
3	Estructura química de los dipéptidos.	13
4	Longitud de onda de rayos X producidos por diferentes blancos.	26
5	Redes de Bravais.	28
6	Comparación de los métodos de cálculo más utilizados en química computacional.	43
7	Principales usos de los aminoácidos.	44
8	Clasificación de los aminoácidos según su tipo, polaridad y síntesis biológica.	45
9	Dipéptidos: 5 de 8 dipéptidos tienen en común a la glicina. Dos	46

	homodímeros, uno de glicina y otro de alanina. Dos dipéptidos tienen a la fenilalanina.	
10	Aminoácidos. Diferencia energética entre los métodos directo y escalado	55
11	Dipéptidos. Diferencia energética entre los métodos directo y escalado.	56
12	Energía optimizada de los aminoácidos seleccionados.	57
13	Energía optimizada de los dipéptidos seleccionados.	57
14	Resultados de las energías de formación.	59
15	Longitudes de enlace (Å) de los átomos de los monómeros.	61
16	Comparación de longitudes de enlace (Å) para gly zwitteriónica con otros métodos, y la gly neutra.	62
17	Longitudes de enlace (Å) de los átomos de los dipéptidos gly-ala, gly-asp, gly-cys, gly-leu y gly-gly.	63
18	Longitudes de enlace (Å) de los átomos de los dipéptidos val-phe, ala-ala, y ala-phe.	64
19	Comparación de algunas longitudes de enlace (Å) para el dipéptido gly-gly zwitterión con otros métodos, y la gly neutro.	64
20	Ángulos de enlace de aminoácidos.	65
21	Comparación de ángulos de enlace (°) para gly zwitteriónica con otros métodos, y gly neutro.	66
22	Ángulos de enlace de los dipéptidos de glicina con alanina, ácido aspártico, cisteína, glicina y leucina.	67
23	Ángulos de enlace de los dipéptidos val-phe, ala-ala, y ala-phe.	67
24	Comparación de ángulos de enlace (°) para el dipéptido gly-gly zwitterión con otros métodos, y el dipéptido gly-gly neutro.	68
25	Ángulos diedros de aminoácidos.	69
26	Comparación de ángulos diedros (°) para el dipéptido gly-gly zwitteriónica con otros métodos, y el dipéptido gly-gly neutro.	70
27	Ángulos diedros de dipéptidos gly-gly, gly-ala, gly-cys, gly-asp, y gly-leu.	71
28	Ángulos diedros de dipéptidos de val-phe, ala-ala, y ala-phe.	71

29	Comparación de ángulos diedros ($^{\circ}$) para el dipéptido gly-gly zwitteriónica con otros métodos, y el dipéptido gly-gly neutro.	72
30	Longitud de enlace peptídico de los dímeros.	73
31	Resultados de la difracción de rayos X para aminoácidos.	74
32	Cargas atómicas en el marco del análisis de población natural (NPA) para los monómeros: ala, asp, cys, gly, leu, phe y val.	82
33	Cargas atómicas en el marco del análisis de población natural (NPA) para los dímeros: gly-ala, gly-asp, gly-cys, gly-gly, gly-leu.	84
34	Cargas atómicas en el marco del análisis de población natural (NPA) para los dímeros en eV para val-phe, ala-ala, y ala-phe.	86
35	Cargas eléctricas en eV de los extremos de los monómeros.	87
36	Resultados teóricos de momento dipolar molecular de los aminoácidos.	88
37	Resultados teóricos de momento dipolar molecular de los dipéptidos.	89
38	Energía de los Orbitales HOMO-LUMO de los siete aminoácidos determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311G++(d, p).	90
39	Energía de los Orbitales HOMO-LUMO de los ocho dipéptidos determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311G++(d, p).	94
40	Frecuencias vibracionales de FT-IR calculadas en cm^{-1} para los aminoácidos determinados teóricamente corregidos.	99
41	Frecuencias vibracionales de FT-IR calculadas en cm^{-1} para los aminoácidos determinados experimentalmente.	100
42	Comparativo de los modos vibracionales del espectro IR teórico para los dipéptidos.	101
43	Comparativo de las bandas de dispersión en el espectro Raman: banda Rayleigh y banda Stokes, para los aminoácidos por el método teórico y experimental en cm^{-1} .	104
44	Comparativo de las bandas de dispersión en el espectro Raman: banda Rayleigh, banda Stokes y banda Anti-Stokes, para los dipéptidos en cm^{-1} .	105

Apéndice	Página
<i>Difracción de Rayos X –experimental: aminoácidos.</i>	
Difractograma 1. Rayos X para la alanina (ala), calculado experimentalmente.	115
Difractograma 2. Rayos X para el ácido aspártico (asp), calculado experimentalmente.	115
Difractograma 3. Rayos X para la cisteína (cys), calculado experimentalmente.	116
Difractograma 4. Rayos X para la glicina (gly), calculado experimentalmente.	116
Difractograma 5. Rayos X para la leucina (leu), calculado experimentalmente.	117
Difractograma 6. Rayos X para la valina (val), calculado experimentalmente.	117

1.- Glosario

Acrónimos de aminoácidos y dipéptidos.

Aminoácidos, (aa).

Alanina	ala, A
Ácido aspártico	asp, D
Cisteína	cys, C
Fenilalanina	phe, F
Glicina	gly, G
Leucina	leu, L
Valina	val, V

Dipéptidos.

Alanina - Alanina	ala-ala, AA
Alanina – Ácido aspártico	ala-asp, AD
Glicina – Alanina	gly-ala, GA
Glicina - Ácido aspártico	gly-asp, GD
Glicina – Cisteína	gly-cys, GC
Glicina - Glicina	gly-gly, GG
Glicina - Leucina	gly-leu, GL
Valina - Fenilalanina	val-phe, VF

AM1. Método semiempírico cuyas siglas significan Austin Model 1.

Aminoácido. Molécula orgánica constituida por un grupo amino, un grupo carboxilo, un hidrógeno y un grupo R, que le distingue de los otros tipos de aminoácidos.

Aminoácido esencial. Aquellos aminoácidos que el organismo no puede sintetizar por sí mismo.

Aminoácido no esencial.	Aquellos aminoácidos que el organismo puede sintetizar por sí mismo.
Ángulo de enlace (°).	Es el ángulo que existe entre dos o más enlaces dentro de una molécula. El ángulo de enlace establecerá la geometría de una molécula.
Ángulo diedro (°).	Es una figura geométrica formada por la unión de sus semiplanos que tienen una recta en común a la cual se le denomina arista del ángulo diedro. En otras palabras, es el ángulo entre enlaces en carbonos adyacentes.
B3LYP.	Funcional híbrido, utilizado en simulaciones de materiales de carbono, el cual rinde geometrías, propiedades espectroscópicas y energías termoquímicas precisas para compuestos orgánicos.
Carga eléctrica.	Propiedad intrínseca que presentan algunas partículas subatómicas, la cual se manifiesta a través de atracciones y repulsiones que determinarán las interacciones electromagnéticas entre ellas, siendo las mismas cargas positivas y negativas.
Conformación.	El arreglo espacial descrito por los ángulos de torsión de la molécula se conoce como conformación. La estructura que pase mayor parte del tiempo en su conformación, es la más estable (menos energética); esto sucede porque las repulsiones entre las nubes electrónicas de los orbitales en carbonos adyacentes son mínimas.

Confórmero.	Son un tipo de estereoisómeros ya que son compuestos de igual fórmula molecular pero con distinta disposición espacial, por rotación en torno a sus enlaces simples.
Densidad electrónica.	Se refiere a la probabilidad de que un electrón se encuentre en un orbital atómico.
Dímero.	Es una especie química que consiste en dos subunidades estructuralmente similares denominadas “monómeros” unidas por enlaces que pueden ser fuertes o débiles.
E_{rel}	Energía relativa de las moléculas al compararse con el mínimo energético de un sistema.
Energía electrónica.	Energía cinética y potencial de los electrones en una molécula; esta última es la suma de la atracción núcleo-electrón y la repulsión electrón-electrón.
HOMO.	Acrónimo en el idioma inglés para orbital molecular ocupado de más alta energía (Higher occupied molecular orbital).
Energía de Interacción.	Es aquella que contribuye a la energía total que es causada por una interacción entre dos o más moléculas presentes.
Espectrofotometría IR.	Se fundamenta en la absorción de la radiación IR por las moléculas en vibración.
Longitud de enlace (Å).	En geometría molecular, es la distancia media entre los núcleos de los dos átomos unidos mediante un enlace químico en una molécula. Se mide en Amstrong, (Å).

LUMO.	Acrónimo en el idioma inglés para orbital molecular desocupado de más baja energía (Lowest Unoccupied molecular orbital).
Mecánica Molecular.	Modela los sistemas moleculares compuestos por átomos que se mantienen por enlaces caracterizados por parámetros como tensión de enlace y flexión de enlace. No es un método mecánico cuántico.
Monómero.	Es una molécula de pequeña masa molecular que unidos a otros monómeros, a veces cientos o miles, por medio de enlaces químicos, generalmente covalentes, forman macromoléculas llamadas polímeros.
Orbitales HOMO-LUMO.	La teoría de orbitales moleculares describe la situación electrónica de las moléculas en términos de orbitales moleculares cuyo papel en las mismas, es similar al que cumplen los orbitales atómicos en los átomos.
Química computacional.	Es una rama de la química teórica y de la química cuántica. El objetivo de la química computacional es producir y utilizar programas informáticos para el estudio de las propiedades (como energía, momento dipolar, frecuencias de vibración) de moléculas.
Química cuántica.	Disciplina que estudia la aplicación de la mecánica cuántica al comportamiento de átomos y moléculas. Técnicas como la mecánica molecular no forman parte de ella.

Química teórica.	Es un subcampo que incluye modelos matemáticos y algoritmos computacionales combinados con las leyes fundamentales de la física para estudiar sistemas químicos; en consecuencia, influye directamente sobre la química molecular.
Espectrofotometría Raman.	Técnica utilizada en química que estudia los modos vibracionales, rotacionales y otros de baja frecuencia en un sistema.
a.u.	Unidades atómicas (atomic units).
e ⁻	Electrones.
Vibración molecular.	Oscilación o movimiento repetitivo de las moléculas cuando interactúan con la luz.
DRX	Siglas de la técnica experimental Difracción de rayos X.

2.- Introducción

En el presente trabajo de investigación se determinó la energía de interacción entre aminoácidos para la formación de dipéptidos, a nivel teórico, mediante la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), específicamente usando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones base 6-311G++(d,p). Los ocho dipéptidos fueron modelados a partir de dos monómeros de aminoácidos iguales o diferentes. La formación del enlace peptídico de máxima estabilidad fue determinado con base al tipo de conformero del respectivo aminoácido.

Primero se realizó un análisis conformacional, en donde se obtuvieron los monómeros y dímeros más estables. En seguida, fueron seleccionados aquellos de mínima energía, es decir los más estables. El análisis conformacional se desarrolló por dos vías, escalada y directa. La vía escalada consistió en realizar un análisis conformacional con mecánica molecular, partiendo de la molécula original; de este análisis se eligieron 10 conformeros de máxima estabilidad. Posteriormente, las estructuras elegidas fueron analizadas conformacionalmente con un método semiempírico, específicamente con el método AM1. La vía directa, consistió en partir de la molécula original y llevar directamente a un análisis conformacional a nivel semiempírico, AM1. Esta forma de trabajar fue debido a los grados de libertad de los aminoácidos.

Posterior al análisis conformacional, fueron elegidas aquellas estructuras moleculares de mínima energía para ser reoptimizadas a nivel de teoría de funcionales de la densidad. Y de esta manera poder determinar las propiedades moleculares, propiedades electrónicas como mapas de potencial electrostático, y orbitales HOMO y LUMO. También fueron obtenidas propiedades espectroscópicas como las frecuencias vibracionales armónicas (IR) y el espectro RAMAN.

Los aminoácidos empleados son ácido aspártico, alanina, cisteína, fenilalanina, glicina, leucina, valina; y los dipéptidos alanina-fenilalanina, alanina-alanina, glicina-glicina, glicina-alanina, glicina-leucina, glicina-cisteína, glicina-ácido aspártico y valina-fenilalanina. La importancia de las unidades monoméricas es que son necesarias para la formación y creación de muchas proteínas independientemente de su origen.

En la investigación y desarrollo de nuevos productos alimentarios, el uso de herramientas de la química computacional permite obtener resultados para explicar el comportamiento molecular y por supuesto, sin la generación de residuos peligrosos que alteren la armonía del ambiente.

3.- Generalidades

3.1.- Proteínas

Las proteínas, cuyo nombre significa “el primero” o en “primer lugar”, son las macromoléculas más abundantes de las células y constituyen casi la mitad del peso seco de la mayor parte de los organismos (Melo & Cuamatzi, 2007).

La secuencia de una proteína se describe enlistando las abreviaturas, de una o tres letras, de los aminoácidos que la componen (Badui, 2006). Las proteínas son sintetizadas como una secuencia de aminoácidos unidos en una estructura poliamida (polipéptido) lineal, pero adoptan estructuras tridimensionales complejas al realizar sus funciones (Garrett & Grishman, 2009).

La importancia de las proteínas en los sistemas alimentarios, radica en que poseen propiedades nutricionales y de sus componentes se obtienen moléculas nitrogenadas que permiten conservar la estructura y el crecimiento de quien las consume; así mismo, pueden ser ingredientes de productos alimenticios y, por sus propiedades funcionales, ayudan a establecer la estructura y propiedades finales del alimento (Badui, 2006).

3.2.- Aminoácidos

Los aminoácidos son moléculas orgánicas de peso molecular relativamente bajo que contienen, un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo amino (-NH₂) unidos a un mismo átomo de carbono al que, además se encuentra unida una cadena lateral (grupo R) diferente para cada aminoácido. Este carbono se denomina genéricamente carbono alfa C_α (Roca & Autores, 2003).

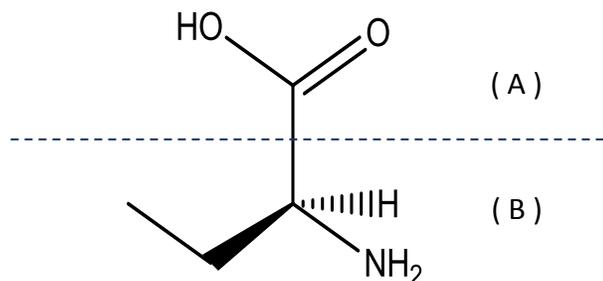


Figura 1.- Estructura trigonal (A) y tetraédrica (B) de un aminoácido.

Las diversas combinaciones de secuencia de aminoácidos, longitud de cadena y organización estructural permiten una gran variedad de estructuras y por tanto, de funciones, que dependerán de sus propiedades fisicoquímicas, como: carga, hidrofobicidad, estado de agregación, etc. (Boatella & Autores, 2004).

Tipos de geometría.

Geometría electrónica: Relacionado a los electrones (estructura tetraédrica).

Geometría molecular: Relacionado con las moléculas (trigonal o piramidalización).

Los α -aminoácidos se polimerizan eliminando una molécula de agua. El enlace CO-NH resultante se conoce como enlace peptídico (Voet, 2004). El grupo α carboxilo del primer aminoácido se condensa con el grupo α amino del siguiente para eliminar agua y producir un enlace peptídico. La unión de dos aminoácidos origina un dipéptido; tres aminoácidos forman un tripéptido, etc. (Melo & Cuamatzi, 2007).

En todos los aminoácidos estándar excepto la glicina, el carbono α está unido a cuatro grupos diferentes: un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo R y un átomo de hidrógeno; en la glicina, el grupo R es otro hidrógeno. El átomo de carbono α es, por tanto, un centro quiral (Nelson & Autores, 2009).

3.2.1.- Clasificación de los aminoácidos

Los aminoácidos polares poseen grupos cargados que interaccionan fuertemente con el agua, es decir, pueden solvatare, (aminoácidos hidrofílicos); los aminoácidos no polares no están cargados y no se disuelven fácilmente en agua, reduciendo al mínimo su contacto con ella (aminoácidos hidrofóbicos).

El grupo sulfhidrilo (-SH) de la cisteína puede combinarse con el -SH de otra cisteína para formar un puente disulfuro, (-S-S-) (Freifelder, 2003).

Existen dos tipos principales de aminoácidos que están agrupados según su procedencia y características. Estos grupos son aminoácidos esenciales, que se obtienen de los alimentos, y aminoácidos no esenciales, que puede fabricar nuestro organismo a partir de otras fuentes (www.proteinas.org.es/aminoacidos; Macarulla & Goñi, 1994).

Listado de los aminoácidos a estudiar aquí, de forma que se describen sus distintas características (McDonough & Autores, 1990).

Tabla 1.- Clasificación de los aminoácidos con base a sus propiedades químicas (McDonough & Autores, 1990).

Aminoácido	Hidrófilo	Hidrófobo	Ácido	Esencial	No esencial
Alanina		X			X
Ácido aspártico	X		X		X
Cisteína	X				X
Glicina	X			X	
Leucina		X		X	
Fenilalanina		X		X	
Valina		X		X	

La glicina (gly), es un aminoácido particular, ya que su grupo R es un -H y es el único de los 20 aminoácidos que no tiene carbono quiral. Con la ausencia de cadena lateral presenta el menor impedimentos estérico y vuelve a la cadena polipeptídica más flexible.

La alanina (ala), es el siguiente aminoácido en términos de peso molecular; si se considera que tiene un metilo como sustituyente resulta ligeramente más hidrofóbico que la glicina.

La valina (val) y leucina (leu), presentan barreras a la rotación en la cadena polipeptídica porque sus cadenas laterales son más abultadas, dando más rigidez a la cadena. La fenilalanina (phe), es un aminoácido aromático y cuenta con cadenas laterales altamente hidrofóbicas (Badui, 2006).

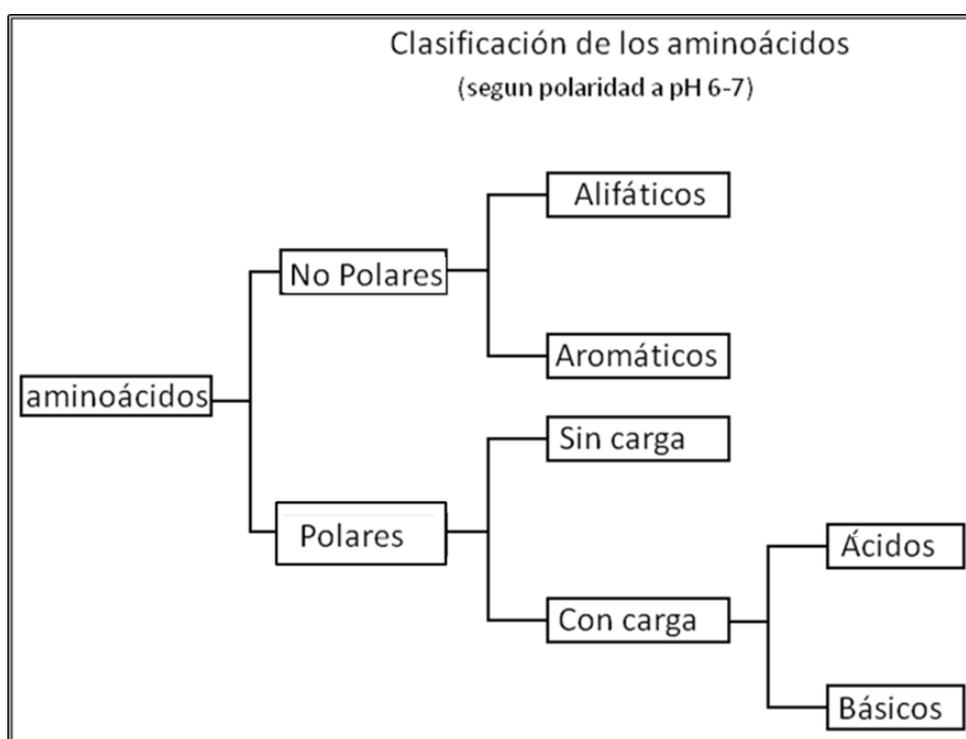
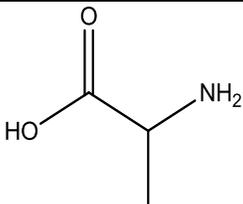
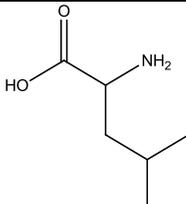
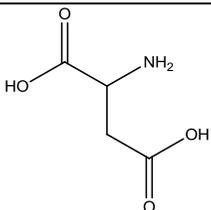
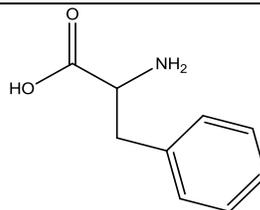
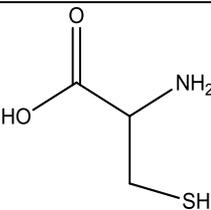
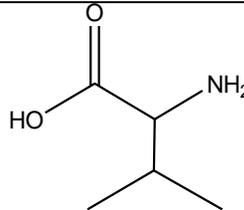
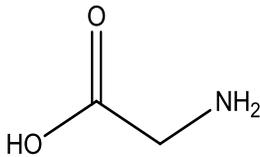


Figura 2.- Clasificación de los aminoácidos de acuerdo a su polaridad.

3.2.2.- Aminoácidos de estudio y su estructura química

A continuación se muestra cada una de las estructuras de los aminoácidos involucrados en este estudio, para identificar a simple vista los grupos que lo conforman, tales como el grupo carboxilo, amino, R y el hidrógeno.

Tabla 2.- Estructura química de los aminoácidos.			
<i>Ala</i>		<i>Leu</i>	
<i>Asp</i>		<i>Phe</i>	
<i>Cys</i>		<i>Val</i>	
<i>Gly</i>			

3.3.- Dipéptidos

Para la formación de un dipéptido, se enlazan dos aminoácidos por medio de un enlace peptídico, es decir, se forma un grupo funcional (tipo amida), liberando al mismo tiempo una molécula de agua, reacción de condensación o deshidratación (Figura 3).

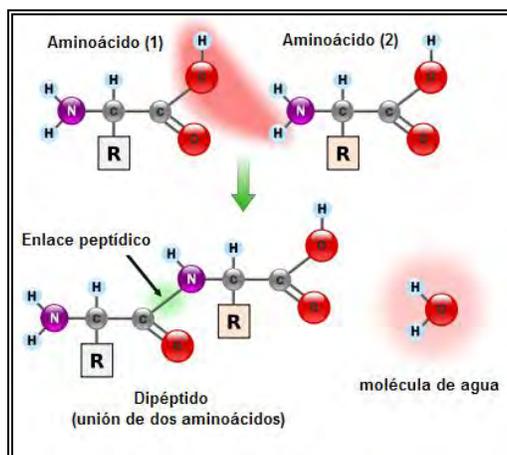
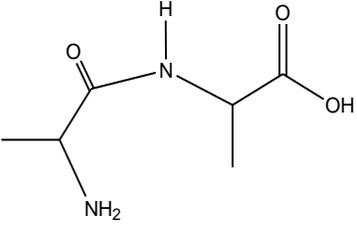
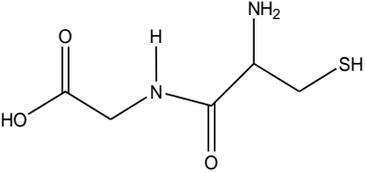
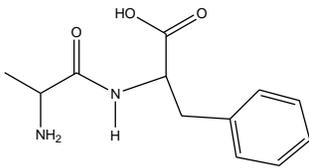
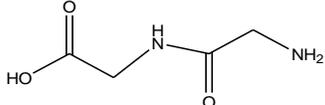
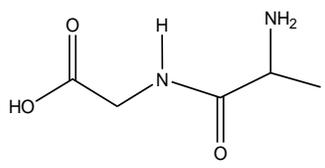
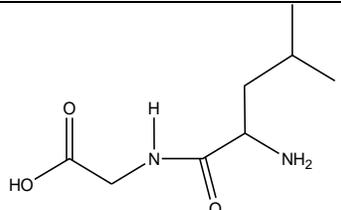
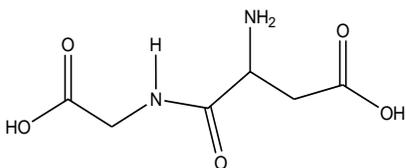
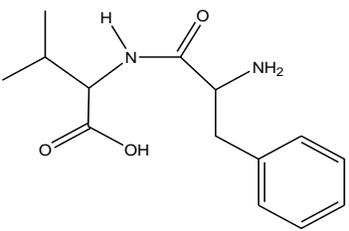


Figura 3.- Formación del enlace peptídico.

Las siguientes estructuras químicas corresponden a los dipéptidos estudiados en este trabajo. En ellos, a simple vista podemos localizar al enlace amida o enlace peptídico que se obtiene cuando se hacen interaccionar dos aminoácidos.

Tabla 3.- Estructura química de los dipéptidos.			
Dipéptido	Estructura química	Dipéptidos	Estructura química
ala-ala		gly-cys	
ala-phe		gly-gly	
gly-ala		gly-leu	
gly-asp		val-phe	

3.3.1.- Enlace peptídico

La unión covalente de dos o más aminoácidos mediante enlaces amida origina los péptidos, también reciben el nombre de enlaces peptídicos y son el resultado de la reacción del grupo carboxilo de un aminoácido con el grupo amino de otro, con eliminación de una molécula de agua (Figura 4), <http://www.ehu.es/biomoleculas/peptidos/pep2.htm>.

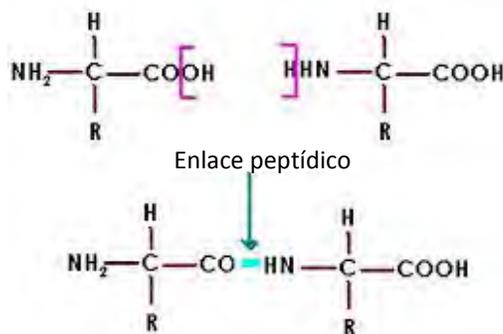


Figura 4.- Unión de dos aminoácidos; grupo carboxilo unido con el grupo amino.

El enlace peptídico (-CO-NH-) se representa normalmente como un enlace covalente sencillo. Sin embargo, posee una serie de características que lo aproximan más a un doble enlace. Como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el enlace C-O tiene un 60% de carácter de doble enlace mientras que el enlace C-N tiene un 40%. Por tanto, los enlaces C-O y N-C del enlace peptídico tienen características intermedias entre el enlace sencillo y el enlace doble. De hecho, las distancias interatómicas medidas en los enlaces C-O y C-N son intermedias entre las del enlace sencillo y el doble enlace. Esta disposición atómica está estabilizada por resonancia (Figura 5), de forma que los seis átomos implicados en la formación del enlace peptídico están contenidos en el mismo plano (<http://www.ehu.es/biomoleculas/peptidos/pep2.htm>).

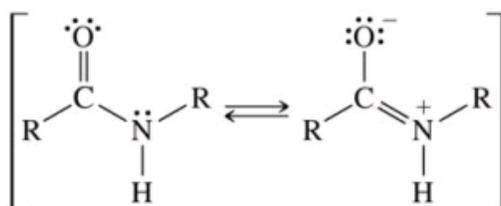


Figura 5.- El enlace peptídico puede ser visualizado como un enlace parcial doble como resultado de su resonancia.

Los aminoácidos son una especie de ácido-base de acuerdo a Bronsted-Lowry. Dado que el grupo carboxilo es un donador de protones (ácido) y por otro parte, el grupo amino es un receptor de protones (base).

3.3.2.- Resonancia del enlace peptídico

Consecuencias de la resonancia:

- *Estabilidad del enlace.
- *Menor basicidad del átomo de nitrógeno.
- *Rotación restringida del enlace C-N (carácter de doble enlace).

Mecanismo de reacción de dos aminoácidos que forman un dipéptido, (Figura 6).

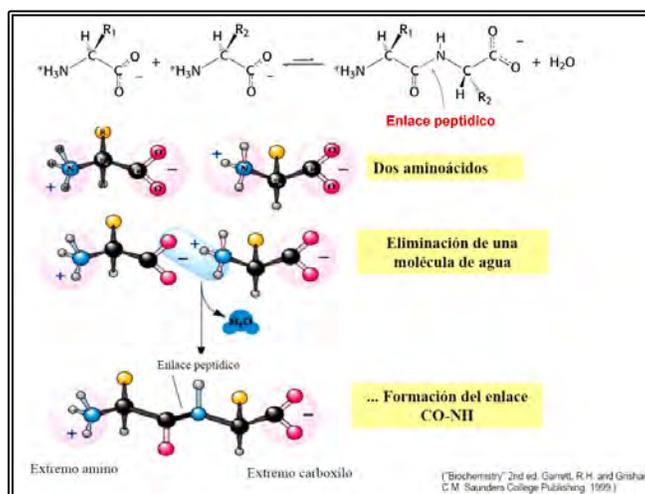


Figura 6.- Mecanismo de formación del enlace peptídico.

Otra consecuencia importante de la resonancia es que incrementa la polaridad del enlace peptídico y se establece un momento dipolar posible (Figura 7). Por este motivo, cada enlace peptídico puede participar en dos puentes de hidrógeno. En uno de ellos, el grupo -NH- actúa como donador de hidrógeno y en el otro, el grupo -CO- actúa como receptor de hidrógeno. Esta propiedad contribuye notablemente al plegamiento tridimensional de las proteínas (<http://www.ehu.es/biomoleculas/peptidos/pep2.htm>).

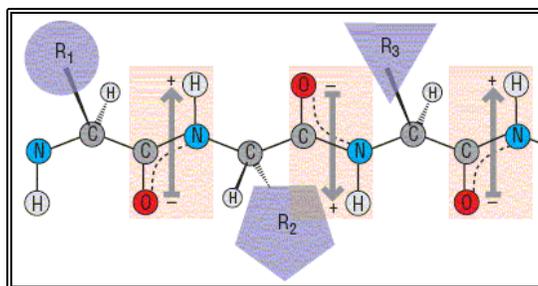


Figura 7.- Momento dipolar del enlace peptídico

El carácter parcial de doble enlace impide la libre rotación del enlace que une los átomos de C y N en el enlace peptídico. Esta rigidez del doble enlace limita las posibilidades conformacionales de los péptidos (<http://www.ehu.es/biomoleculas/peptidos/pep2.htm>).

La configuración *trans* domina en la cadena polipeptídica. Esta configuración proporciona estabilidad y formación del enlace peptídico.

¿Por qué la configuración *cis* no es muy frecuente? “La configuración *cis* puede interferir con los grupos R sobre los carbonos adyacentes, por lo tanto, la configuración *trans* es más estable.”

Existen dos configuraciones, (Figura 8):

- I. Configuración *cis*: los dos C_{α} se localizan en el mismo lado del doble enlace.
- II. Configuración *trans*: los dos C_{α} se localizan en lados opuestos del doble enlace.

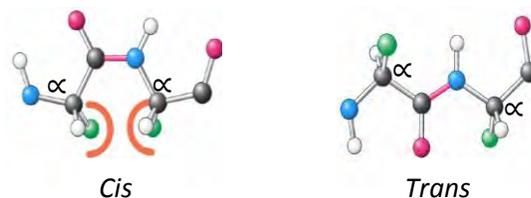


Figura 8.- Configuración *cis* y *trans* del enlace peptídico (Badui, 2006).

Normalmente, la configuración *trans* está favorecida por los grupos R de los aminoácidos, aunque la excepción la hace posible la prolina, ya que si es el segundo aminoácido del enlace peptídico puede resultar favorecida la configuración *cis*.

Los ángulos contiguos al enlace peptídico, es decir, al enlace entre C_{α} y carbono en el primer aminoácido, y el enlace entre nitrógeno y el C_{α} en el segundo aminoácido, sí poseen ángulos de giro (a diferencia del enlace peptídico que se encuentra entre ellos, es rígido).

Estos ángulos de giro se denominan phi (ϕ) para el enlace C-N; y psi (ψ) para el enlace C-C. Los valores de phi y psi son conocidos para cada aminoácido, por tanto, cuando dos aminoácidos se unen en enlace peptídico podemos predecir según estos valores que conformación tendrá el péptido (<http://www.ehu.es/biomoleculas/peptidos/pep2.htm>).

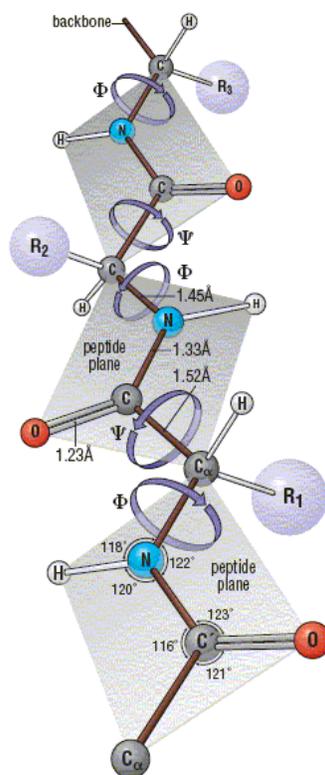


Figura 9.- Conformación de la cadena polipeptídica.

Los péptidos sólo podrán cambiar de conformación mediante el giro en torno a los enlaces sencillos en los que intervienen los C_{α} tetraédricos (Figura 9).

En cada aminoácido, el C_{α} puede establecer dos ángulos de torsión con los planos de los dos enlaces peptídicos contiguos: los llamados ϕ (phi) y ψ (psi), Figura 10 (<http://www.ehu.es/biomoleculas/peptidos/pep2.htm>).

- ✓ el ángulo phi (ϕ) es la rotación en torno al enlace C_{α} -N.
- ✓ el ángulo psi (ψ) es la rotación en torno al enlace $C-C_{\alpha}$.

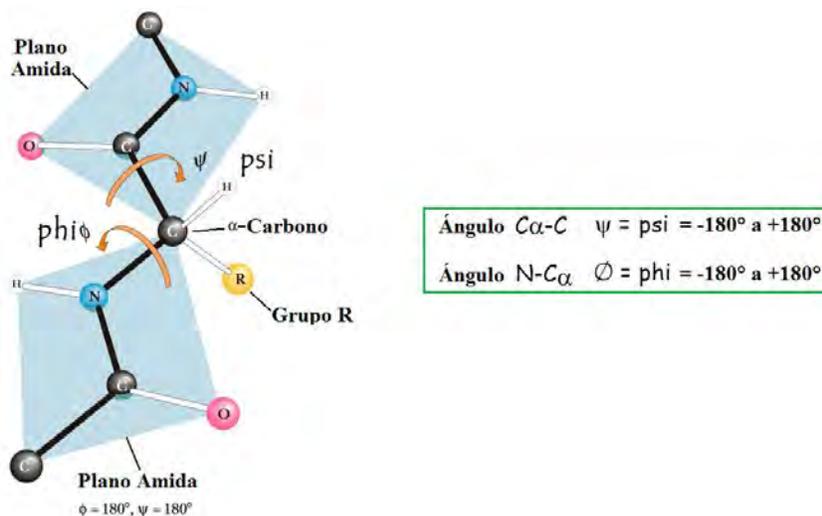


Figura 10.- Los ángulos ϕ (phi) y ψ (psi) de dos enlaces peptídicos.

Además, los grupos $-C=O$ y $-NH$ del enlace peptídico participan en la formación de puentes de H, para dar origen a la estructura secundaria (α -lámina y β -plegada) (<http://slideplayer.es/slide/4641894/1>).

Así, entonces podemos definir lo siguiente:

Inestabilidad termodinámica: hidrólisis del enlace peptídico \rightarrow las enzimas proteolíticas o proteasas fragmentan de manera específica sitios de uniones peptídicas.

Estabilizadores de la α -hélice \rightarrow alanina, cisteína, fenilalanina, leucina, valina.

Desestabilizadores de la α -hélice \rightarrow glicina, ácido aspártico.

3.4.- Momento dipolar

Es el resultado de aplicar un campo eléctrico uniforme, lo que tiene como consecuencia la polarización de la carga dentro del sistema. Con el momento dipolar de enlace se mide la polaridad de un enlace químico dentro de una molécula (McMurry, 2008). Otra definición

es: “Aquel de mayor electronegatividad atraerá a los electrones hacia sí, dando lugar a dos cargas opuestas en el enlace” (McMurry, 2012).

3.5.- Orbitales HOMO-LUMO

La información que ofrece HOMO-LUMO sirve para determinar aspectos básicos de reactividad. Las propiedades químicas más importantes de las moléculas vienen determinadas por sus orbitales frontera, HOMO y LUMO (Karp, 2014).

El orbital HOMO determina la forma molecular, pues permite correlacionar el número de electrones y la geometría molecular. Esto sucede porque para su aplicación cualitativa, conviene tener en cuenta que la energía total mínima de una molécula se corresponde con la energía mínima de su orbital ocupado de más alta energía (Karp, 2014).

Por tanto, su importancia radica en que la distribución y energía del orbital HOMO y LUMO determinarán la capacidad ácida o básica de una molécula así como el centro que actúa como dador o aceptor del par electrónico (Karp, 2014).

La combinación simétrica (llamada orbital enlazante) está más baja en energía que los orbitales originales y la combinación antisimétrica (llamada orbital antienlazante) está más alta (Casabó, 1996).

3.6.- Mapa de potencial electrostático (MPE)

Permite visualizar la manera en la que se distribuyen los electrones en una molécula utilizando los colores del arco iris, (Figura 11). Las regiones en rojo donde la densidad electrónica es mayor, mientras que las regiones en azul indican una menor población electrónica. Los estados intermedios una mayor o menor presencia de electrones y así el color amarillo o verde en ciertas zonas de las estructuras indicarán un balance electrónico homogéneo, como el que se espera esté presente en un enlace covalente (McMurry, 2012).

Por lo tanto:

Zona roja → nucleófilo → electronegativo → tiende a perder electrones.

Zona azul → electrófilo → electropositivo → capacidad de atracción de electrones.

Nucleófilo → afín a cargas positivas, rica en electrones, ejemplo: $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$

Electrófilo → afín a cargas negativas, tiene deficiencia de electrones, ejemplo H^+

Generalmente, los nucleófilos atacan a los electrófilos para formar enlaces covalentes.

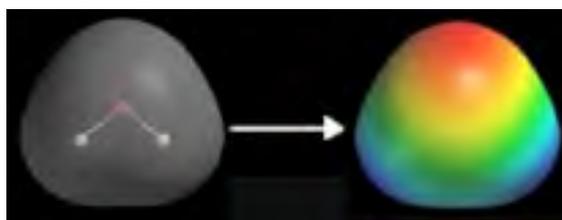


Figura 11.- Mapa potencial electrostático del agua.

Es muy útil para definir bien las interacciones moleculares en varios sistemas químicos y biológicos (Langridge, 1981).

3.7.- Propiedades espectrofotométricas

3.7.1.- Espectrofotometría de infrarrojo (IR)

Es una técnica para el análisis químico y la determinación estructural, se basa en que las vibraciones moleculares se producen en la región del infrarrojo del espectro electromagnético y los grupos funcionales tienen frecuencias características de absorción. Esta absorción de radiación es consecuencia de la excitación por deformaciones de enlace, ya sea de tensión o de flexión (Pasto & Johnson, 2003). La espectroscopia Raman, no se basa en la absorción de la luz, sino en un cambio de su frecuencia, que ocurre para cualquier longitud de onda de la luz incidente. Este cambio de frecuencia de la luz se denomina efecto Raman y se debe a que algunos fotones de la luz incidente interactúan con el material, creando o destruyendo vibraciones moleculares (Albella & Autores, 1993).

Por otra parte, la medición de la absorción IR puede corresponder a la capacidad de transmitancia de la muestra estudiada, obteniéndose un gráfico de la propiedad contra la frecuencia (o su equivalente en longitud de onda) a la que absorbe la sustancia estudiada, llamado espectro IR (Lin-Vien & Autores, 1991).

Algunas aplicaciones de la espectroscopia de infrarrojo en alimentos, consiste en valorar la calidad de cualquier producto alimentario sin que se alteren las propiedades del mismo, o identificar a los alimentos adulterados. También se puede analizar la cantidad de ácidos grasos de la leche, ya sean saturados e insaturados.

Esto contribuye a la prevención de enfermedades cardiovasculares y evitar riesgos a la salud. En los productos cárnicos el principal problema abordado ha sido la detección de diferentes tipos de carnes que no son declaradas por parte del fabricante, por ejemplo, en carne para hamburguesas o la falsedad en la declaración del contenido en mezclas de carne de cordero, pavo o res. En la detección de aceites adulterados la técnica de IR ha sido utilizada con éxito, principalmente en la identificación de aceite de oliva adulterado con aceites de maíz, soya o ajonjolí, los cuales son mucho más baratos que el aceite de oliva. En el caso, de jugos de frutas la principal aplicación estudiada ha sido la identificación de azúcares artificiales, principalmente fructosa y azúcar invertido y aditivos diversos a jugos de frutas originales (Vandervoort, 1992).

3.7.2.- Modos vibracionales

Las vibraciones moleculares tienen el objetivo de descubrir las “firmas” o “huellas digitales” que cada sustancia o molécula emite cuando interactúa con la luz (Pickering, 1980).

Por medio de la espectroscopia es posible reconocer la presencia de una determinada molécula a través de la intensidad de la señal y/o su frecuencia de vibración, que depende

de las masas y de las fuerzas que están interactuando entre los átomos de una molécula (Pickering, 1980).

Cada una de estas vibraciones puede ocurrir en cualquier molécula, pero todas lo hacen a distintas frecuencias (Pickering, 1980). La frecuencia de una vibración disminuye al aumentar la masa atómica, (los átomos pesados vibran lentamente). La frecuencia también aumenta con la energía de enlace, por lo que un doble enlace C=C tendrá una frecuencia más elevada que un enlace sencillo C-C (Geissman, 1974).

Las frecuencias vibracionales son determinadas por la forma de los mapas de potencial electrostático moleculares, las masas de los átomos, etc. Comúnmente, los compuestos orgánicos pueden vibrar de seis formas distintas, tensiones o estiramientos simétricos (symmetric stretching) y asimétricos (asymmetric stretching), flexiones simétricas y asimétricas en el plano, (*scissoring* o tijereteo, y *rocking* o balanceo, respectivamente) y flexiones simétricas y asimétricas fuera del plano (*wagging* o aleteo, y *twisting* o torsión, respectivamente), como se muestra en la Figura 12 (Geissman, 1974).

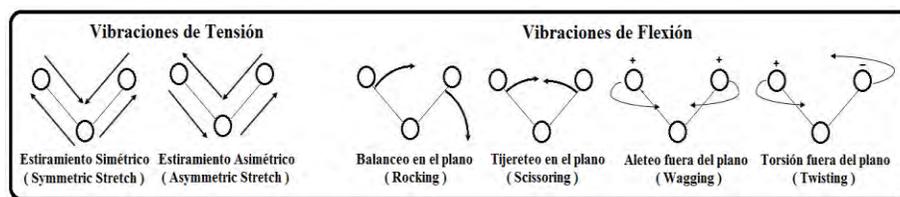


Figura 12.- Modos vibracionales de las moléculas.

3.7.3.- Número de modos vibracionales

Una molécula puede vibrar de diversas maneras y a cada forma se le llama modo vibracional. Los átomos en un grupo CH_2X_2 , comúnmente se encuentran en compuestos orgánicos en donde X representa cualquier otro átomo, pueden vibrar en nueve diferentes maneras.

3.7.4.- Espectrofotometría Raman

Este análisis se basa en hacer incidir un haz de luz monocromática de frecuencia ν_0 sobre una muestra cuyas características moleculares se desean determinar y examinar la luz dispersada por dicha muestra. La mayor parte de la luz dispersada presenta la misma frecuencia que la luz incidente pero una fracción muy pequeña presenta un cambio frecuencial, resultado de la interacción de la luz con la materia (Figura 13). La luz que mantiene la misma frecuencia ν_0 que la luz incidente se conoce como dispersión Rayleigh y no aporta ninguna información sobre la composición de la muestra analizada.

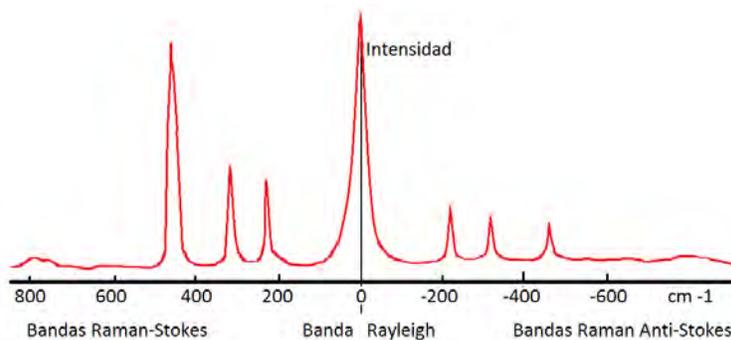


Figura 13.- Espectro Raman señalando las principales dispersiones.

La luz dispersada que presenta frecuencias distintas con respecto a la radiación incidente, es la que proporciona información sobre la composición molecular de la muestra y es la que se conoce como dispersión Raman (Lin-Vien, 1991).

El fenómeno inelástico de dispersión de la luz permite el estudio de rotaciones y vibraciones moleculares.

Las nuevas frecuencias, $+\nu_r$ y $-\nu_r$, son las frecuencias Raman, características de la naturaleza química y el estado físico de la muestra e independientes de la radiación incidente (Guineau, 1990).

La Figura 14 muestra un diagrama energético en donde las líneas horizontales representan distintos estados vibracionales y en el que también, a su vez muestran las transiciones entre los estados energéticos para diferentes interacciones luz-materia.

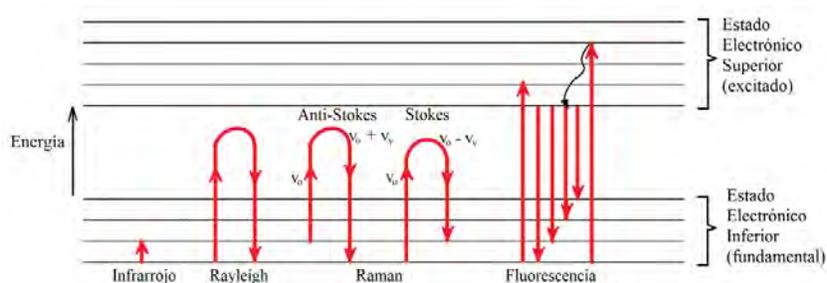


Figura 14.- Localización de las dispersiones Raman Stokes, Raman-anti Stokes y Rayleigh.

3.7.4.1.- Dispersiones Raman

En la dispersión Stokes, Figura 15, “las moléculas absorben energía”. El fotón resultante es de inferior frecuencia y genera una línea de Stokes en el lado del espectro incidente (Herzberg, 1939).

En la dispersión Anti-Stokes, “la molécula pierde energía”. Los fotones incidentes son desplazados a frecuencias más elevadas del espectro y generan por lo tanto, una línea que se denomina anti-Stokes (Herzberg, 1939).

La dispersión Rayleigh, ocurre cuando la luz es dispersada de un átomo o molécula, la mayoría de los fotones son dispersados elásticamente (Herzberg, 1939).

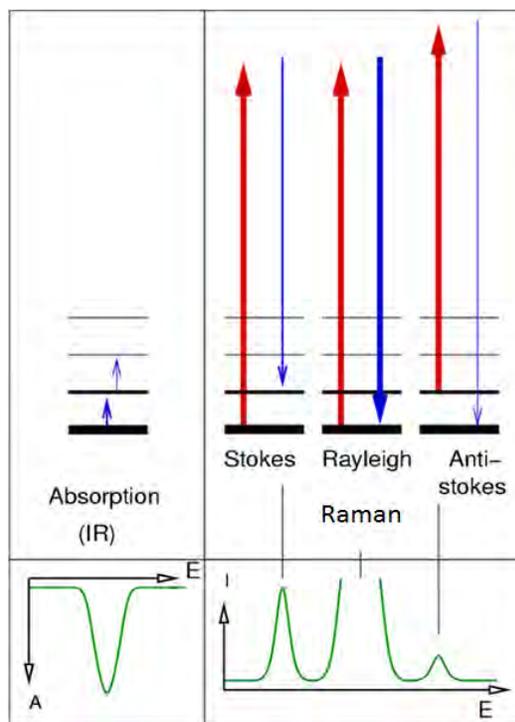


Figura 15.- Emisión causada por la dispersión Stokes y anti-Stokes.

Los campos de aplicación son los siguientes:

1. Industria Petroquímica.
2. Análisis de polímeros.
3. Industria Alimentaria.

En especial, la Industria Alimentaria le utiliza con el objetivo de determinar la presencia de macrocomponentes tales como proteínas, lípidos, carbohidratos, agua, etc., (Pérez, 2005).

Ésta representa un valioso complemento de la espectrofotometría IR, puesto que las vibraciones inactivas en el IR resultan activas en la espectroscopia Raman. Por el contrario, faltan en ésta varias vibraciones activas en el IR (Beyer & Walter, 1987).

3.8.- Difracción de rayos X (DRX)

Los rayos X son radiación electromagnética cuya longitud de onda $\approx 1\text{Å}$, 10^{-10} m. Los rayos X son usados como fuente de información estructural para materiales sólidos.

3.8.1.- Generación de rayos X

Al incidir rayos X sobre una muestra, el momento electromagnético de los fotones interactúa con los electrones del compuesto, por lo que los rayos incidentes pueden ser atenuados, absorbidos, dispersados incoherentemente, dispersados coherentemente, refractados, reflejados y difractados (Vargas & Autores, 2014).

La difracción de rayos X se produce al bombardear un metal con electrones de alta energía. Cuando los electrones penetran en el metal se desaceleran y emiten radiación en un intervalo de longitudes de onda. Sobre esta aparecen superpuestos picos agudos de alta intensidad. Estos picos tienen origen en la interacción de electrones incidentes con los electrones de las capas internas de los átomos: una colisión expulsa un electrón y un electrón de mayor energía desciende a la vacante, emitiendo el exceso de energía como un fotón de rayos X (Cortés & Autores, 2006).

La luz como onda se puede desdoblar en haces mediante una rejilla de difracción (serie de líneas muy cercanas y normalmente espaciadas en una superficie plana). La difracción de la luz se produce si la longitud de onda es prácticamente la misma que la distancia que hay entre las líneas de 1Å y la radiación electromagnética cuya longitud de onda es 1Å corresponde a la región de los rayos X, los cristales actúan como una red de difracción para los rayos X (Cortés & Autores, 2006).

La difracción de las ondas electromagnéticas se produce porque los elementos de una rejilla, absorben la radiación y actúan a su vez como fuentes secundarias reemitiendo la radiación en todas las direcciones.

Cuando hacemos incidir un haz de rayos X sobre un cristal, éste choca con los átomos haciendo que los electrones que se encuentren en su trayectoria vibren con una frecuencia idéntica a la de la radiación incidente. Estos electrones actúan como fuentes secundarias de nuevos frentes de onda de rayos X con la misma longitud de onda y frecuencia (Cortés & Autores, 2006).

Debido a la energía excedente del electrón, ocurre la emisión de un fotón, radiación X. Ya que las transiciones de energía tienen valores fijos, la longitud de onda de los rayos X generados es característica del elemento que conforma el blanco metálico utilizado, Tabla 4 (Vargas & Autores, 2014).

Tabla 4.- Longitud de onda de rayos X producidos por diferentes blancos (Vargas & Autores, 2014).

Blanco	$K_{\alpha 1}/\text{Å}$	$K_{\alpha 2}/\text{Å}$	Filtro
Cr	2.2896	2.2935	V
Fe	1.93597	1.93991	Mn
Cu	1.54050	1.54434	Ni

La desorientación relativa existente entre los numerosos cristalitas que componen la muestra, hace que en los diagramas de difracción quede reflejada, tanto cualitativa como cuantitativamente, la identificación de las fases cristalinas de la muestra (Giacovazzo & Autores, 2002).

En función de los parámetros de celda: a , b y c , así como de los ángulos que forman entre ellos α , β y γ (por convención α es el ángulo formado entre b y c , β corresponde al ángulo formado entre a y c , finalmente γ es el ángulo entre a y b) se pueden encontrar siete tipos de sistemas cristalinos: cúbico, tetragonal, ortorrómbico, monoclinico, triclínico, trigonal/romboédrico y hexagonal, Figura 16.

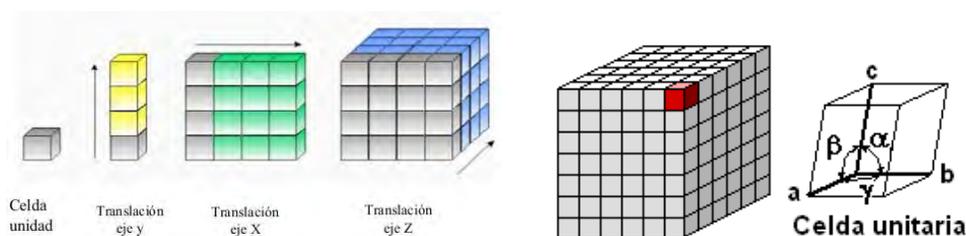


Figura 16: Repetición de la celda unitaria en las tres direcciones x , y y z .

3.8.2.- Redes de Bravais

Una forma útil de describir una estructura cristalina es en función de una red, la cual se define como un arreglo de puntos equivalente en tres dimensiones que presenta simetría traslacional de un material cuyos puntos son los puntos de red (Vargas & Autores, 2014).

Existen cuatro tipos de redes básicas: primitiva (P), centrada en el cuerpo (I), centrada en todas las caras (F) y centrada en una de las caras (A, B, o C).

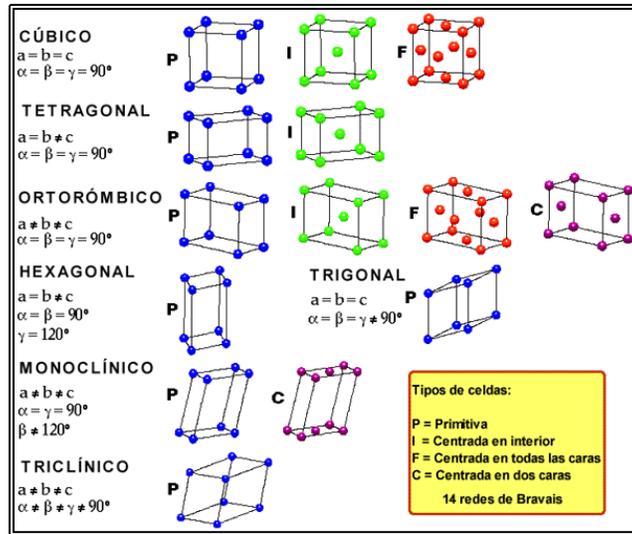


Figura 17.- Las 14 Redes de Bravais, y los parámetros de la celda unitaria para los diferentes sistemas cristalinos (Vargas & Autores, 2014).

Los cuatro tipos de redes pueden ser combinados con los siete sistemas cristalinos para dar lugar a las *Redes de Bravais* ver Figura 17 y Tabla 5 (Vargas & Autores, 2014).

Tabla 5.- Redes de Bravais.

<i>Sistema Cristalino</i>	<i>Redes de Bravais</i>	<i>Sistema Cristalino</i>	<i>Redes de Bravais</i>
Cúbico	P, I, F	Triclínico	P
Tetragonal	P, I	Hexagonal	P
Ortorrómbico	P, C, I, F	Trigonal/romboédrico	P (R)
Monoclínico	P, C		

3.8.3.- Planos de red e índices de Miller

Los átomos (que pueden ser representados por puntos en una red) forman un arreglo en dos o tres dimensiones y pueden ser conectados por líneas reticulares (dos dimensiones) o planos de red (tres dimensiones).

Cada línea o plano es un elemento representativo de un conjunto paralelo igualmente espaciado ya sea por líneas o planos. Estas líneas y planos se representan por medio de los *índices de Miller* (Vargas & Autores, 2014).

Los índices de Miller se designan en tres dimensiones como hkl y son números enteros, positivo, negativo o cero, que se obtienen al calcular los valores recíprocos de las intercepciones con los tres ejes de la celda unitaria, Figura 18 (Vargas & Autores, 2014).

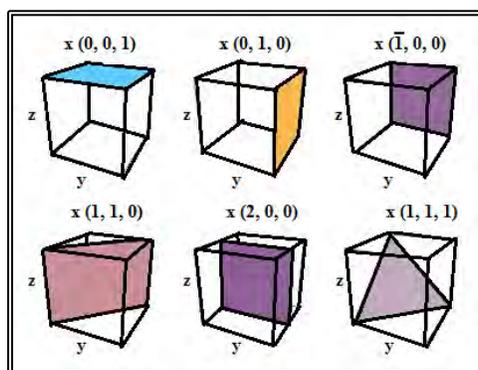


Figura 18.- Los índices de Miller muestran el plano que los átomos representan.

3.8.4.- Distancia interplanar

Si se considera la distancia interplanar como *la distancia perpendicular entre dos planos paralelos con los mismos índices de Miller*, es posible encontrar una expresión para la distancia interplanar de los diferentes sistemas cristalinos, d_{hkl} , en función de los parámetros de red, a , b , c , y los índices de Miller, hkl (Vargas & Autores, 2014).

Información que puede obtenerse con la DRX (Vargas & Autores, 2014).

1. Identificación de las fases presentes en la muestra.
2. Análisis de polimorfos.
3. Obtención de los parámetros de red.
4. Determinación de la estructura del material.
5. Estimación del tamaño del cristal.

3.9.- Termodinámica

3.9.1.- Calor de formación

También conocida como entalpía de formación estándar o entalpía normal de formación; si la reacción se lleva a cabo a temperatura (25 °C) y presión (1 atm) que son las condiciones estándar en termoquímica. El calor de formación es la variación de entalpía cuando se forma un mol de compuesto a partir de sus elementos en estado normal. La entalpía de formación podrá ser positiva (reacción endotérmica), o negativa (reacción exotérmica).

El calor de formación estándar ΔH_f° es la entalpía molar convencional del compuesto relativa a los elementos que lo componen. Según esto, si se conocen los calores de formación ΔH_f° de todos los compuestos de una reacción química, el calor de reacción puede calcularse por la ecuación 1:

$$\Delta H_{f\text{formación}}^\circ = \Delta H_{\text{productos}}^\circ - \Delta H_{\text{reactivos}}^\circ, \text{ (Castellan, 1998)} \quad (1)$$

3.10.- Antecedentes de la mecánica cuántica

A continuación, una breve reseña de la química cuántica-química computacional.

- En 1899, Albert Michelson declaró que la ciencia física era sólida y sus leyes difícilmente podrían ser reemplazadas a raíz de la generación de nuevos conocimientos: “Nuestros futuros conocimientos sólo buscarán obtener la sexta cifra decimal”. En contraste, durante los años siguientes se dieron importantes avances científicos en este campo que revolucionó la concepción de la estructura de la materia.

- En 1900, Max Planck resuelve el problema de la radiación del cuerpo negro, donde propone que la energía electromagnética de frecuencia ν se emite o absorbe en cantidades llamadas *quantums* de energía iguales a $h\nu$; de esta forma se introduce el concepto de cuantización de la energía. En 1905, Albert Einstein siguiendo las ideas de Planck, explica el efecto fotoeléctrico proponiendo que la luz posee tanto propiedades ondulatorias como corpusculares al estar constituida por partículas

minúsculas a las que les nombra fotones. En 1913, Niels Bohr aplica la cuantización de la energía para postular su teoría atómica.

- En 1923, De Broglie profundiza el razonamiento de Einstein y plantea la naturaleza dual de la materia a escala microscópica. En 1925, Schrödinger presenta una ecuación independiente del tiempo que relaciona la energía promedio de un sistema con la función matemática ψ (función de onda) y permite conocer el estado mecánico-cuántico del sistema. Más tarde, en 1926 Bohr propone que el cuadrado del valor absoluto de la función de onda $|\psi|^2$ es una medida de la probabilidad de encontrar una partícula microscópica en un lugar dado del espacio.
- La postulación del principio de incertidumbre de Heisenberg, en 1927, revela que en un sistema mecánico-cuántico la posición y la cantidad de movimiento de la partícula no pueden ser conocidas al mismo tiempo; por lo tanto, estos sistemas manejan menos información que los sistemas mecánico-clásico, en donde es posible conocer las posiciones y momentos de las partículas involucradas, así como las fuerzas que actúan sobre ellas (Cruz-Garriz, 1986).
- A finales de la década de los setenta surge la química computacional, una nueva disciplina impulsada, en ese entonces, por distintas compañías farmacéuticas del mundo interesadas en la química medicinal y por el vertiginoso desarrollo del cómputo. La revolución computacional, iniciaba su impacto en la química al cambiar la idea fundamental de que para obtener conocimiento en esta disciplina científica era necesario hacer experimentos (Cuevas, 2003).

El núcleo de la química computacional implica el uso de modelos matemáticos, así como mecánica cuántica y la mecánica estadística, al igual que aspectos de física molecular y fisicoquímica con el fin de determinar propiedades moleculares empleando computadoras (Cuevas, 2003).

3.11.- Concepto de química cuántica y química computacional

En 1985, aparece lo que podría ser la definición formal de esta disciplina: Modelo cuantitativo del comportamiento químico utilizando una computadora y los formalismos de la química teórica (Cruz, 2010).

No debe considerarse a la química computacional como un rival de las técnicas experimentales, ya que ambas son complementarias: cada una permite obtener resultados que son imposibles de obtener por la otra y viceversa (Cuevas, 2003).

“La disciplina que comprende todos aquellos aspectos de la investigación en química que se beneficien con la aplicación de las computadoras”. Es decir, que se incluya la utilización de un equipo de cómputo para controlar un espectrofotómetro de infrarrojo, pasando desde luego por las aplicaciones que impactan sobre la estructura de las moléculas (Cuevas, 2003).

“La química computacional es el subcampo de la química teórica que implica el modelaje de aspectos químicos por computadora, ésta tiene aplicaciones en múltiples ramas de la ciencia: química orgánica e inorgánica, espectroscopia, bioquímica y catálisis, así como en ramas de la ingeniería” (Nicolás, 2006).

El término química teórica se encuentra asociado con la búsqueda de mejores teorías para describir cantidades determinadas experimentalmente, e incluye los desarrollos de la química cuántica, la mecánica cuántica y la mecánica estadística en modelos tendientes a explicar la realidad física del fenómeno de reactividad (Cuevas, 2003).

Los desarrollos de la química teórica se pueden transformar en algoritmos susceptibles de programarse, así que la química teórica es proveedora de métodos generados por el modelado molecular, la mecánica molecular, la dinámica molecular, el desarrollo de interfaces gráficas, entre otras como lo muestra la Figura 19.

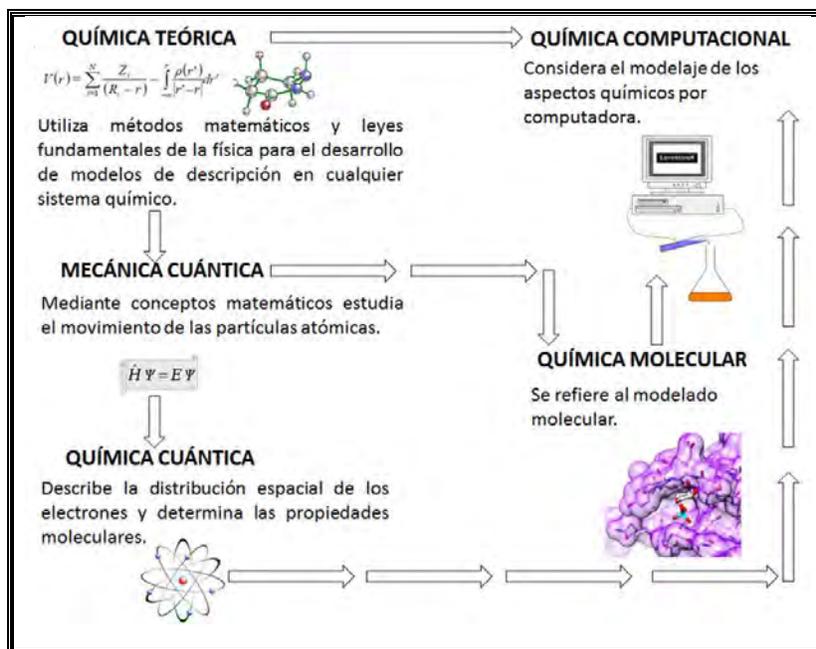


Figura 19.- Relación de la química computacional con otras áreas.

Cuando los sistemas moleculares son más grandes, las dificultades para calcularlas aumentan, ya que, la demanda de los recursos de cómputo requeridos es mayor; por ello, es preciso efectuar simplificaciones en el modelo teórico y de éstas surgen los métodos semiempíricos (Cuevas, 2003).

3.12.- Importancia de la química cuántica y química computacional

La importancia de esta área de la química ha sido ampliamente reconocida con la concesión en el año 1998 del premio Nobel de química a John Pople y Walter Kohn, los cuáles “han realizado contribuciones pioneras desarrollando métodos que pueden ser utilizados para estudios teóricos de las propiedades moleculares y de los procesos químicos en los cuales están involucrados”, Figura 20 (<http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1998/press.html>). Concretamente, en palabras del propio Comité, el galardón les fue concedido por los siguientes motivos: “A Walter Kohn por su desarrollo de la teoría de funcional de la densidad y John Pople por su desarrollo de métodos computacionales en química cuántica”.



Figura 20.- John Pople y Walter Kohn.

Aunque hay distintas definiciones de química computacional quizás la más apropiada sea la dada por Lipkowitz y Boyd: “Aquellos aspectos de la química que son explicados o realizados mediante ordenadores”. Mientras el modelado molecular nos da un modelo en 2D o 3D de la estructura de una molécula y sus propiedades, los métodos computacionales calculan la estructura y los datos apropiados necesarios para realizar el modelo.

3.13.- Química cuántica contemporánea

Las leyes y ecuaciones obtenidas a partir de los postulados fundamentales de la mecánica cuántica sentaron las bases, desde los albores del siglo XX, para el desarrollo de la química cuántica, permitiendo con esto la elaboración de teorías que predicen las propiedades químicas de átomos y moléculas. Los orbitales atómicos y sus propiedades fueron descritos por expresiones matemáticas llamadas funciones base.

Para el cálculo de funciones de onda moleculares se cuenta principalmente con dos métodos de cálculo diferentes: los cálculos Ab Initio y los cálculos semiempíricos; ambos buscan minimizar la energía de los sistemas estudiados a través de la aplicación de herramientas matemáticas y simplificaciones basadas en los conceptos de la teoría cuántica (Pérez, 2004).

La química computacional es una disciplina que permite la investigación de átomos, moléculas y macromoléculas mediante un sistema de ordenadores o actualmente incluso

con ordenador, cuando la investigación de laboratorio sea inapropiada, impracticable o imposible. La química computacional incluye aspectos como:

- El modelado molecular.
- Los métodos computacionales.
- El diseño molecular asistido por ordenador.
- Las bases de datos químicas.
- El diseño de síntesis orgánica.
- La búsqueda de datos en bases químicas.

Mientras el modelado molecular nos da un modelo en 2D o 3D de la estructura de una molécula y sus propiedades, los métodos computacionales calculan la estructura y los datos apropiados necesarios para realizar el modelo.

3.14.- Usos de los métodos computacionales

Los métodos computacionales se basan en el cálculo de los Mapas de Energía Potenciales (MEP) de las moléculas. La superficie o mapa de energía potencial es la envoltura de las fuerzas de interacción entre átomos de una molécula. De la superficie de energía potencial se puede derivar información estructural y química de la molécula (Aduldeka, 1991). Los tipos básicos de cálculos que se realizan con los diferentes métodos son:

- **Calculo de la Energía en un Punto:** La energía para una disposición dada de los átomos en un modelo o el valor de los MEP para un conjunto de coordenadas atómicas.
- **Optimización Geométrica:** Es la modificación sistemática de las coordenadas atómicas de un modelo dando como resultado una geometría donde las fuerzas netas en la estructura son iguales a cero.
- **Calculo de propiedades:** Es la predicción de determinadas propiedades físicas y químicas, tales como la carga, momento dipolar o el calor de formación. Los métodos computacionales pueden también realizar más funciones específicas tales como búsquedas conformacionales y simulaciones dinámicas moleculares.

3.15.- Modelado molecular

El modelado molecular fue el nombre dado a la aplicación de la mecánica molecular para la determinación estructural. Se incluye dentro de la química cuántica, y se caracteriza por el uso de técnicas gráficas para representar la estructura y comportamiento de las moléculas. Permite el estudio de distintas conformaciones de una molécula, y al acoplarse con los métodos de cálculo permite el estudio de las propiedades moleculares dependientes de la conformación (Nicolás y autores, 2006).

Ventajas del modelado molecular.

- a) Forma rápida, precisa y relativamente barata.
- b) Estudiar propiedades moleculares.
- c) Racionalizar e interpretar los resultados experimentales.
- d) Tomar decisiones para sistemas aún no estudiados.
- e) Estudiar sistemas hipotéticos.
- f) Diseñar nuevas moléculas.

3.16.- Optimización geométrica

La optimización geométrica se utiliza para localizar la conformación más estable de un modelo. Esto se debería realizar antes de hacer cualquier análisis o cálculo adicional de la molécula.

La determinación del mínimo de energía global y local se logra a través de la minimización de la energía; la optimización geométrica es un proceso iterativo y comienza con una geometría de partida (Beltrán, 2000).

3.17.- Métodos computacionales empleados

La química computacional abarca un amplio rango de métodos matemáticos que pueden dividirse en dos grandes categorías:

1. Mecánica Molecular, MMFF = Merck Molecular Force Field.
2. Mecánica Cuántica o Semiempírico

3.17.1.- Mecánica molecular

La mecánica molecular describe la energía de una molécula en términos de un conjunto de funciones de energía potencial. Las funciones de energía potencial y los parámetros usados para su evaluación se conocen como "campo de fuerza".

- La mecánica molecular: que aplica las leyes de la física clásica al núcleo molecular sin considerar explícitamente a los electrones, Figura 21.

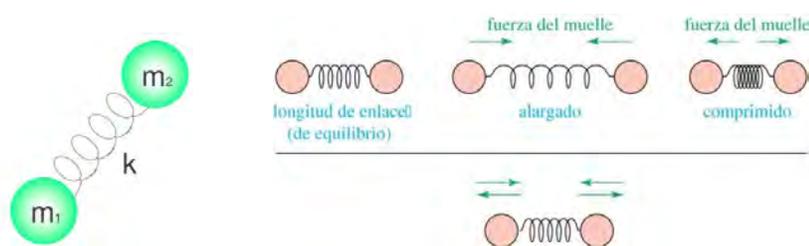


Figura 21.- Representación de átomos como esferas y los enlaces como resortes.

Los cálculos son más rápidos, sin considerar los electrones; se tiene una parametrización, aplicable a sistemas grandes.



Figura 22.- En mecánica molecular, los átomos se estiran como resorte e impactan.

Los métodos de la mecánica molecular se basan en los siguientes principios:

- Estas partículas se tratan como si fueran esferas.
- Los enlaces entre partículas se comportan como osciladores armónicos.
- La suma de todas las interacciones determina la distribución espacial (conformación)

de un conjunto de átomos.

- Las energías obtenidas en la mecánica molecular no son cantidades absolutas, solo se pueden utilizar para comparar energías estéricas relativas entre dos o más conformaciones de la misma molécula.

En general, la mecánica molecular trata a los átomos como esferas y a los enlaces como resortes, de manera que utiliza la ley de Hooke para el tratamiento matemático a la hora de describir la capacidad de los enlaces para alargarse, comprimirse, flexionarse y girarse. Los átomos no enlazados, los que tienen una distancia mayor de dos enlaces entre ellos, interactúan a través de atracciones de van der Waals, repulsiones estéricas, y atracciones o repulsiones electrostáticas, Figura 22.

La energía total de una molécula E se puede describir por tanto, como suma de las diferentes interacciones, ecuación 2:

$$\text{Energía} = \text{Energía de Tensión} + \text{Energía de Flexión} + \text{Energía de Torsión} + \text{Energía de Interacciones no Enlazantes} \quad (2)$$

La fiabilidad de un campo de fuerza en la mecánica molecular depende de los parámetros y la función de energía potencial que se use para describir la energía total del modelo (Andrés & Beltrán, 2000).

3.17.2.- Mecánica cuántica o método semiempírico

Los métodos de la mecánica cuántica describen las moléculas en términos de interacciones explícitas entre núcleos y electrones.

La mecánica cuántica se basa en la ecuación de Schrödinger para describir una molécula con un tratamiento directo de la estructura electrónica y que se subdivide a su vez en dos clases, según el tratamiento realizado, métodos semiempíricos y métodos ab initio ("desde el principio"), Figura 23.

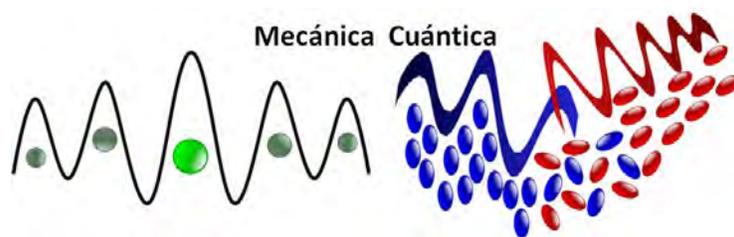


Figura 23.- En los métodos cuánticos se toman en cuenta los electrones del sistema.

Las constantes son físicas, utiliza las propiedades electrónicas de la molécula, además se hace uso de una gran cantidad de recursos de cómputo. Los métodos semiempíricos consideran solo el electrón de valencia del último nivel de energía.

Los métodos que se utilizan se dividen según la clasificación que se muestra a continuación en la Figura 24.

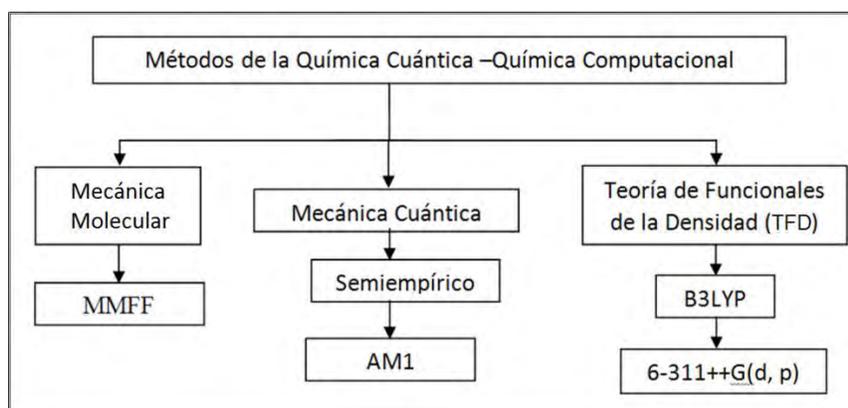


Figura 24.- Metodología de la química cuántica – química computacional.

Los núcleos y los electrones se distinguen unos de otros. Las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo son explícitas. Dichas interacciones están dirigidas por el movimiento y las cargas de los electrones.

Estas interacciones determinan la distribución espacial del núcleo, los electrones y sus energías. En una molécula con muchos electrones y núcleos, el propósito de la mecánica cuántica es describir sus orbitales y energías de manera análoga a la ecuación de Schrödinger.

El programa Spartan '06 proporciona los siguientes métodos:

- ❖ Métodos de mecánica molecular: **MMFF**, SYBYL.
- ❖ Métodos semiempíricos: **AM1**, PM3, MNDO.

Cálculos semiempíricos

Estos cálculos se emplean para moléculas de medianas a grandes y de no más de 1000 átomos. Las primeras aplicaciones fueron exclusivas para electrones π y compuestos conjugados planos, pues son los más sensibles a perturbaciones químicas. La función obtenida era π -electrónica (ψ_π) y permitía encontrar una energía π -electrónica E_π .

3.17.3.- Teoría de funcionales de la densidad, B3LYP 6-311++G(d,p)

La Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) puede expresarse a partir de la densidad electrónica mediante el uso de correlaciones, en la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica (Andrés & Beltrán, 2000).

La TFD calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular (ρ) y a partir de este valor estima la energía electrónica molecular. Además, expresa la energía electrónica en función de la energía cinética de los electrones, de la energía potencial por la repulsión entre electrones y por la atracción de núcleos y electrones, de la correlación entre el movimiento de los electrones y de la energía de intercambio electrónico (Cuevas, 2003).

Uno de los modelos de cálculo que utiliza la TFD es el funcional de Becke de tres parámetros (B3). Este modelo busca la construcción de una función de energía involucrando tres parámetros semiempíricos, ajustados a datos experimentales.

La combinación del modelo B3 con el funcional de Lee, Yang y Parr (LYP), que utiliza un gradiente de corrección para el cálculo de la energía de correlación, da lugar al método híbrido de cálculo B3LYP, el cual es ampliamente usado (Nicolás, 2006).

La base de cálculo utilizada en un análisis teórico se refiere al conjunto de funciones base involucradas, el cual puede ser breve (utilizando el número mínimo de funciones base) o extenso (incrementando el número de funciones base). Dependiendo del conjunto seleccionado se podrá incluir un mayor número de orbitales atómicos en el cálculo (conjuntos de base de valencia dividida), o bien modificar su tamaño y su forma, así como contemplar más orbitales atómicos que los requeridos para la descripción del estado basal del átomo (conjuntos de base polarizados y funciones difusas).

En cuanto a los cálculos determinados teóricamente de los espectros de infrarrojo, se utilizó un factor de correlación de 0.9679, que no es más que un factor de escala (Andersson & Duval, 2005).

3.17.3.1.- Interpretación del funcional B3LYP

La Interpretación de Funcional B3LYP 6-311++G(d,p), (Becke, 1993), es como a continuación se describe:

B= Becke

3= Los 3 parámetros A, B, C.

L= Lee

Y= Yang

P= Parr

Los 3 parámetros A, B, y C, son obtenidos empíricamente, de modo que los resultados ajusten 56 energías de atomización, 42 potenciales de ionización, 8 afinidades protónicas, y 10 energías atómicas correspondientes a elementos de la primera fila.

Dónde:

A= 0.80; B= 0.72; C= 0.81

Funcional híbrido, ecuación 3:

$$AE_x^{Slater} + (1 - A)E_x^{HF} + BE_x^{Becke88} + CE_c^{LYP} + (1 - C)E_c^{VWN} \quad (3)$$

Función Base: 6-311++G**

- a) Cada e^- de la capa interna se describe con una función contraída (FC), combinación lineal de 6 *funciones primitivas (FP)*.
- b) A cada átomo ($\neq H$) se le añade un conjunto de *orbitales d* (o f).
- c) A cada átomo de H se le añade un conjunto de *orbitales 2p*.

Bases extendidas o Bases de Pople.

Incluye más de una función por cada orbital atómico ocupado. Así se les suele denominar cuando se está añadiendo ** si se extiende el conjunto de funciones base de funciones de polarización y ++ si se añaden funciones difusas.

La división de valencia permite cambiar el tamaño de los orbitales pero no su forma. Las bases con polarización evitan esta limitación al adicionar orbitales con mayor momento angular respecto al requerido para la descripción del estado basal de cada átomo; así se integran *funciones con polarización* (Cuevas & Cortés, 2003).

Las *funciones difusas* son versiones “más extendidas” que las funciones tipo *s* y *p* usuales. Permiten que los orbitales ocupen una gran región del espacio. Estas bases con funciones base difusas son importantes para sistemas donde los electrones están relativamente lejos de los núcleos: sistemas excitados, sistemas con bajo potencial de ionización, sistemas con significativa carga negativa, etc. (Binkley & Autores, 1980).

3.18.- Ventajas y desventajas de los métodos computacionales empleados

Su desarrollo ha logrado que numerosas investigaciones tengan el respaldo matemático o modelado del sistema lo que lleva a poder explicarlo de una forma más precisa. El uso de la química computacional no hace que se desligue la parte práctica de la química, debido a que la forma de comprobar que los modelos son los adecuados o que las propiedades calculadas son cercanas o correctas a las propiedades reales es el trabajo experimental. Esto quiere decir que sin el trabajo de laboratorio la química computacional no existiría.

Tabla 6.- Comparación de los métodos de cálculo más utilizados en química computacional (Suárez, 2012).

Método	Fundamento	Rango de aplicación	Ventajas	Desventajas
Mecánica molecular	Potenciales de interacción, física clásica.	1-10 ⁵ átomos	Se requiere poca potencia del ordenador. Gran rapidez, muy eficientes en fases condensadas.	Aplicación delimitada por el potencial del cálculo seleccionado, requiere datos experimentales.
Semiempíricos	Ecuación de Schrödinger y función de onda o Teorema de Kohn Sham y densidad electrónica (utilizando forma de ajuste)	1-10 ⁴ átomos	Gran rapidez, fácil de usar, bastante fiable en moléculas orgánicas, utiliza aproximaciones.	Errores no sistemáticos. Escasa fiabilidad en moléculas con metales y especies inestables, requiere datos experimentales.
TFD	Teorema de Kohn Sham y densidad electrónica.	1-10 ³ átomos	Más rápido que Ab Initio pero aplicación limitada.	Exceso de métodos. No hay pautas para mejorar los resultados.

4.- Justificación

Hay muchos campos de las ciencias físicas, químicas y la ingeniería donde la clave para el logro científico y tecnológico es la comprensión y el control de las propiedades de la materia a escala de átomos y moléculas individuales que conlleva al desarrollo de un país.

Los aminoácidos y dipéptidos se utilizan principalmente en la industria de los alimentos como *potenciadores de sabor*; y en la alimentación animal y humana como *aditivos* (García, 2004).

Tabla 7.- Principales usos de los aminoácidos (García, 2004).

<i>Aminoácido</i>	<i>Aplicación Industrial</i>
L-alanina	Edulcorante, nutrición humana. La L-alanina se añade a jugos de frutas para mejorar el sabor. Sabor a caramelo.
Ácido L-Aspártico	Saborizante ácido, agente terapéutico, nutrición humana, edulcorante. El ácido L- aspártico (aspartato) se añade a jugos de frutas para mejorar el sabor.
L-cisteína	Agente terapéutico, nutrición humana, antioxidante. La L-cisteína mejora la calidad del pan durante el proceso de su preparación; actúa como antioxidante y conservador en jugos de frutas.
L-fenilalanina	Saborizante amargo, nutrición humana, edulcorante. El edulcorante obtenido a partir de los dos aminoácidos combinados (dipéptido), L-fenilalanina y ácido L-aspártico, es el aspartamo de bajas calorías usado en refrescos.
L-glicina	Edulcorante, nutrición humana. Sabor dulce a caramelo. Mejora gusto y sabor.
L-leucina	Sabor a queso horneado, nutrición humana. La L-leucina junto con la sucralosa y la lactosa en combinación con los glucósidos de esteviol (stevia), tiene propiedades edulcorantes potentes.
L-valina	Saborizante con aroma a chocolate, nutrición humana. En la ganadería, en específico a la producción porcina, dentro de su dieta se les suministra L-valina junto con lisina, metionina, treonina y triptófano, con la finalidad de aumentar la masa muscular.

*Los aminoácidos L (levogiro) son más compatibles con la bioquímica del organismo vivo.

La producción de aminoácidos por procesos biotecnológicos ha sido una de las grandes aportaciones de la biotecnología a la alimentación. El 60% de los aminoácidos producidos se destinan a la industria de los alimentos, en la cual *se usan individualmente o en combinación para acentuar el sabor* (García & Autores, 2004).

La composición en aminoácidos de la proteína dietética afecta profundamente a la retención de la proteína animal, ya que la eficiencia con que los aminoácidos absorbidos van a ser utilizados en los tejidos (fundamentalmente para la síntesis de proteína muscular) depende fuertemente del grado en que la proporción de aminoácidos que llega a los tejidos se asemeje a la proporción relativa en que éstos constituyen la “proteína media” del cerdo, denominada proteína ideal (Cole, 1978).

La utilización de aminoácidos sintéticos se ha convertido en una práctica común en la alimentación del ganado porcino (Barea & Autores, 2010).

4.1.- Selección de los aminoácidos

La selección de los aminoácidos mencionados en la Tabla 8 se llevó a cabo de la siguiente manera:

Tabla 8.- Clasificación de los aminoácidos según su tipo, polaridad y síntesis biológica.

<i>Aminoácido</i>	<i>Tipo de aa</i>	<i>Polaridad</i>	<i>Síntesis biológica</i>
<i>ala</i>	alifático	No polar (hidrófobo)	No esencial
<i>asp</i>	ácido	Con carga negativa	No esencial
<i>cys</i>	azufrado	Polar, sin carga	No esencial
<i>gly</i>	alifático	Polar, sin carga	No esencial
<i>leu</i>	alifático	No polar (hidrófobo)	Esencial
<i>phe</i>	aromático	No polar (hidrófobo)	Esencial
<i>val</i>	alifático	No polar (hidrófobo)	Esencial

Se buscó que fueran cuatro aminoácidos alifáticos para tener un margen más amplio en cuanto al análisis de los resultados, alanina, glicina, leucina y valina. Se incluyeron a esta lista además un aminoácido ácido, ácido aspártico; un aminoácido azufrado, cisteína; y un aminoácido aromático, fenilalanina.

De estos tres últimos aminoácidos se esperan resultados que pudieran salir de la tendencia de los aminoácidos alifáticos.

4.2.- Selección de los dipéptidos

La selección de los dipéptidos señalados en la Tabla 9, se llevó de tal manera que cada uno de ellos represente el comportamiento molecular de dipéptidos similares.

*Dímeros con un aminoácido alifático.

*Dímero con aminoácido azufrado.

*Dímero con aminoácido aromático.

*Dímero con aminoácido ácido.

Tabla 9.- Dipéptidos: 5 de 8 dipéptidos tienen en común a la glicina. Dos homodímeros, uno de glicina y otro de alanina. Dos dipéptidos tienen a la fenilalanina.

Dipéptido	aa	Tipo de aa	aa	Tipo de aa	Dipéptido	aa	Tipo de aa	aa	Tipo de aa
gly-ala	<i>gly-</i>	alifático	<i>-ala</i>	alifático	ala-ala	<i>ala-</i>	alifático	<i>-ala</i>	alifático
gly-asp	<i>gly-</i>	alifático	<i>-asp</i>	ácido	ala-phe	<i>ala-</i>	alifático	<i>-phe</i>	aromático
gly-cys	<i>gly-</i>	alifático	<i>-cys</i>	azufrado					
gly-gly	<i>gly-</i>	alifático	<i>-gly</i>	alifático	val-phe	<i>val-</i>	alifático	<i>-phe</i>	aromático
gly-leu	<i>gly-</i>	alifático	<i>-leu</i>	alifático					

4.3.- Aplicaciones de los dipéptidos en alimentos

En el mercado actual existe una nueva tendencia que está relacionada con el diseño y producción de péptidos bioactivos. De aquí radica la importancia de conocer a fondo la estructura química y las propiedades particulares de una molécula, que esté íntimamente relacionada en el proceso de elaboración de algún producto, llámese aditivo, edulcorante, saborizante, conservador, etc.

Los péptidos funcionales o bioactivos se definen como secuencias de aminoácidos inactivos, que ejercen determinadas actividades biológicas una vez que se han liberado por hidrólisis química o enzimática (Diehl-Jones WL & Askin, 2004).

Generalmente, son péptidos de tamaño pequeño, de 2 a 20 aminoácidos, aunque en algunas ocasiones pueden exceder esta longitud, que son liberados durante el procesado industrial de los alimentos, o bien durante la digestión gastrointestinal (Mulero & Autores, 2011).

Los péptidos bioactivos con propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras más estudiados son aquellos que proceden de la leche y los productos lácteos, (Gauthier & Autores, 2006). Este efecto parece estar relacionado con la *carga neta positiva* de estos péptidos, que se organizan estructuralmente y provocan la formación de canales iónicos en la membrana de los microorganismos (Agawa & Autores, 1991), alterando su permeabilidad y provocando la muerte celular (Bellamy & Autores, 1992).

La técnica de infrarrojo proporciona información acerca de vibraciones en las moléculas de una muestra (alimentos); lo mismo aplica para la espectrofotometría Raman, que confirma los resultados del espectro IR. Por tanto, este fenómeno se representa en forma de resultado como un gráfico conocido como espectro de infrarrojo. Sin embargo, a menudo es difícil observar diferencias por medio de una rápida comparación visual entre espectros de alimentos auténticos y adulterados. Por esta razón, hoy en día y dado el avance en los sistemas computacionales, se utiliza la información obtenida en un espectro de IR (en forma de datos numéricos) en combinación con técnicas de análisis de datos para detectar la adulteración en alimentos o bebidas (Vandevoort, 1992.).

Una vez descrito lo anterior, se resalta en este apartado, que esta es una de las metas a alcanzar en el presente trabajo, que permite aportar información a quién le sea necesaria en el área de investigación y desarrollo de nuevos péptidos con una función específica.

El apoyo en las herramientas proporcionadas por la química computacional, se ve reflejado en el ahorro de tiempo y rapidez de los resultados que se pretenden analizar, según se desee. Hoy en día, la vida laboral está en constante movimiento y evolución, y esto le permite un desarrollo más acelerado en el área de la química y la industria, además del resto de las áreas involucradas en este estudio.

5.- Planteamiento del Problema

Analizar la energía del enlace peptídico en la formación de los dímeros. Así como propiedades moleculares: geométricas, electrónicas y espectrofotométricas que permitan explicar la formación de oligómeros. Asimismo, se identificarán las zonas *Nucleofilicas* o *Electrofilicas* que presenta el dímero. Considerando que los aminoácidos participantes en cada uno de los dímeros tienen características definidas. Además de correlacionar los resultados teóricos de los dímeros con aquellos obtenidos a nivel experimental. También se comparará el comportamiento molecular de aminoácido y dipéptido.

6.- Hipótesis

A través de este estudio teórico-experimental, se analizará la importancia y la relación que guardan entre sí, la estructura química y las propiedades geométricas, electrónicas y espectroscópicas de siete aminoácidos (ala, asp, cys, phe, gly, leu y val); y ocho dipéptidos (ala-ala, ala-phe, gly-ala, gly-asp, gly-cys, gly-gly, gly-leu, y val-phe). Con este estudio se verificará si existe una correlación entre el nivel de teoría utilizado para realizar las determinaciones teóricas de los respectivos aminoácidos y dipéptidos y la metodología experimental.

7.- Objetivo General

Determinar a nivel teórico las propiedades geométricas, electrónicas y espectroscópicas de siete aminoácidos, (alanina, ácido aspártico, cisteína, fenilalanina, glicina, leucina y valina); y ocho dipéptidos, (alanina-alanina, alanina-fenilalanina, glicina-alanina, glicina-ácido aspártico, glicina-cisteína, glicina-glicina, glicina-leucina y valina-fenilalanina); empleando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p) en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD); para comprender la formación de oligómeros.

7.1.- *Objetivos particulares*

- ❖ Realizar el análisis conformacional a nivel semiempírico, AM1, de los siete monómeros y ocho dímeros, para localizar la conformación de mayor estabilidad con base a la energía relativa obtenida de acuerdo al método computacional.
- ❖ Optimizar los conformeros seleccionados de cada uno de los monómeros y dímeros, empleando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p), para nuevamente elegir aquellas estructuras de menor energías a este nivel.
- ❖ Verificar la energía de aminoácidos y dipéptidos optimizados. Mediante el uso de la ecuación de entalpía de reacción que involucra a las entalpías de productos y reactivos para determinar la energía requerida para la formación del enlace peptídico en los dímeros.
- ❖ Analizar los parámetros geométricos (longitudes de enlace, ángulos de enlace, ángulos diedros) de las moléculas optimizadas, aminoácidos y dipéptidos. Para los dímeros, longitudes de enlace peptídico. Empleando el visualizador GaussView 5.0.
- ❖ Determinar las frecuencias vibracionales armónicas (FT-IR) y el espectro Raman a nivel teórico de los aminoácidos y compararlos con resultados reportados previamente en la literatura. Particularmente, a cisteína y leucina se les determinó su Raman experimental por no encontrarse reportado. El análisis teórico espectroscópico de aminoácidos se correlacionará con los modos vibracionales teóricos de los dipéptidos.
- ❖ Complementariamente, se realizó un análisis de los datos de Difracción de Rayos X de los aminoácidos mediante el uso del equipo Difractómetro de Rayos X; no se encuentra reporte alguno de la cisteína sola en cuanto a DRX.

8.- Metodología

8.1.- Metodología computacional

A los siete monómeros y ocho dímeros con diferentes arreglos estructurales, se les realizó el análisis conformacional con el programa Spartan'06 para PC. Una vez seleccionado el conformero más estable de cada molécula, se cambió el formato del archivo de salida a un formato reconocido por Gauss View 5.0, el cual permite mostrar las coordenadas de los átomos de las moléculas que son necesarias para llevar a cabo la optimización con ayuda de la Supercomputadora *Miztli* (DGTIC-UNAM), empleando Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD); en particular, se usó el funcional híbrido B3LYP y con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p).

A las estructuras de máxima estabilidad de los aminoácidos y dipéptidos, se les determinaron las propiedades geométricas, longitud de enlace, ángulo de enlace y ángulo diedro. En caso de los dipéptidos solamente longitud de enlace peptídico; propiedades electrónicas, tales como cargas eléctricas, orbitales HOMO-LUMO y mapa de potencial electrostático; y propiedades espectroscópicas, de manera particular IR-Raman. Evaluadas en fase gas.

8.2.- Metodología experimental

El aminoácido ácido aspártico no tiene previamente reportado a nivel experimental el espectro de IR-Raman. La espectrofotometría de infrarrojo FT-IR se realizó por la Transformada de Fourier mediante el uso de un espectrofotómetro de infrarrojo, con el equipo Nicolet Modelo 6700 FT-IR Thermo Scientific, en la región de frecuencia 400-4000 cm^{-1} . La espectrofotometría Raman, se realizó en un Microscopio Focal Raman UHTS Alpha Serie 300 Witec, de espectro simple. Todas las muestras se analizaron en estado sólido (polvo).

Con el propósito de correlacionar el espectro del aminoácido con las bandas del dipéptido a nivel teórico. Para conservar el error experimental se determinó la espectrofotometría de los otros aminoácidos con el mismo fin.

La Difracción de Rayos-X se llevó a cabo mediante el uso del equipo Kristalloflex Modelo Diffraktometer D500 Marca Siemens, usando radiación Cu K α ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$), con una velocidad de barrido de $2^\circ / \text{min}$, tamaño de paso de 0.02, y un rango 2θ de $10\text{-}40^\circ$, para la identificación de cristales sintetizados.

9.- Resultados y Discusión

9.1.- Análisis conformacional

La Tabla 10 muestra los resultados de los siete aminoácidos propuestos. El análisis conformacional se realizó por dos vías, escalado (MM→SE) y directo (SE). En negritas se indican los de máxima estabilidad. Tres de ellos obtenidos por la vía escalada y cuatro por la vía directa.

Tabla 10. Aminoácidos seleccionados. Diferencia energética entre los métodos directo y escalado.

<i>aa</i>	<i>Método</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>	<i>aa</i>	<i>Método</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>	<i>Diferencia (kcal/mol)</i>
ala	MM→SE	-105.0	ala	SE	-105.0	0.0
asp	MM→SE	-193.8	asp	SE	-195.3	1.6
cys	MM→SE	-92.6	cys	SE	-97.8	5.1
gly	MM→SE	-101.5	gly	SE	-101.5	0.0
leu	MM→SE	-116.8	leu	SE	-122.2	5.4
phe	MM→SE	-78.1	phe	SE	-78.1	0.0
val	MM→SE	-115.6	val	SE	-115.6	0.0

*SE (Método Directo)

**AM1 (Método Escalado)

Para los dipéptidos, se buscaron todas las posibilidades de unión para encontrar el dímero de menor energía. En la Tabla 11 que recopila los dipéptidos de máxima estabilidad, sitio de unión, ya sea del lado del grupo amino, o del lado del grupo carboxilo. De los ocho dipéptidos, seis dímeros fueron seleccionados (letra negrita) por el método directo y dos dímeros por el método escalado.

Al final de la Tabla 11, se tiene un caso especial encontrado durante el arreglo de los aminoácidos, que consiste en la unión del grupo amino de la glicina con el azufre de la cisteína. Se forma un enlace distinto al enlace peptídico y además presenta mayor estabilidad en comparación con las energías obtenidas de los distintos arreglos del mismo dímero.

Tabla 11. Dipéptidos. Diferencia energética entre los métodos directo y escalado.

<i>Dipéptido</i>	<i>Método</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>	<i>Dipéptido</i>	<i>Método</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>	<i>Diferencia (kcal/mol)</i>
ala-ala	AM1	-144.3	ala-ala	SE	-144.9	0.6
ala-phe	AM1	-118.0	ala-phe	SE	-119.0	1.0
gly-ala	AM1	-140.6	gly-ala	SE	-141.4	0.7
gly-asp	AM1	-232.9	gly-asp	SE	-232.5	0.4
gly-cys	AM1	-133.6	gly-cys	SE	-134.5	0.8
gly-gly	AM1	-77.2	gly-gly	SE	-77.2	0.0
gly-leu	AM1	-157.5	gly-leu	SE	-158.6	1.0
val-phe	AM1	-128.3	val-phe	SE	-129.6	1.3
gly- cysS_AM1*	AM1	-184.1	gly- cysS_SE *	SE	-192.5	8.4

*Caso especial; SE (Método Directo); AM1 (Método Escalado).

De acuerdo a las Tablas 10 y 11, de aquí en adelante se trabajarán con los monómeros y dipéptidos más estables, es decir, con aquellos que presentaron la mínima energía, y que son señalados en letra negrita.

9.2.- Optimización de las moléculas con B3LYP 6-311++G(d, p)

9.2.1.- Aminoácidos

Todos los aminoácidos y dipéptidos presentaron configuración *Trans*. En la Tabla 12 se muestran los resultados encontrados de las energías optimizadas a nivel de la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), empleando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones base 6-311++G(d, p).

Aquí se resalta el número del conformero que se seleccionó durante el análisis conformacional; las energías primeramente obtenidas en u.a. (unidades atómicas) o Hartrees y en kcal/mol.

Tabla 12. Energía optimizada de los aminoácidos seleccionados.

<i>Aminoácidos</i>	<i>#Confórmero</i>	<i>u.a. (Hartrees)</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>
ala	1	-323.856079600	-203207.6
asp	1	-512.487006100	-321566.4
cys	1	-722.068919500	-453071.2
gly	2	-284.529606548	-178531.7
leu	1	-441.828495300	-277230.9
phe	25	-554.959874200	-348216.6
val	25	-402.503680400	-252556.0

9.2.1.- Dipéptidos

La Tabla 13 muestra los resultados de las energías optimizadas para los dipéptidos, estudiados a nivel teórico de la Teoría de Funcionales de la Densidad, empleando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones base 6-311G++(d,p). La Tabla 13 muestra las moléculas de H₂O y H₂ optimizadas a nivel TFD para ser utilizadas en el cálculo de las energías de formación del enlace peptídico. La molécula de H₂ se utilizará para el dipéptido gly-cys.

Tabla 13. Energía optimizada de los dipéptidos seleccionados.

<i>Dipéptido</i>	<i>u.a. (Hartrees)</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>	<i>Dipéptido</i>	<i>u.a. (Hartrees)</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>
ala-ala	-571.2579926	-358443.0	gly-gly	-492.6045496	-309090.9
ala-phe	-802.3634252	-503453.0	gly-leu	-649.9038567	-407790.4
gly-ala	-531.9316891	-333767.2	val-phe	-881.0127092	-552802.5
gly-asp	-720.5674236	-452129.1	Caso especial		
gly-cys	-930.1471576	-583632.6	glyNH ₂ -cysS*	-1005.376463	-630836.1
Optimización de H ₂ O y H ₂					
<i>Agua</i>	<i>u.a. (Hartrees)</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>	<i>Hidrógeno</i>	<i>u.a. (Hartrees)</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>
H ₂ O	-76.4585308	-47974.87	H ₂	-1.1795715	-740.14

*Caso Especial.

9.3.- Energía de formación del enlace peptídico

Las energías de formación del enlace peptídico se calcularon a partir de las energías optimizadas de los monómeros y dímeros, Tabla 14; como se expresa en la Ecuación 1, pero reformulada en la ecuación 4:

$$\Delta H_{\text{formación}}^{\circ} = \Delta H_{\text{productos}}^{\circ} - \Delta H_{\text{reactivos}}^{\circ} \text{ , (Castellan, 1998)} \quad (1)$$

$$E_{\text{formación}} = E_{\text{dipéptido}} + E_{\text{H}_2\text{O}} - (E_{\text{monómero 1}} + E_{\text{monómero 2}}) \quad (4)$$

Donde

$E_{\text{formación}}$: Energía resultante de la unión de dos aminoácidos, (kcal/mol).

$E_{\text{dipéptido}}$: Energía optimizada del dipéptido, (kcal/mol).

$E_{\text{H}_2\text{O}}$: Energía de la molécula de agua que se forma al crearse el enlace peptídico, (kcal/mol).

$E_{\text{monómero 1}}$: Energía de un monómero, que puede ser cualquier aminoácido, (kcal/mol).

$E_{\text{monómero 2}}$: Energía de un monómero, que puede ser cualquier aminoácido, (kcal/mol).

Nota: Los monómeros pueden ser iguales o diferentes.

La Ecuación 5 solo aplica al dipéptido de gly-cys, donde se une la glicina con el azufre de la cisteína.

$$E_{\text{formación}} = E_{\text{dipéptido}} + E_{\text{H}_2} - (E_{\text{monómero 1}} + E_{\text{monómero 2}}) \quad (5)$$

E_{H_2} : Energía de hidrógeno molecular, (kcal/mol).

Tabla 14. Resultados de las energías de formación.

$E_{\text{formación}} = E_{\text{dipéptido}} + E_{\text{H}_2\text{O}} - (E_{\text{monómero 1}} + E_{\text{monómero 2}})$			
<i>Dipéptido</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>	<i>Dipéptido</i>	<i>Energía (kcal/mol)</i>
ala - ala	-2.74	gly - cys	-3.17
ala - phe	-3.77	gly - gly	-2.43
gly - ala	-2.84	gly - leu	-2.69
gly - asp	-5.86	val - phe	-4.82
Caso Especial*		Optimización de H ₂ O y H ₂	
gly - cys	27.99	H ₂ O	-47974.87
		H ₂	-740.14

*No se forma enlace peptídico (átomos N-S)

La energía de formación del enlace peptídico indica que siguen el siguiente orden:



Los dipéptidos ala - ala, gly - ala, gly - gly y gly - leu muestran una energía de formación de enlace peptídico entre -2.43 a -2.84 kcal/mol, que corresponden a los arreglos entre aminoácidos alifáticos. El dipéptido gly-cys, que tiene un arreglo de un aminoácido alifático con un aminoácido azufrado, posee una energía de formación de enlace peptídico de 3.17 kcal/mol. Los dímeros. ala - phe y val - phe formados con un aminoácido aromático y un aminoácido alifático, presentan una energía de -3.77 y 4.82 kcal/mol. Finalmente, el dímero gly - asp, formado entre un aminoácido alifático y un aminoácido ácido, presenta una diferencia de energía de -5.86 kcal/mol. El dímero gly - cys, no es estable por la energía mostrada. Además este no corresponde a un enlace peptídico. La energía de formación del enlace peptídico es muy fuerte en el dímero gly - asp. La diferencia energética se debe al efecto estérico que presentan las moléculas en el espacio tridimensional y el volumen de los grupos R de los aminoácidos.

9.4.- Propiedades geométricas

Con respecto a las propiedades geométricas de los aminoácidos, en el caso de las longitudes de enlace, se tomó como referencia la estructura enumerada del aminoácido alanina, por tener un grupo R diferente al hidrógeno, cosa que no sucede con la glicina; esto facilita la comparación de los resultados obtenidos en cada uno de los monómeros.

De acuerdo a las diferencias estructurales de los aminoácidos, los dímeros formados con una molécula de glicina, la referencia será la glicina-alanina. Para los dímeros con un monómero de alanina, la referencia será el dipéptido alanina-alanina. Con el dímero valina-fenilalanina, no hay ningún problema, solo se señala el número de los átomos que participan en los enlaces.

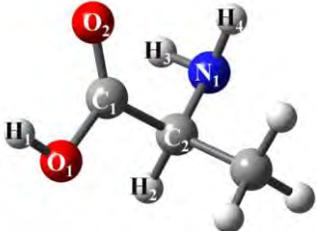
Para los ángulos se hicieron las mismas consideraciones, pero con la pequeña diferencia de que no se tomaron en cuenta los átomos de hidrógeno, cuidando siempre de que los átomos correspondieran a los indicados para realizar la comparación de datos.

9.4.1.- Longitud de enlace (Å)

9.4.1.1.- Aminoácidos

En la Tabla 15, se muestran las longitudes de enlace de los átomos. Para el H₁-O₁ que forma parte del grupo carboxilo, la cisteína tiene una longitud de 0.983 Å que es mayor en comparación con la longitud del resto de los aminoácidos, que está en 0.969 Å. Con respecto al carbonilo, O₁-C₁, del grupo carboxilo, tiene un valor de 1.356 Å en cuatro aminoácidos: ala, leu, gly y val (tipo alifático); los aminoácidos cys, asp y phe, están por debajo de este grupo con una diferencia de 0.020 Å, que es el caso de la cisteína que tiene el valor más pequeño. Con respecto al grupo amino, se tiene que la longitud de enlace N-H de ambos hidrógenos oscila entre un valor de 1.016 Å y 1.013 Å en todos los aminoácidos, excepto la cisteína con 1.018 Å.

Tabla 15. Longitudes de enlace (Å) de los átomos de los monómeros.

							
<i>Enlace</i>	<i>ala</i>	<i>asp</i>	<i>cys</i>	<i>gly</i>	<i>leu</i>	<i>phe</i>	<i>val</i>
H ₁ -O ₁	0.969	0.969	0.983	0.969	0.969	0.970	0.969
O ₁ -C ₁	1.356	1.352	1.336	1.356	1.356	1.354	1.356
C ₁ -O ₂	1.206	1.206	1.204	1.205	1.206	1.207	1.206
C ₁ -C ₂	1.532	1.538	1.547	1.524	1.530	1.537	1.530
C ₂ -H ₂	1.094	1.097	1.097	1.095	1.093	1.097	1.094
C ₂ -N ₁	1.455	1.457	1.467	1.448	1.456	1.454	1.457
N ₁ -H ₃	1.015	1.014	1.013	1.015	1.015	1.014	1.014
N ₁ -H ₄	1.016	1.015	1.018	1.015	1.016	1.015	1.015

Å = Amstrong

De acuerdo a *Fischer & Autores (2005)*, la glicina en su forma *zwitteriónica*, tiene las longitudes de enlace por el método TFD (B3LYP/6-311++G(d,p)) y HF/6-311++G(d,p) como se encuentran en la Tabla 16.

Tabla 16.- Comparación de longitudes de enlace (Å) para gly zwitteriónica con otros métodos, y la gly neutra.

	6-311++G(d,p)		
	TFD B3LYP	HF	TFD (en este trabajo)
Enlace	Zwitterión		Neutro
O ₁ -C ₁	1.245	1.223	1.356
C ₁ -O ₂	1.270	1.245	1.205
C ₁ -C ₂	1.570	1.554	1.524
C ₂ -N ₁	1.520	1.502	1.448

*HF= Hartree-Fock

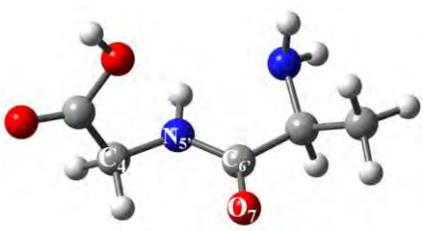
Los datos reportados previamente por *Fischer & Autores (2005)*, resultaron menores que los correspondientes obtenidos en este estudio. La diferencia en la longitud O₁-C₁ fue de 0.133 Å. Las otras diferencias en las distancias interatómicas para C₁-O₂, C₁-C₂ y C₂-N₁; son 0.065Å, 0.046Å, 0.072Å respectivamente.

Para realizar la comparación de datos con respecto a parámetros geométricos, se tomó como referencia a la glicina, ya que es el aminoácido más estudiado, de estructura más pequeña y sencilla, tiene un hidrógeno como grupo R.

9.4.1.2.- Dipéptidos

En la Tabla 17, únicamente se señalan las longitudes de enlace, más próximos al enlace peptídico. Para los primeros cuatro dímeros que tiene en común el aminoácido de glicina, el enlace C-N más corto lo presenta el dímero gly-ala con una longitud de 1.439 Å; para el enlace N-C, el enlace más corto lo tiene el dímero gly-asp con una longitud de 1.350 Å, el cual representa al enlace peptídico. Por último, para el carbonilo C=O, la longitud más pequeña es para los dímeros gly-ala y gly-gly, con 1.222 Å.

Tabla 17. Longitudes de enlace (Å) de los átomos de los dipéptidos gly-ala, gly-asp, gly-cys, gly-gly y gly-leu.



glicina - alanina

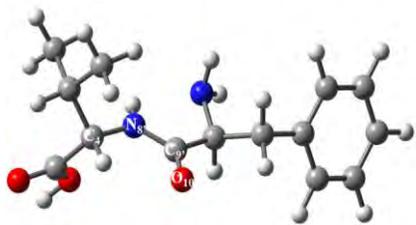
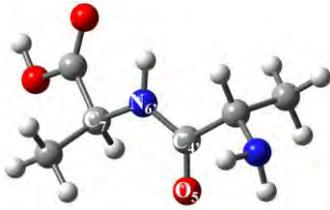
<i>Enlace</i>	<i>gly-ala</i>	<i>gly-asp</i>	<i>gly-cys</i>	<i>gly-gly</i>	<i>gly-leu</i>
C ₄ -N ₅ '	1.439	1.442	1.440	1.441	1.445
N ₅ '-C ₆ '	1.360	1.350	1.356	1.363	1.361
C ₆ '-O ₇	1.222	1.225	1.223	1.222	1.224

Å = Amstrong

' = átomo que participa en el enlace peptídico.

La Tabla 18 muestra los resultados de los dipéptidos val-phe, ala-ala, y ala-phe. Aunque la numeración no coincide por el tipo de estructura, podemos analizar los resultados de estos tres dipéptidos. El enlace C₇-N₆ más corto, 1.223 y 1.224 Å le corresponde a los dipéptidos ala-phe y ala-ala respectivamente. Por último, un enlace largo lo presenta el dímero val-phe con un valor de 1.359 Å.

Tabla 18. Longitudes de enlace (Å) de los átomos de los dipéptidos val-phe, ala-ala, y ala-phe.

				
valina – fenilalanina		alanina - alanina		
<i>Enlace</i>	<i>val-phe</i>	<i>Enlace</i>	<i>ala-ala</i>	<i>ala-phe</i>
C ₄ -N ₈ '	1.448	C ₇ -N ₆ '	1.224	1.223
N ₈ '-C ₉ '	1.359	N ₆ '-C ₄ '	1.362	1.360
C ₉ '-O ₁₀	1.223	C ₄ '-O ₅	1.454	1.444

Å = Amstrong

Fischer & Autores (2005), señalan que para el dipéptido gly-gly en su forma *zwitteriónica*, muestran las longitudes de enlace por el método HF/6-31+G(d) como se ve en la Tabla 19.

Tabla 19.- Comparación de algunas longitudes de enlace (Å) para el dipéptido gly-gly zwitterión con otros métodos, y la gly neutra.

<i>Enlace</i>	<i>HF/6-31+G(d)</i>	<i>TFD/B3LYP/6-311++G(d,p)</i> <i>(en este trabajo)</i>
	<i>Zwitterión</i>	<i>Neutro</i>
N ₅ -C ₄	1.461	1.441
C ₆ -N ₅	1.340	1.363
O ₇ -C ₆	1.205	1.222

*HF= Hartree-Fock

Comparando entre el método HF y el TFD, el utilizado en este trabajo, se observa que los átomos N₅-C₄ tienen el valor de longitud de enlace mayor en el dipéptido gly-gly zwitteriónico, y su diferencia es de 0.020Å.

Las otras distancias para C₆-N₅ y O₇-C₆ son más grandes los valores obtenidos por el método TFD para gly-gly neutra, cuyas diferencias son de 0.023Å y 0.017Å, respectivamente.

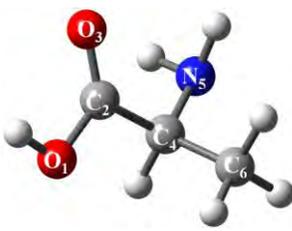
9.4.2.- Ángulo de enlace (°)

9.4.2.1.- Aminoácidos

Los ángulos de enlace para los aminoácidos se muestran en la Tabla 20. En la última columna se tienen los valores de la diferencia entre el dato más grande y el más pequeño de los ángulos de enlace.

El grupo O-C-O presenta el ángulo con el valor más pequeño, con tan solo 0.9°. En C-C-N se tiene una diferencia de 4.2°, aquí se ve involucrado el nitrógeno del grupo amino.

Tabla 20. Ángulos de enlace de aminoácidos.

								
<i>Átomos</i>	<i>ala</i>	<i>asp</i>	<i>cys</i>	<i>gly</i>	<i>leu</i>	<i>phe</i>	<i>val</i>	<i>Diferencia</i>
O ₁ -C ₂ -O ₃	122.6	122.7	123.2	122.9	122.5	122.3	122.4	0.9
O ₁ -C ₂ -C ₄	111.8	112.4	113.8	111.3	112.0	113.3	112.1	2.5
O ₃ -C ₂ -C ₄	125.6	124.8	122.9	125.8	125.5	124.4	125.6	2.7
C ₂ -C ₄ -N ₅	113.6	116.9	109.5	116.0	113.2	117.0	112.8	4.2

Fischer & Autores (2005), destacan que para la gly en su forma zwitteriónica, tiene los ángulos de enlace por el método TFD/B3LYP/6-311++G(d,p) y HF/6-311++G(d,p) que se exhiben en la Tabla 21.

Tabla 21.- Comparación de ángulos de enlace (°) para gly zwitteriónica con otros métodos, y gly neutra.

Átomos	6-311++G(d, p)		
	TFD B3LYP	HF	TFD (en este trabajo)
	Zwitterión		Neutro
O ₃ -C ₂ -O ₁	127.7	127.8	122.9
C ₄ -C ₂ -O ₁	118.3	117.9	111.3
C ₄ -C ₂ -O ₃	114.0	114.3	125.8
N ₇ -C ₄ -C ₂	116.5	115.2	116.0

*HF= Hartree-Fock

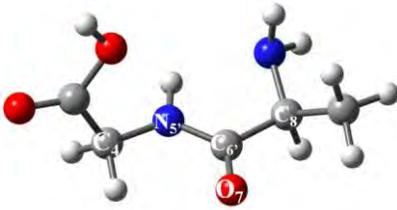
Los ángulos de enlace para los átomos, O₃-C₂-O₁, C₄-C₂-O₁ y N₇-C₄-C₂; tienen valores pequeños en comparación con los obtenidos en este trabajo, cuya diferencia es de 4.9°, 7.0°, 1.3°. El ángulo para C₄-C₂-O₃ muestra una diferencia de 11.8°.

9.4.2.2.- Dipéptidos

Para el ángulo de enlace de los dipéptidos, solo se consideraron aquellos átomos involucrados en el enlace peptídico. Los ángulos de enlace se separaron por cuestiones de estructura, Tablas 22 y 23.

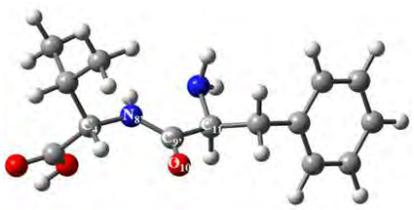
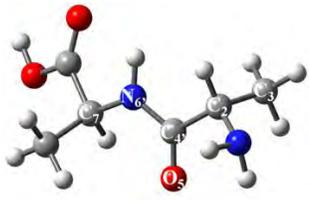
La Tabla 22 señala a los dipéptidos que tienen en común a la estructura de la glicina. Para los átomos C₄-N₅-C₆, se tiene una diferencia de 1°. Los átomos N₅-C₆-O₇ presentan una diferencia de 2.1°. Los átomos N₅-C₆-C₈ tienen una diferencia de 1.7°.

Tabla 22. Ángulos de enlace de los dipéptidos de glicina con alanina, ácido aspártico, cisteína, glicina y leucina.

						
<i>Átomos</i>	<i>gly-ala</i>	<i>gly-asp</i>	<i>gly-cys</i>	<i>gly-gly</i>	<i>gly-leu</i>	<i>Diferencia</i>
C ₄ -N ₅ -C ₆	122.2	121.3	122.3	122.0	121.5	1.0
N ₅ -C ₆ -O ₇	123.7	123.5	124.1	122.3	122.0	2.1
N ₅ -C ₆ -C ₈	114.6	115.0	114.4	115.3	116.1	1.7

Continuando con los dímeros val-phe, ala-ala y ala-phe, tenemos que en la Tabla 23, el ángulo formado por los átomos C₄-N₅-C₆, tienen una diferencia de 0.4° de apertura. Los átomos N₅-C₆-O₇ tienen una diferencia de 1.7° de apertura máxima entre ellos. Por último, el ángulo formado por los átomos de N₅-C₆-C₈, tienen una diferencia entre ellos de 1.3° como máxima de apertura.

Tabla 23. Ángulos de enlace de los dipéptidos val-phe, ala-ala, y ala-phe.

					
<i>valina – fenilalanina</i>		<i>alanina - alanina</i>			
<i>Átomos</i>	<i>val-phe</i>	<i>Átomos</i>	<i>ala-ala</i>	<i>ala-phe</i>	<i>Diferencia</i>
C ₄ -N ₈ -C ₉	122.4	C ₄ -N ₆ -C ₇	122.0	122.0	0.4
N ₈ -C ₉ -O ₁₀	124.1	N ₆ -C ₄ -O ₅	122.4	123.9	1.7
N ₈ -C ₉ -C ₁₁	114.5	C ₂ -C ₄ -N ₆	115.8	114.9	1.3

Fischer & Autores (2005), resaltan que para el dipéptido gly-gly en su forma *zwitterión*, los ángulos de enlace por el método HF/6-31+G(d) son aquellos señalados en la Tabla 24.

Tabla 24.- Comparación de ángulos de enlace ($^{\circ}$) para el dipéptido gly-gly *zwitterión* con otros métodos, y el dipéptido gly-gly neutro.

Átomos	HF/6-31+G(d)	TFD/B3LYP 6-11++G(d,p) (en este trabajo)
	Zwitterión	Neutro
C ₆ -N ₅ -C ₄	121.1	122.0
O ₇ -C ₆ -N ₅	123.7	122.3
C ₈ -C ₆ -N ₅	118.5	115.3

*HF= Hartree-Fock

Al comparar entre el método HF y el utilizado en este trabajo, se observa que los ángulos de enlace del dipéptido gly-gly para los átomos C₆-N₅-C₄, el valor para la forma *zwitteriónica* es de 121.1 $^{\circ}$ y es más pequeño respecto al dipéptido neutro. Por otra parte, los ángulos de enlace de los átomos O₇-C₆-N₅ y C₈-C₆-N₅ que pertenecen al dipéptido gly-gly neutro tienen los valores de 122.3 $^{\circ}$ y 115.3 $^{\circ}$ que son más pequeños.

9.4.3.- Ángulo diedro ($^{\circ}$)

La ley de la constancia de los ángulos diedros señala que en una misma especie química, los ángulos diedros formados entre las caras son iguales, aunque dichas caras puedan variar en cuanto a su forma y tamaño. Hoy en día se sabe que esto es porque la estructura atómica de cualquier molécula demuestra que permanece dentro de determinados límites o relaciones geométricas (Flint, E., 1965).

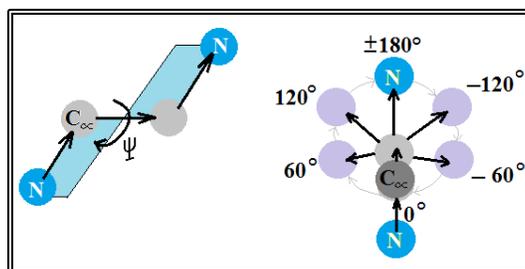


Figura 25.- Ángulo diedro.

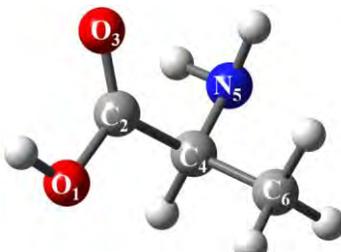
La importancia de los ángulos diedros consiste en ayudar a darle un mejor soporte y carga a la estructura de la molécula además de darle una forma al modelo (Flint, E., 1965). Las combinaciones de los ángulos diedros fácilmente suceden por aquellos residuos en los que se producen torsiones.

La conformación de la cadena principal puede ser definida por la rotación de dos enlaces del carbono α (C_α) de cada residuo. A su vez, la rotación de estos enlaces está definida por dos ángulos diedros: phi (ϕ) y psi (ψ), y es aquí donde radica su importancia de los ángulos diedros, por lo tanto, la siguiente unión peptídica se forma cuando el ángulo diedro no genera ningún impedimento estérico de un segmento de cadena polipeptídica y esto a su vez irá conformando la secuencia de aminoácidos que lleven a la formación de una estructura secundaria, ya sea lámina beta o beta-plegada, y alfa-hélice.

9.4.3.1.- Aminoácidos

La Tabla 25 muestra los resultados de los átomos que participan en la formación del ángulo diedro y que además se tienen en común entre todos los aminoácidos en estudio, tomando como referencia a la molécula de la alanina.

Tabla 25. Ángulos diedros de aminoácidos.

		alanina					
Átomos	<i>ala</i>	<i>asp</i>	<i>cys</i>	<i>gly</i>	<i>leu</i>	<i>phe</i>	<i>val</i>
O ₁ -C ₂ -C ₄ -N ₅	162.1	25.5	16.8	-180.0	160.0	3.8	164.4
O ₁ -C ₂ -C ₄ -C ₆	-74.4	153.7	146.2	---	-76.6	131.9	-69.8
O ₃ -C ₂ -C ₄ -N ₅	-18.7	-157.8	-165.0	0.006	-20.9	-178.0	-16.2
O ₃ -C ₂ -C ₄ -C ₆	104.8	-29.6	-35.6	---	102.5	-49.9	109.6

Nota: Las dos celdas vacías de ángulos diedros de la glicina, es porque en su grupo R tiene un hidrógeno.

Fischer & Autores (2005), reportan que para gly en su forma *zwitteriónica*, tiene los ángulos diedros por el método TFD/B3LYP/6-311++G(d,p) y HF/6-311++G(d,p) que se ven en la Tabla 26.

Tabla 26.- Comparación de ángulos diedros (°) para el dipéptido gly-gly *zwitteriónico* con otros métodos, y el dipéptido gly-gly neutro.

Átomos	6-311++G(d, p)		
	TFD B3LYP	HF	TFD (en este trabajo)
	Zwitterión		Neutro
N ₇ -C ₄ -C ₂ -O ₁	0.0	-0.2	-180.0
N ₇ -C ₄ -C ₂ -O ₃	180.0	179.8	0.0

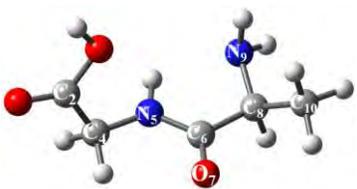
*HF= Hartree-Fock

De acuerdo a la Tabla 26, se observa poca diferencia entre los datos obtenidos por *Fischer & Autores (2005)*, y los determinados en este trabajo.

9.4.3.2.- Dipéptidos

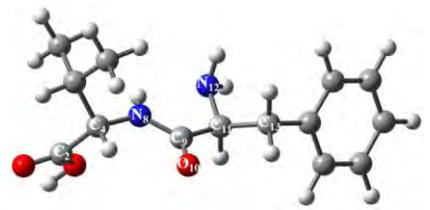
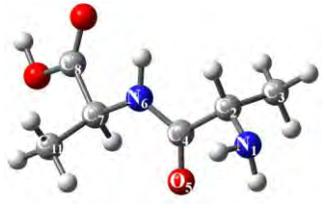
La Tabla 27 señala los resultados de los ángulos diedros de los dipéptidos que tienen en común a la glicina. La numeración de los átomos que participan en la formación de los ángulos diedros y que además se tengan en común con los dipéptidos, se tomó como punto de referencia a la glicina-alanina.

Tabla 27. Ángulos diedros de dipéptidos gly-gly, gly-ala, gly-cys, gly-asp, y gly-leu.

					
<i>Átomos</i>	<i>gly-ala</i>	<i>gly-asp</i>	<i>gly-cys</i>	<i>gly-gly</i>	<i>gly-leu</i>
C ₂ -C ₄ -N ₅ -C ₆	102.9	177.2	101.1	-179.8	180.0
C ₄ -N ₅ -C ₆ -O ₇	3.2	2.2	2.8	-1.7	-1.8
C ₄ -N ₅ -C ₆ -C ₈	-179.1	179.5	-179.9	176.6	176.9
N ₅ -C ₆ -C ₈ -N ₉	15.9	20.4	19.9	163.0	145.6
N ₅ -C ₆ -C ₈ -C ₁₀	144.5	151.4	150.0	-- -- --	-92.3

Los siguientes dipéptidos no tienen en común a la glicina, razón por la cual se hizo una tabla de resultados por separado. La Tabla 28 señala los resultados de los ángulos diedros de los dipéptidos valina-fenilalanina, alanina-alanina, y alanina-fenilalanina.

Tabla 28. Ángulos diedros de dipéptidos de val-phe, ala-ala, y ala-phe.

				
<i>valina – fenilalanina</i>		<i>alanina - alanina</i>		
<i>Átomos</i>	<i>val-phe</i>	<i>Átomos</i>	<i>ala-ala</i>	<i>ala-phe</i>
C ₂ -C ₄ -N ₈ -C ₉	-106.7	N ₁ -C ₂ -C ₄ -N ₆	141.5	11.5
C ₅ -C ₄ -N ₈ -C ₉	126.3	C ₃ -C ₂ -C ₄ -N ₆	-96.6	140.6
C ₄ -N ₈ -C ₉ -O ₁₀	-6.0	C ₂ -C ₄ -N ₆ -C ₇	174.2	172.9
C ₄ -N ₈ -C ₉ -C ₁₁	172.4	C ₄ -N ₆ -C ₇ -C ₈	82.0	-106.8
N ₈ -C ₉ -C ₁₁ -N ₁₂	13.5	C ₄ -N ₆ -C ₇ -C ₁₁	-155.0	125.2
N ₈ -C ₉ -C ₁₁ -C ₁₃	143.2	O ₅ -C ₄ -N ₆ -C ₇	-5.0	-5.6

En general, los aminoácidos como los dipéptidos tienen en sus extremos un carácter nucleofílico (grupo amino) y otro electrofílico (grupo carbonilo), el cual les permite continuar con la secuencia de aminoácidos que pueden ser iguales o diferentes entre sí, con la condición de que el efecto estérico (Flint, E., 1965), sea el mínimo posible para que no impida la formación de la cadena peptídica.

Existen otros factores que participan en la formación de la secuencia de aminoácidos y que son el efecto inductivo, el momento dipolar, resonancia, etc., (Flint, E., 1965).

Por último, *Fischer & Autores (2005)*, encuentran que para el dipéptido gly-gly en su forma *zwitteriónica*, los ángulos diedros por el método HF/6-31+G(d) tienen los valores mostrados en la Tabla 29.

Tabla 29.- Comparación de ángulos diedros (°) para el dipéptido gly-gly zwitteriónico con otros métodos, y el dipéptido gly-gly neutro.

	<i>HF/6-31+G(d)</i>	<i>TFD/B3LYP/6-311++G(d,p)</i> <i>(en este trabajo)</i>
<i>Átomos</i>	<i>Zwitterión</i>	<i>Neutro</i>
N ₇ -C ₄ -C ₂ -O ₁	180	-179.8
N ₇ -C ₄ -C ₂ -O ₃	0	-18.6

*HF= Hartree-Fock

De acuerdo a la Tabla 29, se observa poca diferencia para N₇-C₄-C₂-O₁, entre el dato obtenido por *Fischer & Autores (2005)*, y el determinado en este trabajo. El ángulo diedro N₇-C₄-C₂-O₃ muestra una diferencia de 18.6°.

9.4.4.- Longitud de enlace peptídico (Å)

En la Tabla 30 se muestran los valores obtenidos de las longitudes del enlace peptídico de los dímeros de estudio; la longitud de enlace más grande le corresponde al dipéptido gly-gly cuyo valor es de 1.363 Å. La longitud menor del enlace peptídico le corresponde al dipéptido gly-asp, con 1.350 Å. La diferencia entre estos valores es de 0.013 Å.

Orden de la longitud del enlace peptídico de mayor a menor:

gly-gly > ala-ala > gly-leu > gly-ala > ala-phe > val-phe > gly-cys > gly-asp

Tabla 30. Longitud de enlace peptídico de los dímeros.

<i>Enlace peptídico</i>					
<i>Comparación de la Longitud de enlace (Å)</i>					
ala-ala	C ₄ - N ₆ '	1.362	gly-cys	N ₅ - C ₆ '	1.356
ala-phe	C ₄ - N ₆ '	1.360	gly-gly	N ₅ - C ₆ '	1.363
gly-ala	N ₅ - C ₆ '	1.360	gly-leu	N ₅ - C ₆ '	1.361
gly-asp	N ₅ - C ₆ '	1.350	val-phe	N ₈ - C ₉ '	1.359

Según *Fischer & Autores (2005)*, señalan que la longitud del enlace peptídico para el dipéptido gly-gly en su forma zwitteriónica obtenido por el método HF/6-31+G(d) presenta una longitud de enlace peptídico de 1.34 Å, el cual tiene una diferencia de 0.23 Å con el encontrado en este trabajo.

9.4.5.- Difracción de rayos X experimental aplicado a los aminoácidos: ala, asp, cys, gly, leu, y val

El análisis experimental de difracción de rayos X aplicado a los aminoácidos, alanina, ácido aspártico, cisteína, glicina, leucina y valina, se obtuvo para complementar los resultados teóricos.

En la Tabla 31 se detalla para cada aminoácido el sistema geométrico, parámetros de red, la distancia interplanar, la intensidad de las bandas del difractograma, y por último, los índices

de Miller. En el apéndice se encuentran todos los difractogramas obtenidos para cada aminoácido y que además incluyen los índices de Miller.

La Figura 26 muestra los sistemas cristalinos que se obtuvieron a partir de la difracción de rayos X para los aminoácidos.

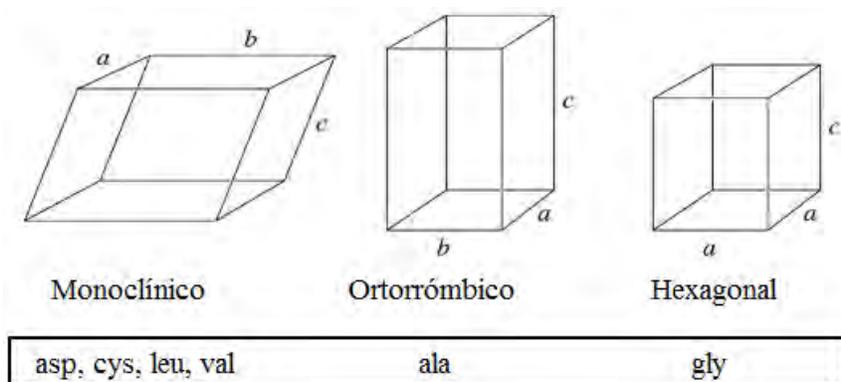


Figura 26.- Sistemas cristalinos encontrados experimentalmente para los aminoácidos ala, asp, cys, gly, leu, y val.

Cabe destacar que solo se tomaron en cuenta las tres señales más grandes obtenidas en el difractograma, a las cuales les fue asignado los índices de Miller.

Tabla 31.- Resultados de la difracción de rayos X para aminoácidos.

Aminoácidos											
Alanina					Ácido aspártico						
Sistema geométrico											
Ortorrómbico					Monoclínico						
Parámetros de red (Å)											
a		b		c		a		b		c	
5.781		6.031		12.320		7.608		6.366		5.122	
Índices de Miller					Índices de Miller						
d Å	Intensidad	h	k	l	d Å	Intensidad	h	k	l		
4.19	100	1	0	0	3.74	100	2	0	0		
3.57	95	0	1	0	4.08	55	0	1	1		
2.34	87	0	0	1	3.15	40	-1	2	0		

Cisteína					Glicina						
Sistema geométrico											
Monoclínico					Hexagonal						
Parámetros de red (Å)											
a		b		c		a		b		c	
11.510		5.240		9.517		7.024		5.544		5.472	
Índices de Miller					Índices de Miller						
d A	Intensidad	h	k	l	d A	Intensidad	h	k	l		
4.53	100	0	1	1	3.51	100	1	1	0		
4.49	92	0	0	2	2.50	80	1	0	2		
4.72	86	1	1	0	1.63	70	3	0	2		
Leucina					Valina						
Sistema geométrico											
Monoclínico					Monoclínico						
Parámetros de red (Å)											
a		b		c		a		b		c	
9.610		5.311		14.720		9.711		5.270		12.060	
Índices de Miller					Índices de Miller						
d A	Intensidad	h	k	l	d A	Intensidad	h	k	l		
3.64	100	1	0	0	5.97	100	1	0	0		
2.91	55	1	1	0	3.99	55	0	1	0		
7.23	17	2	0	0	2.99	14	1	1	1		

*dA= distancia interplanar atómica

Mediante esta técnica experimental, se pudo encontrar el sistema geométrico de cada aminoácido. Los resultados indican que de los cuatro aminoácidos alifáticos (ala, gly, leu, val), dos de ellos (leu, val) tienen un sistema monoclínico, un sistema ortorrómbico para la alanina. En el caso del aminoácido gly, tiene un sistema hexagonal.

Cabe señalar que existen dos aminoácidos más con un sistema monoclínico, y que además de que uno sea aminoácido ácido y aminoácido azufrado, también poseen el carácter de ser aminoácido alifático, por tener una cadena abierta, estos son el ácido aspártico (asp) y la cisteína (cys).

En cuanto a los valores de la intensidad de los picos, se toma como referencia al pico más alto de cada uno y el software del equipo de difracción de rayos X, le asigna el valor de 100, de ahí se parte para los otros picos.

En la Tabla 31, solo se tomó en cuenta los tres primeros picos para cada estructura química. La intensidad de los picos fueron registrados entre 10° y 50° ; el número de conteos fue variando de acuerdo al tipo de aminoácido. La intensidad de los picos y los ángulos específicos 2θ , confirman la naturaleza cristalina y la pureza del cristal.

En cuanto a los parámetros de red, se tiene que solo en el caso del parámetro “a” se tiene una similitud entre los valores de asp y gly, puesto que va desde 7.608 Å a 7.024 Å, respectivamente. Para los aminoácidos, leucina tiene 9.610 Å, y valina, 9.711 Å. El dato más pequeño es para la alanina con 5.781 Å; en contraste, el más grande es para la cisteína, con 11.510 Å. Para el parámetro de red “b”, los aminoácidos con valores similares fueron alanina y ácido aspártico, 6.031 Å y 6.366 Å respectivamente. El resto de los aminoácidos mostraron valores similares o incluso iguales, tal es el caso de la cisteína con la valina que tienen un valor de 5.240 Å y 5.270 Å. La leucina tiene un valor de 5.311 Å.

El parámetro de red “c”, muestra que los aminoácidos que presentan resultados semejantes, son la alanina con 12.320 Å y la valina con 12.060 Å. También se tienen a la glicina y ácido aspártico con 5.472 Å y 5.122 Å respectivamente, siendo estos datos los más pequeños que se obtuvieron. El dato más grande en cuanto a este parámetro de red, es para la leucina con 14.720 Å. Además, para la cisteína se tiene un valor de 9.517 Å.

9.5.- Propiedades electrónicas

En esta sección se presentan los resultados de Mapas de Potencial Electrostático Molecular (MPE), cargas eléctricas y HOMO-LUMO, para aminoácidos y dipéptidos.

9.5.1.- Mapa de potencial electrostático

Con la finalidad de predecir los sitios reactivos para un ataque electrofílico y nucleofílico de los monómeros se calculó el mapa de potencial electrostático molecular, el cual es de gran ayuda porque a simple vista podemos ubicar en que regiones se tiene una mayor posibilidad de formación de enlaces en la estructura química.

Las áreas marcadas en color rojo corresponden a una superficie de potencial negativo y el de color azul a una superficie de potencial positivo. Las regiones negativas son susceptibles a un ataque electrofílico y la positiva a un ataque nucleofílico.

Esta propiedad puede ser usada para verificar la reactividad. Todos los valores mostrados en los MEP están en unidades atómicas (a.u.).

9.5.1.1.- Aminoácidos

Los aminoácidos de estudio presentan un potencial positivo, sitio susceptible de un ataque nucleofílico (Figura 27). Los átomos O₁-H₁ de los aminoácidos ala, asp (también incluye en este caso O₄-H₇), gly, leu, phe, y val, muestran una deficiencia de densidad electrónica, color azul. Para gly y leu, que tienen en común (N₁-H₄), phe (N₁-H₃) y val (N₁-H₁), el dato de densidad electrónica es ligeramente menor.

Por otro lado, para el oxígeno carbonílico se tiene que presentan una densidad electrónica de aproximadamente -0.0420 a.u. débil para todos los aminoácidos sin incluir a la cisteína; en el caso del ácido aspártico también se considera al oxígeno carbonílico perteneciente al COOH ligado como grupo R en el aminoácido, otorgándole un carácter más ácido.

La cisteína, en su oxígeno carbonílico tiene mayor potencial negativo de -0.0555 a.u., con la susceptibilidad de un ataque electrofílico.

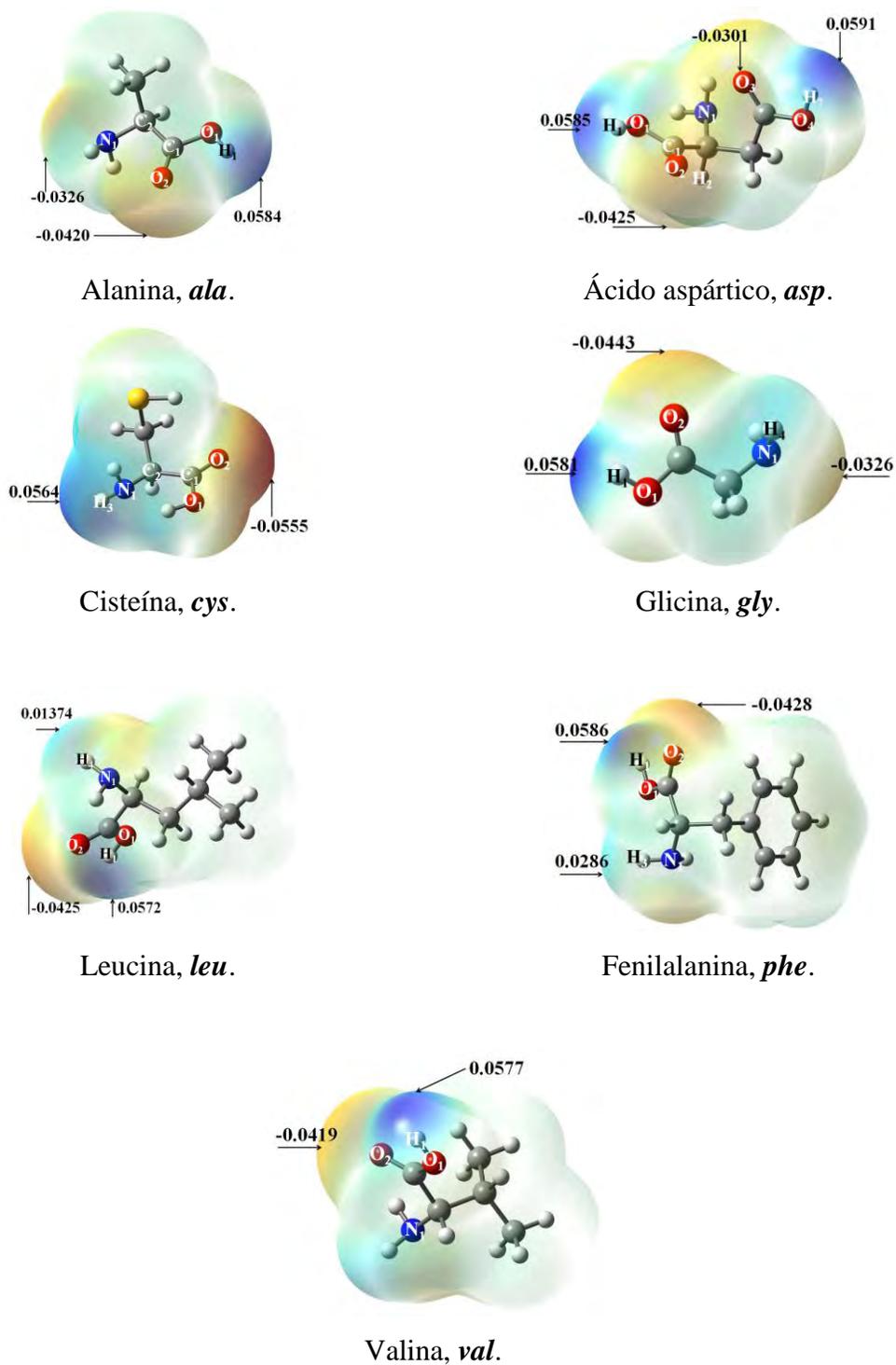


Figura 27.- Mapa de potencial electrostático de los aminoácidos ala, asp, cys, gly, leu, phe y val, calculado con B3LYP/6-311++G(d,p).

9.5.1.2.- Dipéptidos

Los dipéptidos, muestran en los átomos de oxígeno del grupo carboxilo que forma el enlace peptídico una densidad electrónica negativa, cuyos valores van desde -0.0493 a -0.0597 a.u. (Figura 28). Todos los valores mostrados en los MEP están en unidades atómicas (a.u.).

Los átomos del dipéptido gly-cys (O_7), ala-phe (O_5) y gly-ala (O_7), que se encuentran involucrados en la formación del enlace peptídico tienen una mayor densidad electrónica de -0.0653, -0.0575 y -0.0568 a.u., respectivamente.

Los átomos con probabilidad de un ataque nucleofílico, son los átomos con menor densidad electrónica molecular de los siguientes dipéptidos: gly-leu que tiene 0.0681 a.u. en H_1 ; ala-phe, gly-ala, gly-asp, gly-cys, gly-gly, val-phe, que tienen en común a H_1 , cuyos valores se encuentran entre 0.0630 y 0.0342 a.u. Y por último, el átomo H_9 de ala-ala cuyo valor es de 0.0681 a.u.

La glicina muestra una zona rica en densidad electrónica y zona deficiente en densidad electrónica, cuando se lleva a cabo la formación de un homo-dipéptido, se ve alterada la densidad electrónica. Esto podría explicar la donación o aceptación de electrones para el crecimiento de la cadena de aminoácidos.

Cuando se forma un dipéptido de glicina con un aminoácido diferente, como la alanina o ácido aspártico; ocurre lo mismo, tiende a aumentar la densidad electrónica tanto del lado nucleofílico como a disminuir del lado electrofílico; por lo tanto las reacciones ocurrirían en general por el lado del grupo carboxilo.

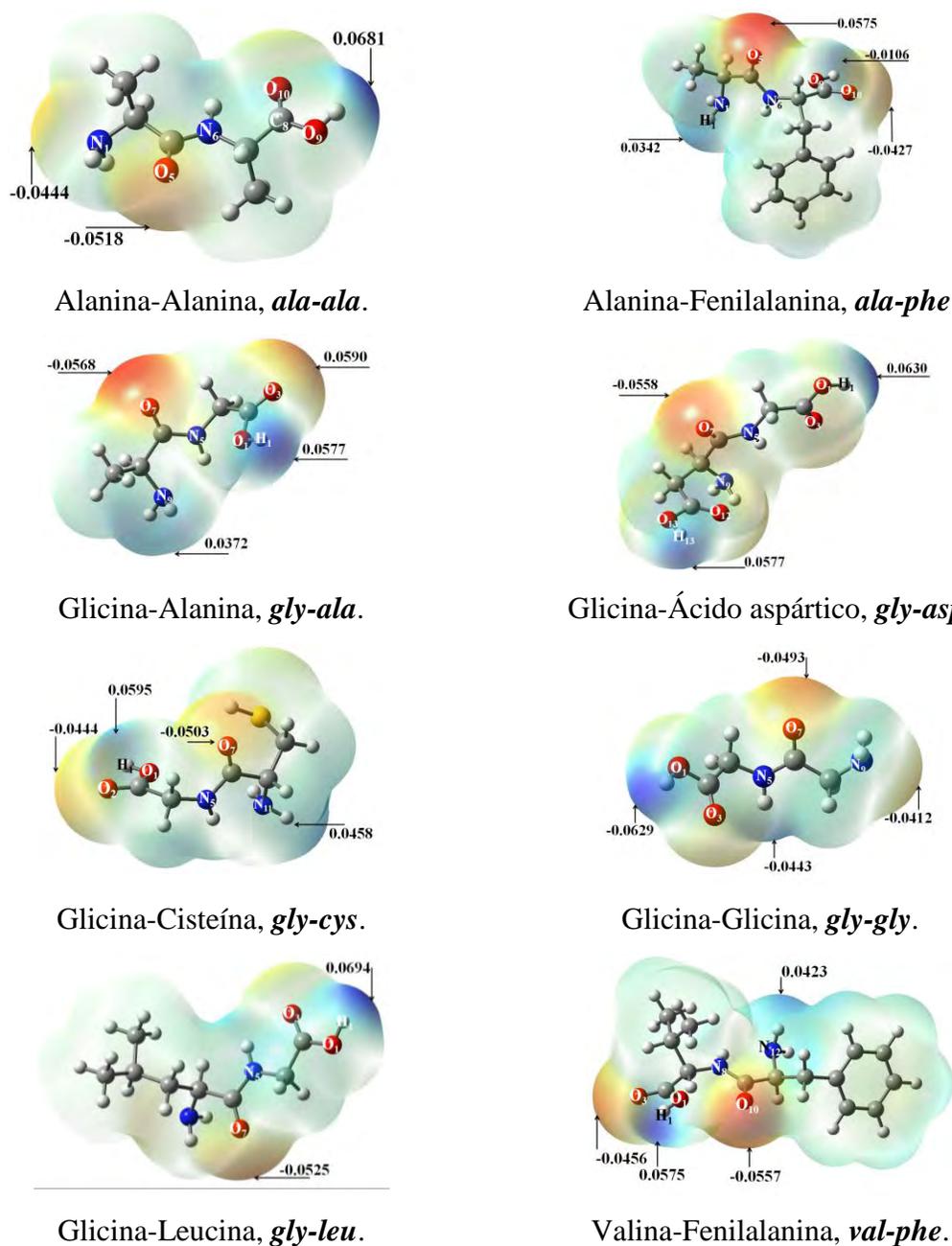


Figura 28.- Mapa de potencial electrostático de los dipéptidos *ala-ala*, *ala-phe*, *gly-ala*, *gly-asp*, *gly-cys*, *gly-gly*, *gly-leu* y *val-phe*, calculado con B3LYP/6-311++G(d, p).

En los aminoácidos alanina y glicina se encontró que el grupo carbonilo terminal tiene un valor de 0.0584 a.u. y 0.0581 a.u., respectivamente. En sus homodímeros, estos valores aumentan en sus terminaciones, cuyos valores son 0.0681 a.u. para *ala-ala* y 0.0629 a.u. para *gly-gly*, es decir aumenta su deficiencia electrónica.

En el caso del grupo amino terminal de los aminoácidos poseen valores de -0.0255 a.u. para alanina y -0.0326 a.u. para glicina; en los homodímeros estos valores son de -0.0444 a.u. para ala-ala y -0.0412 a.u. para gly-gly, esto señala que aumenta su deficiencia y densidad electrónica; con ello se concluye que para la formación de un tripéptido va a ser todavía más fuerte el enlace.

La importancia de los mapas de potencial electrostáticos moleculares, es resaltar las zonas con mayor o menor deficiencia de densidad electrónica, por lo tanto la posibilidad de formación de nuevos enlaces e inclusive la estabilidad de diferentes estructuras.

9.5.2.- Cargas eléctricas (e^-)

En la Tabla 32, 33 y 34 se muestran las cargas parciales atómicas para aminoácidos y dipéptidos, en el esquema de análisis de población natural (NPA).

9.5.2.1.- Cargas eléctricas en aminoácidos

En la Tabla 32, se observa que las cargas atómicas de algunos átomos de aminoácidos (ala, asp, cys, gly, leu, val, phe) son similares. Existe similitud entre los valores de los átomos de O_1 (-0.690 a -0.700 e^-), C_2 (0.780 a 0.800 e^-) y O_3 (-0.607 a -0.619 e^-), con excepción de la cisteína, quién tiene para el O_1 un valor de -0.679 e^- y el O_3 -0.595 e^- , y para el átomo C_2 de la glicina con 0.780 e^- .

Para el C_4 de la valina se tiene una carga eléctrica de -0.108 e^- siendo el valor más grande; el caso contrario ocurre con la glicina que tiene un valor de -0.291 e^- , mientras que para el resto de los monómeros, las cargas son muy parecidas están alrededor de -0.143 e^- y -0.117 e^- . También, se puede observar que las cargas del C_2 son positivas, en todas las moléculas, y esto quiere decir que es susceptible a un ataque nucleofílico.

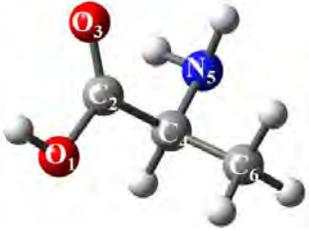
Lo que se refiere al átomo N_5 , no se tiene ningún problema, puesto que las cargas eléctricas son muy similares, pues su valor en promedio es de -0.841 e^- , esto se debe a que

es un elemento mucho más electronegativo, ya que a mayor carga es mayor la reactividad del átomo.

Finalmente el átomo C₆ que corresponde al primer carbono del grupo R, tiene una carga de -0.218 e⁻ para la fenilalanina, la cual es la carga más grande; el caso contrario se tiene en la alanina, cisteína y ácido aspártico, cuyos valores de carga son -0.573 e⁻, -0.502 e⁻ y -0.490 e⁻, respectivamente.

Si se observa detenidamente, en el caso de la glicina se tiene como grupo R a un átomo de hidrógeno, razón por la cual aparece vacía la celda de la Tabla 32, puesto que se están comparando los átomos que se tienen en común con el resto de los estereoisómeros.

Tabla 32. Cargas atómicas en el marco del análisis de población natural (NPA) para los monómeros en e⁻ para ala, asp, cys, gly, leu, phe y val.

 Alanina							
	Cargas (e ⁻)						
Átomos	<i>ala</i>	<i>asp</i>	<i>cys</i>	<i>gly</i>	<i>leu</i>	<i>phe</i>	<i>val</i>
O ₁	-0.693	-0.690	-0.679	-0.700	-0.692	-0.692	-0.690
C ₂	0.793	0.800	0.791	0.780	0.798	0.799	0.795
O ₃	-0.607	-0.609	-0.595	-0.619	-0.608	-0.609	-0.614
C ₄	-0.119	-0.116	-0.143	-0.291	-0.117	-0.117	-0.108
N ₅	-0.831	-0.841	-0.884	-0.823	-0.834	-0.840	-0.837
C ₆ (R)	-0.573	-0.490	-0.502	—	-0.374	-0.218	-0.394

e⁻ = electrones; R = Grupo R

El carbono C_6 , representa al grupo R que por lo general es un carbono, aunque la única excepción es para la glicina que presenta un hidrógeno, razón por la cual no se registra la carga, se deja vacía la celda.

9.5.2.2.- Cargas eléctricas en dipéptidos

En la Tabla 33, se indican cinco dipéptidos que tienen en común al aminoácido glicina.

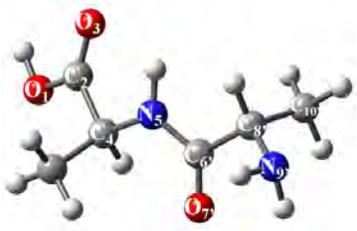
Las cargas en el oxígeno O_1 son similares entre todos los aminoácidos aquí señalados, que en promedio su valor es de $-0.6818 e^-$. Por otro lado, el carbono C_2 tiene en promedio de $0.795 e^-$ a $0.802 e^-$, pero en el caso de la gly-gly se tiene un valor de $0.442 e^-$, donde se tiene como la carga más grande.

Para el oxígeno O_3 , se tiene similitud en las cargas, donde el valor de carga eléctrica más pequeña es de $-0.605 e^-$, que corresponde a la gly-leu; mientras que la carga más grande es de $-0.535 e^-$, la cual pertenece a gly-gly.

El átomo de carbono C_4 , que tiene la carga eléctrica más grande es de $-0.292 e^-$ y es del aminoácido gly-ala; el caso contrario, es decir, la carga eléctrica más pequeña es para gly-asp, con un valor de $-0.282 e^-$.

El átomo de nitrógeno N_5 , el cual está involucrado en la formación del enlace peptídico, tiene una carga de $-0.648 e^-$ cuyo valor es el más pequeño y es perteneciente a la gly-gly; y la carga eléctrica más grande es para el dímero gly-cys, cuyo valor es de $-0.634 e^-$. Las similitudes entre estas cargas también muestran poca diferencia significativa.

Tabla 33. Cargas atómicas en el marco del análisis de población natural (NPA) para los dímeros en e^- para gly-ala, gly-asp, gly-cys, gly-gly, gly-leu.



Alanina - Alanina

	Cargas (e^-)				
Átomos	<i>gly-ala</i>	<i>gly-asp</i>	<i>gly-cys</i>	<i>gly-gly</i>	<i>gly-leu</i>
O ₁	-0.684	-0.682	-0.682	-0.691	-0.677
C ₂	0.796	0.802	0.795	0.794	0.802
O ₃	-0.599	-0.598	-0.597	-0.615	-0.605
C ₄	-0.292	-0.282	-0.291	-0.300	-0.283
N ₅	-0.640	-0.638	-0.634	-0.640	-0.640
C ₆	0.680	0.680	0.681	0.666	0.674
O ₇	-0.647	-0.657	-0.653	-0.643	-0.650
C ₈	-0.102	-0.097	-0.114	-0.270	-0.094
N ₉	-0.867	-0.865	-0.872	-0.821	-0.837
C ₁₀	-0.585	-0.501	-0.499	-----	-0.374

e^- = electrones

El átomo de carbono C₆, que también es parte del enlace peptídico, tiene la carga más grande en el dímero gly-cys con 0.681 e^- , y para los dímeros gly-ala y gly-asp, se muestran valores de cargas idénticas y su valor es de 0.680 e^- , demasiado cercana al valor de carga descrita anteriormente. En el caso del dipéptido gly-gly, tenemos como el valor más pequeño en cuanto a su carga eléctrica de 0.666 e^- .

El oxígeno O₇ para el dipéptido gly-gly cuya carga eléctrica es de -0.643 e^- , además es la más grande de entre estos dímeros, y la carga eléctrica más pequeña es para el dipéptido gly-asp, cuya carga es de -0.657 e^- . No se encontró una diferencia significativa.

El carbono C₈' presenta una carga de -0.264 e⁻, que es la más pequeña en el dímero gly-gly, además sobresale de entre el resto de los dipéptidos; mientras que lo contrario, es decir, la carga más grande es para el dipéptido gly-leu, con una carga eléctrica de -0.094 e⁻, y quién le sigue con una carga eléctrica de -0.097 e⁻ es el dímero gly-asp.

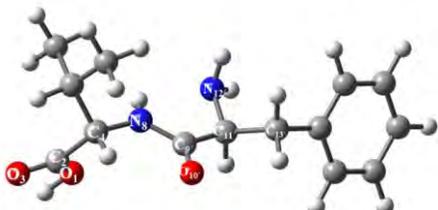
Para el átomo de nitrógeno N₉', se observa que el dímero gly-gly tiene un valor de carga eléctrica de -0.826 e⁻, y que es la carga eléctrica más grande. Las cargas más pequeñas son para los dímeros gly-ala y gly-asp, y sus valores de carga son -0.867 e⁻ y -0.865 e⁻, respectivamente.

Finalmente, el átomo de carbono C₁₀', presenta diferencias significativas entre los dímeros a excepción de los dímeros gly-ala y gly-asp, cuyo valor de carga es de -0.585 e⁻ y -0.501 e⁻, seguido del dímero gly-cys con una carga de -0.499 e⁻. El dímero gly-gly no presenta ningún dato por tener en su grupo R a un hidrógeno. Por último, la gly-leu tiene una carga eléctrica de -0.374 e⁻, la cuál es la carga más grande de entre todas ellas.

En la Tabla 34 se reportan las cargas eléctricas de los átomos de tres dipéptidos: val-phe, ala-ala y ala-asp. El átomo de carbono C₁₁' de ala-ala, tiene un valor de carga eléctrica de -0.572 e⁻ y ala-phe con -0.391 e⁻, con una diferencia entre estos dos valores de -0.181 e⁻. Quizás esto se deba a que después del carbono C₁₁' en el dímero ala-phe, tiene sustituido un anillo aromático y por esta razón, se vea afectado el valor de su carga eléctrica y ésta sea más pequeña que para el dímero ala-ala.

De acuerdo a los átomos involucrados en el enlace peptídico, el átomo de carbono C₉' que pertenece a val-phe, y C₄ que se tiene en común con la ala-ala y ala-phe, tienen unas cargas eléctricas de 0.686 e⁻, 0.672 e⁻, y 0.685 e⁻, respectivamente. Podemos notar que la carga más grande (deficiencia) es para val-phe, y le sigue ala-phe, terminando con ala-ala. Los átomos de nitrógeno N₈ que le pertenece a val-phe, y N₆' que tienen en común los dímeros ala-ala y ala-phe, presentan las siguientes cargas eléctricas: -0.652 e⁻, -0.649 e⁻, y -0.653 e⁻, respectivamente. En este caso el átomo con mayor carga es para ala-phe.

Tabla 34. Cargas atómicas en el marco del análisis de población natural (NPA) para los dímeros en e⁻ para val-phe, ala-ala, y ala-phe.

 valina-fenilalanina		 alanina-alanina		
Cargas (e ⁻)		Cargas (e ⁻)		
Átomos	val-phe	Átomos	ala-ala	ala-phe
O ₁	-0.683	N ₁	-0.831	-0.862
C ₂	0.809	C ₂	-0.095	-0.101
O ₃	-0.604	C ₃	-0.573	-0.584
C ₄	-0.123	C ₄	0.672	0.685
N ₈	-0.652	O ₅	-0.656	-0.653
C ₉	0.686	N ₆	-0.649	-0.653
O ₁₀	-0.650	C ₇	-0.118	-0.115
C ₁₁	-0.088	C ₈	0.811	0.808
N ₁₂	-0.860	O ₉	-0.678	-0.676
C ₁₃	-0.411	O ₁₀	-0.609	-0.610
		C ₁₁	-0.572	-0.391

e⁻ = electrones

9.5.2.3.- Cargas eléctricas de los grupos carboxilo y amino terminal de los monómeros

La Tabla 35 muestra las cargas eléctricas de los grupos carboxilo y amino terminal de los aminoácidos. Para el carbono del grupo carboxilo (C=) de los aminoácidos ácido aspártico, valina y leucina, tienen cargas de 0.800 e⁻, 0.799 e⁻ y 0.798 e⁻, y son similares, entre sí. La carga más pequeña (menos deficiente) la tiene la glicina, con 0.780 e⁻.

Para el átomo de oxígeno que forma parte del grupo carbonilo (O=) son similares. La cisteína presenta el valor de carga eléctrica más pequeña, con $-0.595 e^-$, y el resto de los monómeros oscila entre -0.607 a $-0.609 e^-$, mientras que $-0.619 e^-$ es la carga más grande y corresponde a glicina; y $-0.614 e^-$, para la fenilalanina.

El átomo de oxígeno de enlace sencillo (O-), muestra un dato similar en cinco de los siete aminoácidos, cuyo valor oscila entre $-0.693 e^-$ y $-0.690 e^-$, y la carga ligeramente más grande es para la glicina con $-0.700 e^-$. La carga ligeramente pequeña es para la cisteína con $-0.679 e^-$.

Por último, para el átomo de hidrógeno (H-) del grupo carboxilo se tiene que el valor más grande (deficiencia) es para la cisteína con una carga de $0.502 e^-$, y los valores de carga más pequeños (más carga) es para dos aminoácidos, alanina y leucina con $0.478 e^-$, seguidos de valina con $0.479 e^-$.

Tabla 35. Cargas eléctricas de los grupos carboxilo y amino terminales de los monómeros.

Aminoácidos	COOH				NH ₂		
	Cargas (e ⁻)						
	C=	O=	O-	H-	N-	H-	H-
Alanina	0.793	-0.607	-0.693	0.478	-0.831	0.358	0.357
Ácido Aspártico	0.800	-0.609	-0.690	0.486	-0.841	0.373	0.363
Cisteína	0.791	-0.595	-0.679	0.502	-0.884	0.372	0.380
Glicina	0.780	-0.619	-0.700	0.489	-0.823	0.358	0.358
Leucina	0.798	-0.608	-0.692	0.478	-0.834	0.357	0.360
Fenilalanina	0.795	-0.614	-0.690	0.484	-0.837	0.361	0.361
Valina	0.799	-0.609	-0.692	0.479	-0.840	0.364	0.357

e⁻ = electrones

Con respecto al grupo amino terminal, el átomo de nitrógeno (N-) de la cisteína tiene un valor de carga eléctrica de $-0.884 e^-$, que hace que este valor sea el más grande de todos los aminoácidos. Por otra parte la glicina le sigue en carga eléctrica de $-0.823 e^-$.

Comparando por parejas y de acuerdo al aminoácido, los hidrógenos del grupo amino terminal (H-) los describimos como sigue: los hidrógenos de la glicina tienen cargas iguales, con valor de $0.358 e^-$. La alanina posee un comportamiento similar con datos de $0.358 e^-$ y $0.357 e^-$. En general, los átomos de hidrógenos se caracterizan por la similitud entre los valores de carga eléctrica.

Por último, en base a los datos de cargas eléctricas de los átomos de carbono y nitrógeno, la alanina y glicina tienen cargas de $0.793 e^-$ y $0.780 e^-$ en su grupo carbonilo respectivamente; y para su grupo amino se tienen cargas de $-0.831 e^-$ para ala y $-0.823 e^-$ para gly. Los homodímeros de alanina y glicina en su grupo carbonilo presentan valores de $0.811 e^-$ y $0.794 e^-$; para el grupo amino en estos mismos homodímeros se tienen que son de $-0.831 e^-$ y $-0.821 e^-$. Con esto se muestra que disminuye la carga en el grupo carbonilo, y en el grupo amino aumenta, propicia la formación de un nuevo enlace.

9.5.2.4.- Momento dipolar de aminoácidos y dipéptidos

Los resultados del momento dipolar de los aminoácidos, se muestran en la Tabla 36 y podemos notar como el ácido aspártico tiene el valor más pequeño, con 0.77 D y el aminoácido con el valor más grande es para la cisteína con 4.65 D. Mientras más grande es el momento dipolar, más polar es la molécula.

Tabla 36.- Resultados teóricos de momento dipolar molecular de los aminoácidos.

Aminoácidos	Debyes (D)	Aminoácidos	Debyes (D)
ala	1.31	leu	1.14
asp	0.77	val	1.55
cys	4.65	phe	1.33
gly	1.16		

Orden de los aminoácidos de mayor a menor polaridad.



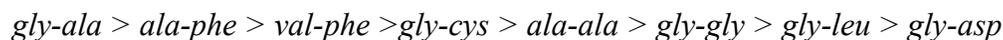
Los resultados de momento dipolar molecular de los dímeros se presentan en la Tabla 37. En esta se nota que los dipéptidos gly-ala, ala-phe y val-phe presentan valores de 4.75 D, 4.48 D y 4.29 D respectivamente, similares entre sí y son los más grandes. El momento dipolar más pequeño es para el dímero gly-asp, con un valor de 1.58 D.

Tabla 37.- Resultados teóricos de momento dipolar molecular de los dipéptidos.

Dipéptidos	Debyes (D)	Dipéptidos	Debyes (D)
ala-ala	3.08	gly-cys	3.91
ala-phe	4.48	gly-gly	3.08
gly-ala	4.75	gly-leu	2.82
gly-asp	1.58	val-phe	4.29

Cabe señalar que ala-ala y gly-gly mostraron el mismo valor en su momento dipolar molecular, con 3.08 D.

Dipéptidos de mayor a menor polaridad:



9.5.3.- Diferencia de energía de los orbitales moleculares HOMO-LUMO

Los cálculos de orbitales moleculares se han utilizado para predecir tendencias de propiedades electroquímicas, como potenciales estándares (Atkins, 2008). El aminoácido glicina que puede existir en forma neutra o zwitteriónica, Figura 29.

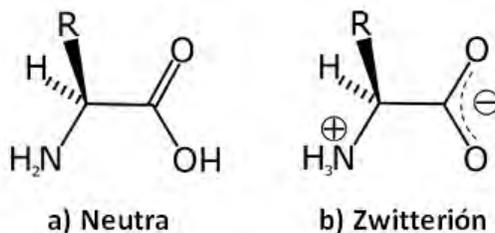


Figura 29.- Glicina en forma neutra (no iónico), y zwitteriónica (protonado-disociado) (Atkins, 2008).

En la Tabla 38 y 39 se presentan los valores de las energías de los orbitales frontera así como en las Figuras 30 y 31 se muestran los orbitales moleculares para verificar aquellas zonas que pudieran actuar como una base o ácido de Lewis. Así como las diferencias energéticas (GAP) HOMO-LUMO, para analizar la reactividad de los aminoácidos y dipéptidos.

Si una molécula tiene una mayor energía en el orbital HOMO, mayor será la tendencia de la molécula a donar electrones; mientras que a menor energía del orbital LUMO, mayor será la tendencia a aceptar electrones, por lo que se estaría hablando de una mayor reactividad.

9.5.3.1.- Aminoácidos: HOMO-LUMO

La Tabla 38 muestra los datos de los orbitales HOMO y LUMO de los aminoácidos.

Tabla 38.- Energía de los Orbitales HOMO-LUMO de los siete aminoácidos determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311G++(d, p).

Aminoácido		HOMO (Hartrees)		LUMO (Hartrees)		Diferencia energética HOMO-LUMO (eV) GAP
		Hartrees	eV	Hartrees	eV	
Alanina	<i>ala</i>	-0.26144	-7.114	-0.01784	-0.485	6.628
Ácido Aspártico	<i>asp</i>	-0.25432	-6.920	-0.02424	-0.660	6.260
Cisteína	<i>cys</i>	-0.26286	-7.152	-0.03435	-0.935	6.218
Glicina	<i>gly</i>	-0.26286	-7.152	-0.01732	-0.471	6.681
Leucina	<i>leu</i>	-0.25940	-7.058	-0.01568	-0.427	6.632
Fenilalanina	<i>phe</i>	-0.24939	-6.786	-0.02547	-0.693	6.093
Valina	<i>val</i>	-0.25904	-7.048	-0.01694	-0.461	6.588

eV= electrón volts

Con respecto a los resultados de HOMO, vemos que los valores encontrados son similares, de acuerdo al dato mayor, se tiene a la fenilalanina con -6.786 eV y al dato menor; le corresponde a la glicina y cisteína con -7.152 eV.

La diferencia entre estos valores es de 0.366 eV. Lo mismo sucede en el caso de LUMO, donde se tiene a la leucina con -0.427 eV y a la cisteína con -0.935 eV, y su diferencia entre estos dos valores es de 0.508 eV.

De acuerdo al gráfico 1, el GAP es la diferencia energética entre LUMO menos HOMO, y se observa un comportamiento similar en todos los aminoácidos. La diferencia de estos valores se encuentra entre 6.093 eV a 6.681 eV. La diferencia menor le corresponde al gap perteneciente al aminoácido fenilalanina, siendo este el más reactivo.

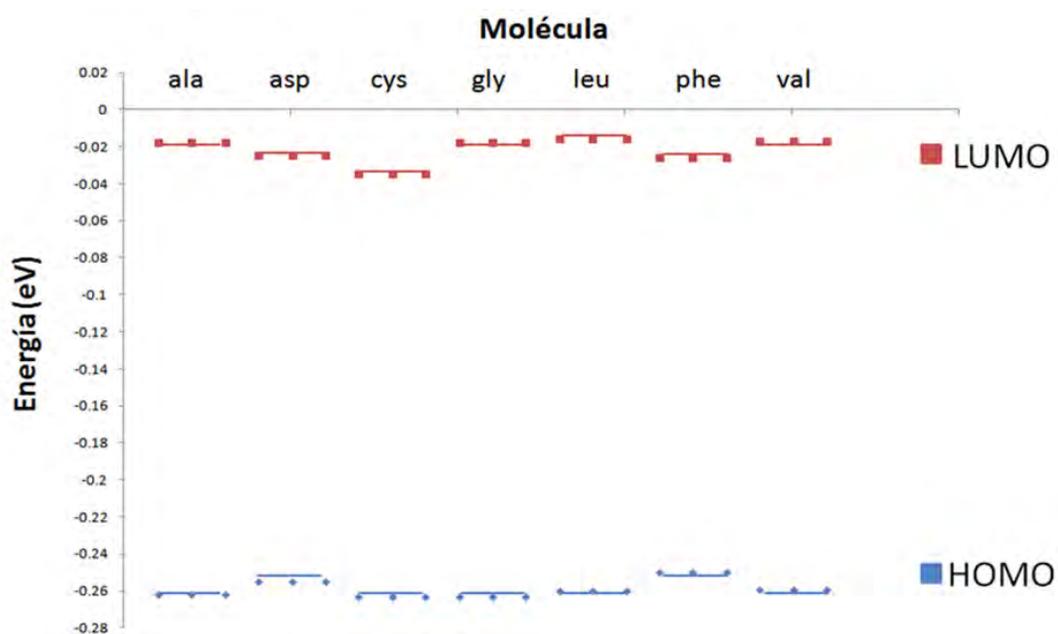


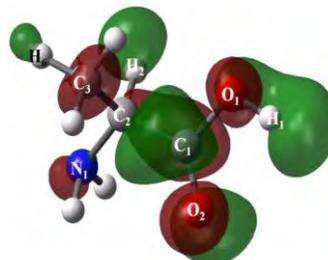
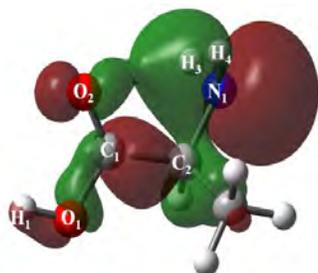
Gráfico 1.- GAP_{LUMO-HOMO} de los aminoácidos.

Aminoácidos.

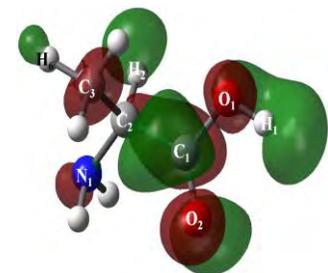
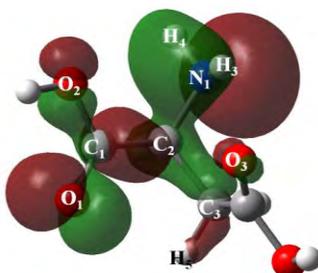
A continuación se presentan las imágenes correspondientes a los orbitales HOMO–LUMO, para los aminoácidos, Figura 30.

HOMO

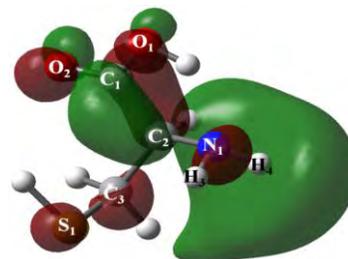
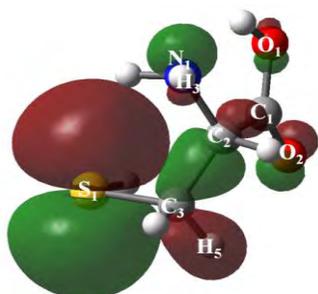
LUMO



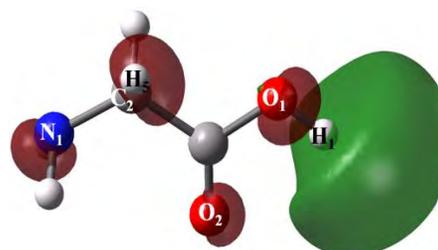
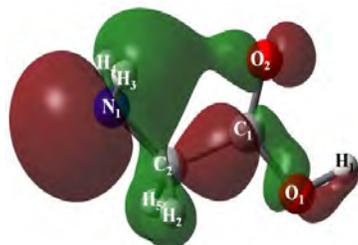
Alanina



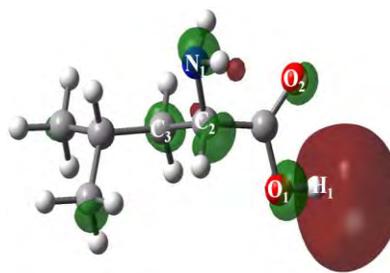
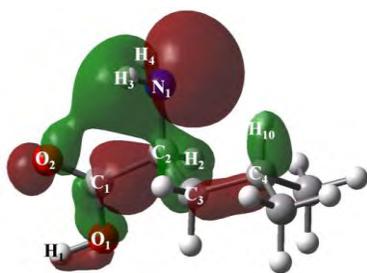
Ácido aspártico



Cisteína



Glicina



Leucina

Tabla 39.- Energía de los Orbitales HOMO-LUMO de los ocho dipéptidos determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311G++(d, p).

Dipéptido		HOMO		LUMO		Diferencia energética LUMO-HOMO (eV) GAP
		Hartrees	eV	Hartrees	eV	
Alanina-Alanina	<i>ala-ala</i>	-0.24736	-6.731	-0.03025	-0.823	5.908
Alanina-Fenilalanina	<i>ala-phe</i>	-0.25150	-6.843	-0.02605	-0.709	6.134
Glicina-Alanina	<i>gly-ala</i>	-0.25502	-6.939	-0.02572	-0.700	6.239
Glicina-Ácido aspártico	<i>gly-asp</i>	-0.25382	-6.906	-0.02432	-0.662	6.245
Glicina-Cisteína	<i>gly-cys</i>	-0.25109	-6.832	-0.02680	-0.729	6.103
Glicina-Glicina	<i>gly-gly</i>	-0.25124	-6.836	-0.03129	-0.851	5.985
Glicina-Leucina	<i>gly-leu</i>	-0.24725	-6.728	-0.0307	-0.835	5.892
Valina-Fenilalanina	<i>val-phe</i>	-0.24763	-6.738	-0.02634	-0.717	6.021

eV= electrón volts

En el caso de los orbitales HOMO los datos son similares. La diferencia entre el dato más grande y el más pequeño es 0.211 eV. El dato mayor es para el dipéptido gly-leu con -6.728 eV y el dato menor es para el dipéptido gly-ala que tiene -6.939 eV.

Para el caso del LUMO, se tienen a gly-asp con -0.662 eV, como dato mayor y a gly-gly con -0.851 eV, como dato menor; la diferencia entre estos dos valores es de -0.189 eV.

Los datos GAP se encuentran entre 5.892 eV a 6.245 eV. En el Gráfico 2 se representa a HOMO vs LUMO para dipéptidos; en la parte central de las dos líneas se localiza el GAP; este nos sirve como una forma de medir la excitabilidad química de la molécula; entre más pequeña sea la diferencia energética, más fácilmente es excitada químicamente, es decir, se vuelve más reactiva.

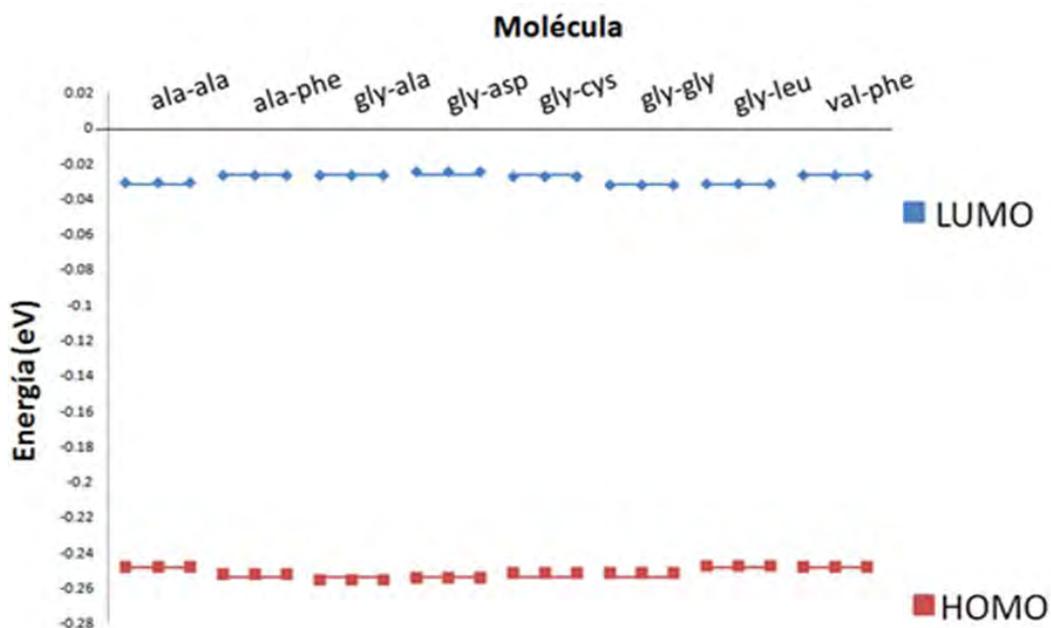
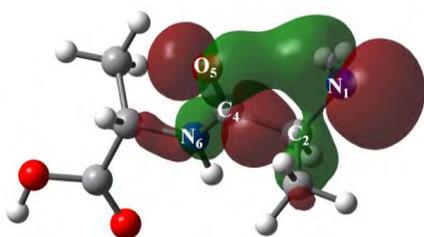


Gráfico 2.- GAP_{LUMO-HOMO} de los dipéptidos.

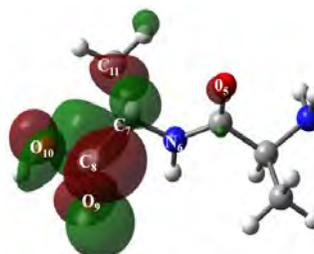
Dipéptidos.

A continuación se presentan las imágenes correspondientes a los orbitales HOMO–LUMO, para los dipéptidos, Figura 30.

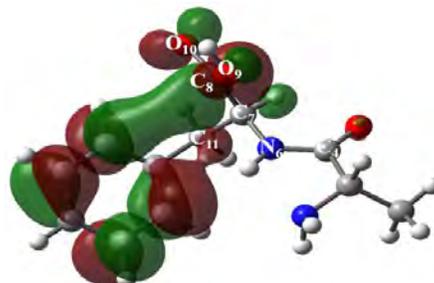
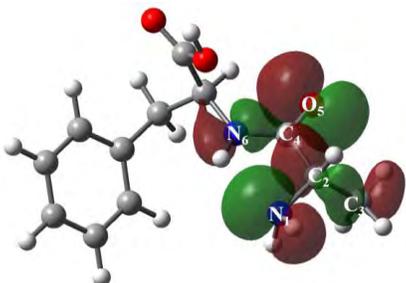
HOMO



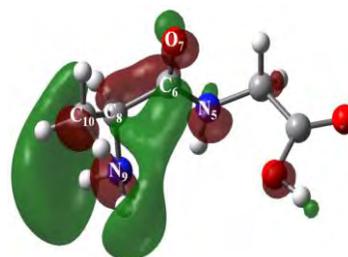
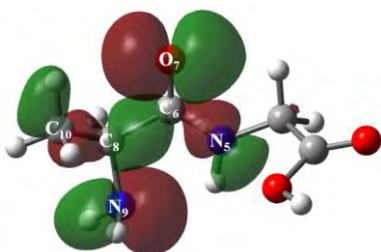
LUMO



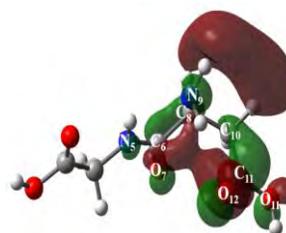
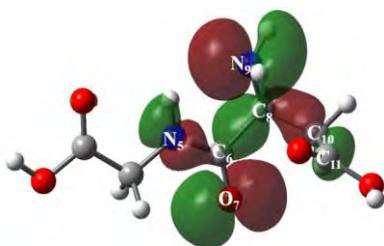
Alanina-Alanina



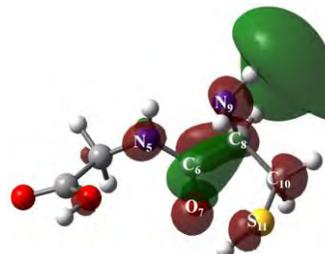
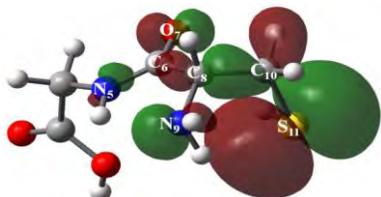
Alanina-Fenilalanina



Glicina-Alanina



Glicina-Ácido aspártico



Glicina-Cisteína

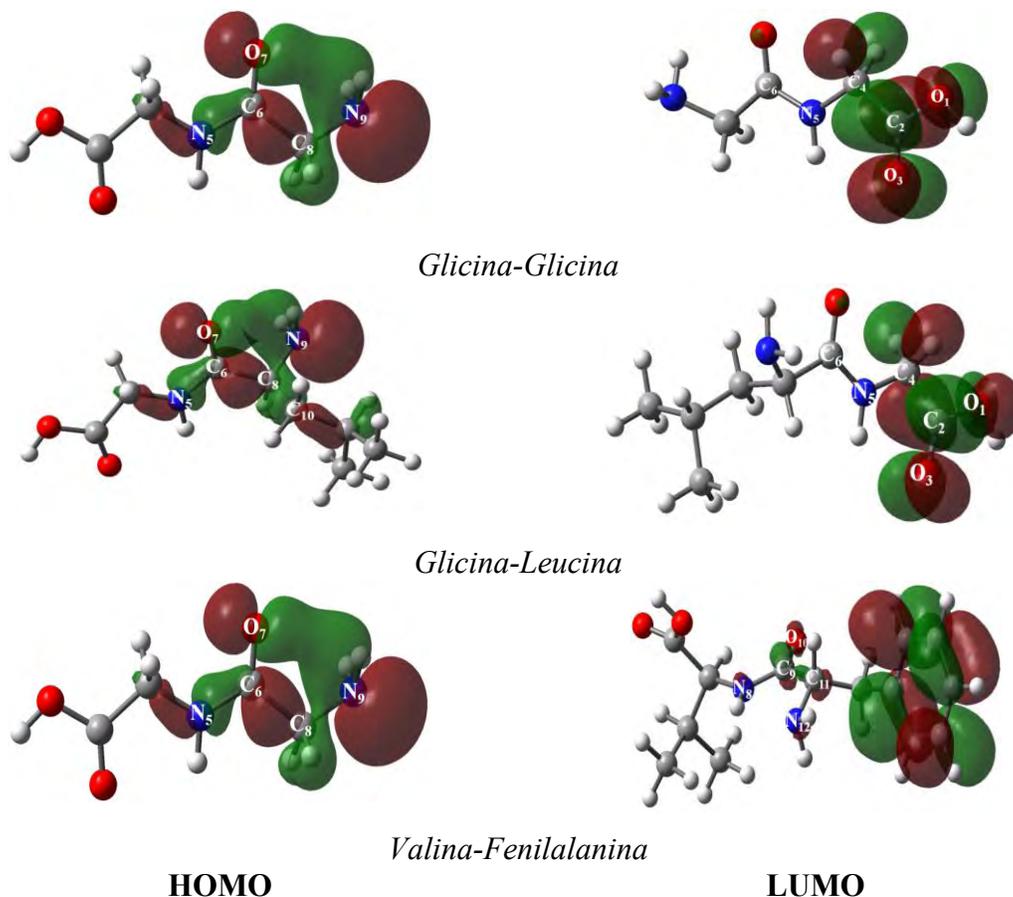


Figura 31.- Orbitales HOMO y LUMO de los dipéptidos ala-ala, ala-phe, gly-ala, gly-asp, gly-cys, gly-gly, gly-leu y val-phe, calculado con B3LYP/6-311G++(d,p).

La relación que existe entre aminoácidos y dipéptidos con base a los resultados de los orbitales HOMO-LUMO, indica que tan reactiva es la molécula y su capacidad de interaccionar y formar un nuevo compuesto, en este caso un dipéptido. El caso de la glicina es menos reactiva que la fenilalanina, y se puede verificar en el gráfico 1 de aminoácidos, además se puede apreciar cómo es que muestran diferencias en el valor de GAP.

Por otro lado, en el gráfico 2 con respecto a los dipéptidos, el GAP se muestra consistente, sin diferencias que tengan gran relevancia, ligeramente los valores GAP de gly-ala y gly-asp están por encima de los demás dipéptidos. Los dímeros exhiben sus grupos amino y carboxilo terminales, y éstos pueden volver a interaccionar con un tercer aminoácido y formar un tripéptido, mediante la compartición de electrones que se encuentran en los orbitales de menor energía para formar un nuevo enlace.

Es importante resaltar que todos los átomos de las estructuras químicas, contribuyen con sus orbitales atómicos, y estos a su vez forman los orbitales moleculares para seguir con la formación de nuevos enlaces que permiten una secuencia de estructuras químicas con una función determinada.

9.6.- Propiedades espectrofotométricas

Las propiedades espectrofotométricas en este estudio, son la espectrofotometría de infrarrojo y Raman. Considerando que previamente no se tienen reportadas frecuencias vibracionales para los dipéptidos analizados en este trabajo, se compararán primero las bandas teórico-experimentales para los aminoácidos y éstas servirán de referencia para los dipéptidos.

9.6.1.- Espectrofotometría infrarroja (IR)

Las determinaciones teóricas del espectro infrarrojo fueron comparadas con los espectros obtenidos a nivel experimental, con el propósito de hacer un análisis de resultados teóricos. Los valores de las frecuencias vibracionales de FT-IR calculadas teóricamente fueron corregidos con el factor 0.9679. Este factor se utiliza para minimizar los errores sistemáticos (Andersson & Uvdal, 2005).

Un error sistemático es aquel que se mantiene constante en todas las mediciones. Puede originarse en un defecto del instrumento en cuanto a instalación, en la forma de utilizar el software que represente los resultados finales, la versión, mismo porcentaje de error en el cálculo hecho en el mismo equipo de cómputo, etc.

9.6.1.1.- Espectrofotometría IR a nivel teórico para los aminoácidos

En la Tabla 40 se exhiben las bandas de los grupos hidroxilo, amino y carbonilo. Cabe mencionar que éstos son característicos de un enlace peptídico.

Tabla 40.- Frecuencias vibracionales de FT-IR calculadas en cm^{-1} para los aminoácidos determinados teóricamente corregidos.

Modo vibracional	Aminoácidos						
	Ala	Asp	Cys	Gly	Leu	Phe	Val
γOH	3631.09	3637.27	3372.49	3609.52	3630.06	3632.22	3456.17
$\gamma\text{OH}_{(R)}$	---	3635.95	---	---	---	---	---
$\gamma_{\text{as}}\text{NH}_2$	3457.52	3475.76	3471.04	3624.22	3456.72	3471.10	3465.20
$\gamma_{\text{s}}\text{NH}_2$	3386.50	3400.37	3356.81	3538.59	3384.71	3397.55	3396.12
$\gamma\text{C}=\text{O}$	1749.82	1745.96	1771.98	1610.14	1746.76	1738.06	1743.86
$\gamma\text{C}=\text{O}_{(R)}$	---	1741.21	---	---	---	---	---
γSH	---	---	2580.55	---	---	---	---

γ -stretching, γ_{as} -stretching asimétrico, γ_{s} -stretching simétrico.

De acuerdo a la Tabla 40, la frecuencia de alargamiento para el grupo OH de los aminoácidos se localizan entre 3372.49 cm^{-1} (Cys) y 3637.27 cm^{-1} (Asp). El grupo amino posee una vibración de alargamiento asimétrico entre 3456.72 cm^{-1} (Leu) - 3624.22 cm^{-1} (Gly).

También los aminoácidos muestran un alargamiento simétrico que se localiza en un rango de 3356.81 cm^{-1} (Cys) y 3538.59 cm^{-1} (Gly). El grupo carbonilo exhibe un modo vibracional de alargamiento con un valor entre 1610.14 cm^{-1} (Gly) - 1771.98 cm^{-1} (Cys).

9.6.1.2.- Espectrofotometría IR a nivel experimental para los aminoácidos

En la Tabla 41 se indican las frecuencias vibracionales obtenidas a nivel experimental determinados en este trabajo para seis aminoácidos, excepto para fenilalanina, de quién se toma datos reportados en la literatura.

Para la asignación de las bandas de IR a nivel experimental de los seis aminoácidos se apoyó en la base de datos AIST:Spectral Database for Organic Compounds,SDBS.

Tabla 41.- Frecuencias vibracionales de FT-IR calculadas en cm^{-1} para los aminoácidos determinados experimentalmente.

Modo vibracional	Aminoácidos						
	<i>Ala</i>	<i>Asp</i>	<i>Cys</i>	<i>Gly</i>	<i>Leu</i>	<i>Val</i>	<i>Phe</i> *
γOH	2795	2995	2904	2971	2967	2922	2964
$\gamma\text{OH}_{(R)}$	---	2898	---	---	---	---	---
$\gamma_{\text{as}}\text{NH}_2$	2783	2728	3024	3101	3011	2989	2997
$\gamma_{\text{s}}\text{NH}_2$	2636	2646	2649	2919	2857	2870	2854
$\gamma\text{C=O}$	1627	1688	1739	1740	1736	1590	1626
$\gamma\text{C=O}_{(R)}$	---	1630	---	---	---	---	---
γSH	---	---	2560	---	---	---	---

γ -stretching, γ_{as} -stretching asimétrico, γ_{a} -stretching simétrico, *Datos obtenidos de la base de datos SDBS (Spectral Database for Organic Compounds).

Para la fenilalanina, se tienen los datos del SDBS. Para este aminoácido no se determinó a nivel experimental el espectro IR-Raman en este trabajo. Como se puede observar, los datos experimentales de los otros aminoácidos analizados en este trabajo son similares a los de la fenilalanina.

9.6.1.3.- Dipéptidos: Comparación de datos teóricos

En la Tabla 42, se indican algunas frecuencias vibracionales de interés para los dipéptidos. Para el grupo NH_2 , stretching *asimétrico*, sobresale el valor del dipéptido gly-gly, con una frecuencia de 3735.45 cm^{-1} , y el dato menor le corresponde al dipéptido gly-leu con un valor de 3559.74 cm^{-1} .

El grupo OH muestra una vibración tipo stretching, la máxima absorción de energía infrarroja es para el dipéptido gly-asp con 3761.60 cm^{-1} , mientras que la frecuencia menor le pertenece al dímero gly-gly con 3726.17 cm^{-1} .

Tabla 42.- Comparativo de los modos vibracionales del espectro IR teórico para los dipéptidos en cm^{-1} .

Dipéptidos (modo vibracional)	<i>ala-ala</i>	<i>ala-phe</i>	<i>gly-ala</i>	<i>gly-gly</i>	<i>gly-asp</i>	<i>gly-cys</i>	<i>gly-leu</i>	<i>val-phe</i>
γNH	3595.79	3554.15	3563.56	3776.15	3555.38	3558.76	3600.27	3561.78
$\gamma_{\text{as}}\text{NH}_2$	3559.76	3588.30	3582.71	3735.45	3596.78	3576.08	3559.74	3578.96
γOH	3756.61	3753.35	3755.11	3726.17	3761.60	3754.80	3758.45	3752.12
$\gamma_{\text{s}}\text{NH}_2$	3484.76	3504.64	3498.45	3649.21	3509.83	3476.00	3483.83	3497.13
$\gamma\text{C}=\text{O}$	1803.08	1799.00	1811.81	1664.43	1818.33	1812.68	1811.49	1803.28
γNH_2	1669.60	1661.30	1661.46	1655.50	1653.80	1659.82	1667.95	1663.40
$\gamma\text{C}=\text{O} + \delta\text{CNH}$	1728.81	1732.36	1741.28	1614.54	1727.17	1736.93	1729.34	1733.50
$\gamma\text{CN} + \delta\text{CNH}$	1533.08	1533.12	1544.13	1508.23	1538.73	1549.07	1531.82	1536.84
γNH	530.59	689.56	675.17	327.90	681.37	679.66	497.71	693.20
γSH	-----	-----	-----	-----	-----	2674.04	-----	-----
$\gamma\text{OH}_{(\text{R})}$ *	-----	-----	-----	-----	3753.68	-----	-----	-----
$\gamma\text{C}=\text{O}_{(\text{R})}$ *	-----	-----	-----	-----	1796.26	-----	-----	-----

γ -stretching, γ_{as} -stretching asimétrico, γ_{a} -stretching simétrico, R = Grupo R.

El modo vibracional stretching *simétrico* para el grupo NH_2 , en el dipéptido gly-gly muestra una banda de absorción infrarroja a 3649.21 cm^{-1} , por otro lado, la banda de absorción de infrarrojo más pequeña la tiene el dipéptido gly-cys con una frecuencia de 3476 cm^{-1} .

La frecuencia stretching mayor del grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$ lo muestra el dipéptido gly-asp con una frecuencia de 1818.33 cm^{-1} , le sigue gly-cys con una frecuencia de 1812.68 cm^{-1} , el resto de los dipéptidos están en 1800 cm^{-1} . Excepto el dipéptido gly-gly que tiene una frecuencia de 1664.43 cm^{-1} . Particularmente, la frecuencia de absorción del grupo SH que tiene el dímero gly-cys, tiene una banda de absorción de 2674.04 cm^{-1} .

Las frecuencias vibracionales experimentales son menores a las obtenidas a nivel teórico para los dipéptidos. La diferencia entre las frecuencias experimentales y teóricas obtenidas para los aminoácidos es grande. Este mismo comportamiento se aprecia entre las

frecuencias de los grupos funcionales (ν_{OH} , $\nu_{C=O}$, ν_{asNH_2} y $\nu_s NH_2$) experimentales del aminoácido y la frecuencia teórica del dipéptido. Mientras que la variación entre los datos determinados a nivel teórico para el aminoácido y dipéptidos es menor.

9.6.2.- Espectrofotometría Raman

Los resultados de la espectrofotometría de Raman se registran en la Tabla 48 para los aminoácidos (experimental y teórico); y en la Tabla 49 se enlista para los dipéptidos. Se consideraron únicamente tres bandas que son importantes señalar, dentro de las cuales están, la banda Rayleigh, la primera banda Stokes y la última banda de Stokes que aparecen, para hacer las comparaciones de dichos resultados.

9.6.2.1.- Espectrofotometría Raman a nivel experimental para los aminoácidos

La banda Rayleigh separa las bandas Stokes (absorción de energía) de las bandas Anti-Stokes (pérdida de energía). En la Tabla 43 se reportan las bandas Stokes (primera y última) y Rayleigh, el valor más alto es para los aminoácidos ácido aspártico y glicina; con un valor de 2965 cm^{-1} : El dato menor es para la leucina con 2899 cm^{-1} .

La primera banda Stokes que aparece en estos aminoácidos, es para la leucina quién tiene asignado un valor de 84 cm^{-1} , y le siguen los otros aminoácidos. En penúltimo lugar se tiene a la glicina con 158 cm^{-1} . Finalmente el ácido aspártico, con una frecuencia de 190 cm^{-1} . El orden de aparición de la primera banda Stokes, es la siguiente:

$$leu > cys > ala > val > gly > asp$$

Ahora, en cuanto a las últimas bandas de Stokes que se obtuvieron de los aminoácidos, la última o más cercana a la banda Rayleigh fue la de valina con una frecuencia de 2879 cm^{-1} , y le sigue la glicina con 2864 cm^{-1} . Finalmente, la última banda en aparecer o aquella que

tuvo la frecuencia menor con respecto a las últimas bandas Stokes, fue para el ácido aspártico, con un valor de 2335 cm^{-1} .

Sin embargo, la última banda Stokes sigue el siguiente orden:

$$val > gly > leu > ala > cys > asp$$

El intervalo de la primera banda Stokes y la banda Rayleigh, está entre 26.53 cm^{-1} y 3757.9 cm^{-1} , respectivamente, en el caso de los aminoácidos determinados teóricamente. Con respecto a los resultados experimentales, este intervalo se localiza entre 84 cm^{-1} (banda Stokes) y 2965 cm^{-1} (banda Rayleigh).

Cabe mencionar que se tomaron datos de Raman experimental de la página AIST:Spectral Database for Organic Compounds,SDBS (http://sdfs.db.aist.go.jp/sdfs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi), como referencia para analizar los resultados experimentales de los espectros Raman determinados en este trabajo para los aminoácidos ala, asp, gly, leu, y val. La cisteína no tiene reporte en esta base de datos, por lo tanto se acudió a la literatura.

9.6.2.2.- Espectrofotometría Raman a nivel teórico para los aminoácidos

En la Tabla 43 se señalan las bandas Rayleigh de los aminoácidos teóricos, la banda con el valor más alto le corresponde al ácido aspártico, 3757.9 cm^{-1} , mientras que la más pequeña resultó para la glicina con 2755.12 cm^{-1} .

La primera banda Stokes que aparece de estos aminoácidos, es para la leucina quién tiene asignado un valor de 26.53 cm^{-1} , hasta la glicina con una frecuencia mayor de 166.49 cm^{-1} . El orden de aparición de la primera banda Stokes de acuerdo los datos obtenidos es de la siguiente manera:

$$gly > cys > val > ala > asp > phe > leu$$

La última banda Stokes para los aminoácidos más cercana a la banda Rayleigh fue para la cisteína con una frecuencia de 1830.75 cm^{-1} , y la última banda en aparecer con menor frecuencia Stokes, fue para la glicina, con un valor de 1663.54 cm^{-1} . La glicina fue el aminoácido en mostrar la primera y última banda Stokes.

El orden que sigue la última banda Stokes es la siguiente:

$$gly < phe < val < asp < leu < ala < cys$$

9.6.2.3.- Comparación de la espectrofotometría Raman entre los datos experimentales y teóricos de los aminoácidos

En la Tabla 43, se muestran las diferencias entre las bandas Rayleigh experimental y teórica. También las bandas Stokes inicial y final, experimental y teórica. De acuerdo a estos datos las diferencias con mayor desviación fueron para las bandas finales Stokes, seguida de las diferencias de las bandas Rayleigh y finalmente para las bandas Stokes iniciales.

Tabla 43.- Comparativo de las bandas de dispersión en el espectro Raman: banda Rayleigh y banda Stokes, para los aminoácidos por el método teórico y experimental en cm^{-1} .

<i>aa</i>	R_{exp}	R_{teor}	<i>Dif.</i>	Si_{exp}	Si_{teor}	<i>Dif.</i>	Sf_{exp}	Sf_{teor}	<i>Dif.</i>
<i>ala</i>	2914	3033.64	119.64	89	47.39	41.61	2769	1807.86	961.14
<i>asp</i>	2965	3757.90	792.90	190	35.10	154.90	2335	1803.86	531.14
<i>cys</i>	2950	3468.14	518.14	88	67.88	20.12	2569	1830.75	738.25
<i>gly</i>	2965	2755.12	209.88	158	166.49	8.49	2864	1663.54	1200.46
<i>leu</i>	2899	3016.32	117.32	84	26.53	57.47	2779	1804.69	974.31
<i>val</i>	2908	3026.52	118.52	91	52.53	38.47	2879	1801.69	1077.31
<i>phe</i>	---	3188.61	---	---	33.94	---	---	1795.7	---

Donde: R: Rayleigh Si: Stokes inicial Sf: Stokes final exp: experimental teor: teórico. Para el aminoácido fenilalanina, no se tienen los resultados experimentales.

9.6.2.4.- Espectrofotometría Raman a nivel teórico para dipéptidos

En la Tabla 44 se reportan las frecuencias Stokes inicial y final, así como Rayleigh determinadas a nivel teórico para los dipéptidos. Para la banda Rayleigh las frecuencias se localizan entre 3189.25 cm^{-1} (ala-phe) y 2735.79 cm^{-1} (gly-gly).

La diferencia mostrada por la gly-gly puede deberse al grupo R, que en este caso es un átomo de hidrógeno. Con respecto a las bandas Stokes iniciales, el valor máximo le corresponde a gly-gly (78.96 cm^{-1}) y el mínimo al dipéptido ala-phe (12.88 cm^{-1}). Para la banda Stokes final, el dipéptido que tiene mayor frecuencia, 1818.33 cm^{-1} , es para gly-asp; mientras que a gly-gly le pertenece el valor pequeño, 1664.43 cm^{-1} .

Tabla 44.- Comparativo de las bandas de dispersión en el espectro Raman: banda Rayleigh, banda Stokes y banda Anti-Stokes, para los dipéptidos en cm^{-1} .

Dipéptidos	Teórico		
	Banda Rayleigh	1 ^{er} banda Stokes	Última banda Stokes
ala-ala	3040.85	34.57	1803.08
ala-phe	3189.25	12.88	1799.00
gly-ala	3025.25	30.67	1811.81
gly-asp	3046.76	16.46	1818.33
gly-cys	3074.08	26.42	1812.68
gly-gly	2735.79	78.96	1664.43
gly-leu	3013.58	16.91	1811.49
val-phe	3188.13	12.98	1803.28

Una comparación entre los aminoácidos gly y gly-gly con respecto a la primera banda Stokes, es que la gly tiene 166.49 cm^{-1} y gly-gly tiene 78.96 cm^{-1} . La frecuencia de la absorción cambió y se dio a una menor frecuencia, el dipéptido se redujo más del 100%. En el aminoácido ala (47.39 cm^{-1}) y ala-ala (34.57 cm^{-1}) no ocurre lo mismo, la reducción es del 23%.

10.- Conclusión

1. La búsqueda de los conformeros para aminoácidos y dipéptidos estuvieron en función de los grados de libertad. Por esta razón ambas rutas en la búsqueda de estructuras de mínima energía funcionaron.
2. De acuerdo a las cargas NPA en el esquema NBO indican que los átomos involucrados en la formación del enlace peptídico, como son los átomos de carbono del grupo carbonilo y el nitrógeno del grupo amino, muestran mayor carga, y sus valores son $0.800 e^-$ (más deficiente) para asp y $-0.884 e^-$ (más enriquecido) para cys. La alanina tiene una carga eléctrica de $0.793 e^-$ en (C=) y $-0.831 e^-$ en (N-); su homodímero ala-ala tiene una carga eléctrica de $0.796 e^-$ en (C=) y $-0.867 e^-$ en (N-); lo anterior quiere decir que conforme se va formando un dipéptido, existe igual un aumento en sus cargas eléctricas, y que esto irá acrecentando al formarse un tripéptido, tetrapéptido, etc.
3. Los mapas de potencial electrostático molecular (MEP) nos ayudaron a establecer las zonas electrofílicas y nucleofílicas, sitios activos, que permiten predecir el crecimiento de la cadena polipeptídica, de acuerdo a la interacción entre aminoácidos. Por lo tanto, conforme se origina un enlace peptídico, por ejemplo en un dipéptido la deficiencia electrónica va en aumento, y al originarse un tripéptido, es mayor la deficiencia electrónica y es propicia de continuar toda una secuencia de aminoácidos que conformen un oligómero. Como ejemplo, alanina en su carbonilo terminal tiene 0.0584 a.u. y su homodímero 0.0681 a.u.
4. El GAP de los aminoácidos muestra una tendencia similar, en promedio se tiene un valor de 6.387 eV. El GAP de los dipéptidos disminuyó ligeramente, está alrededor de 6.069 eV. Se podría indicar que los dímeros aumenta su reactividad para favorecer el crecimiento de la cadena.

5. Las energías de formación de dipéptidos, señalan que el dímero gly-asp (alifático-ácido) requiere de una menor energía para que los aminoácidos glicina y ácido aspártico puedan interaccionar y formar la estructura química; su valor energético es de -5.86 kcal/mol, siendo este el dato de menor energía.
6. La longitud de enlace peptídico tiene en promedio un valor de 1.358 Å. En la formación de los ocho dímeros (con una energía de -5.86 kcal/mol a -2.43 kcal/mol), en cinco de ellos (-5.86 kcal/mol a -2.69 kcal/mol) dominó el grupo amino del primer aminoácido que interaccionaba con el grupo carboxilo de un segundo aminoácido, este lado se vio más favorecido; en los otros tres dímeros (-3.77 kcal/mol a -2.43 kcal/mol), dominó el grupo carbonilo al interaccionar con el grupo amino del otro aminoácido. El dipéptido gly-gly tiene la energía más grande y se enlazo del lado del grupo carbonilo terminal; el dipéptido gly-asp tiene la energía más pequeña y se formó a partir del lado del grupo amino terminal.
7. El análisis IR y Raman entre los datos obtenidos por la metodología teórica *versus* experimental, mostraron una gran diferencia entre sus valores. Entre las posibles causas podrían ser que las determinaciones teóricas fueron en fase gas. El funcional o conjunto base utilizado para esta propiedad no fue el adecuado. Además que a nivel experimental interfieren diversos factores como el operador, ambiente en donde se experimenta, cantidad de muestra, entre otros.
8. En los resultados de IR obtenidos en dipéptidos, se destaca la participación del dímero gly-gly, dado que el modo vibracional stretching asimétrico y simétrico para el grupo amino son mayores. La frecuencia de vibración para los grupos carbonilo y OH muestran los valores más pequeños. Esto posiblemente se deba a que el aminoácido del dímero el grupo R es un átomo de hidrógeno. Por lo tanto, de acuerdo a los datos de los otros dímero, el grupo R influye en las propiedades moleculares.

9. La caracterización estructural por difracción de rayos X permitió determinar los parámetros de red e identificar a que sistema geométrico pertenecen. Los aminoácidos ácido aspártico, cisteína, leucina, valina, presentan un sistema *monoclínico*; la alanina, tiene un sistema *ortorrómbico*; la glicina presenta un sistema geométrico *hexagonal*.

Aportación a la Industria de los Alimentos.

La Ingeniería en Alimentos se ve involucrada en el diseño, desarrollo y procesamiento de nuevos productos, entre otras actividades. Razón por la cual se hace una aportación de información valiosa que conlleva al ingeniero en la investigación y diseño de nuevas fórmulas alimentarias. Como bien se ha mencionado, los aminoácidos se utilizan individualmente o en combinación, como potenciadores del sabor y otras tantas funciones.

Por citar un ejemplo y demostrar la razón de ser de este trabajo desde el punto de vista de la ingeniería, se sabe del caso del edulcorante aspartamo creado a partir de la interacción entre dos aminoácidos, fenilalanina (aromático) y el ácido aspártico (ácido) formándose un dipéptido con características específicas; y según su concentración en solución, el poder edulcorante es de 100 a 200 veces el de la sacarosa. Este edulcorante se maneja en la industria de refrescos. Otro ejemplo de dipéptido, es el triptófano (aromático) con la histidina (básico), quienes actúan como un antioxidante para conservar la leche en polvo.

Por lo tanto, la industria alimentaria busca el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan su desarrollo y evolución dentro de un mercado cambiante a pasos agigantados, aunque también es cierto que actualmente, no existen muchas industrias que trabajen de este modo en sus diseños de productos y/o ingredientes, y esto puede ser un punto de partida para iniciar con ello.

11.- Prospectivas

- A. Proponer otros funcionales o niveles de teoría para el estudio de estos aminoácidos con la finalidad de encontrar una correlación más estrecha entre datos experimentales y teóricos, considerando los grados de libertad de estas moléculas.

- B. Efectuar determinaciones teóricas considerando el efecto disolvente utilizado en la parte experimental.

- C. Realizar pruebas experimentales con los dipéptidos que se estudiaron en este trabajo y determinar una correlación con los datos teóricos.

- D. Verificar la formación de diferentes dipéptidos entre un grupo de aminoácidos.

- E. Analizar los dipéptidos ácido aspártico-fenilalanina y triptófano-histidina, con el propósito de entender e interpretar su comportamiento molecular, y posteriormente proponer un diseño de un dipéptido con características químicas similares y por lo tanto de función similar como aditivo en alimentos.

- F. Considerar otras propiedades importantes para verificar la conformación estructural de la cadena polipeptídica, como son el efecto estérico, efecto inductivo, momento dipolar, etc.

12.- Referencias bibliográficas

1. Melo Ruiz, V., Cuamatzi Tapia, O. (2007). *Bioquímica de los Procesos Metabólicos*. México, Editorial Reverté.
2. Badui, S., (2006). *Química de los Alimentos*. México, Editorial Pearson Educación.
3. Garrett R.H., Grisham C.M., (2009). *Biochemistry*. Boston, U.S.A., Ed. Brooks/Cole.
4. Roca, P., Oliver, J., Rodríguez, A.M., (2003). *Bioquímica, Técnicas y Métodos*. España, Editorial Hélice.
5. Boatella Riera, J.; Codony Salcedo, R.; López Alegret, P. (2004). *Química y bioquímica de los alimentos II*. Barcelona, España. Editorial Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona.
6. Voet, D., Voet, J. G., (2004) *Bioquímica*. México, Editorial Médica Panamericana.
7. Nelson David L.; Cox Michael M. (2009). *Principios de Bioquímica*, Lehninger. España, Editorial Omega.
8. Freifelder, D., (1981). *Técnicas de Bioquímica y Biología Molecular*. México, Editorial Reverté.
9. www.proteinas.org.es/aminoacidos Aminoácidos. Última consulta: 22 de Febrero de 2017.
10. Macarulla, J. M., Goñi, F. M., (1994). *Bioquímica Humana. Curso Básico*. Barcelona, España, Editorial Reverté.
11. McDonough, F.E.; Steinke, F.H.; Sarwarg, G.; Eggum, B.O.; Bressani, R.; Huth, P.J.; Barbeau, W.E.; Michell, G.V. & Phillips, J.G. In vivo rat assay for true protein digestibility: collaborative study. *J. AOAC Int.* 73 (1990) 801-805.
12. <http://www.ehu.eus/biomoleculas/peptidos/pep2.htm> Enlace peptídico. Última consulta: 22 de Febrero de 2017.
13. <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/enlace%20peptidico.html> Enlace peptídico. Última consulta: 22 de Febrero de 2017.
14. <http://slideplayer.es/slide/4641894/1>. Enlace peptídico: phi y psi. Última consulta: 22 de Febrero de 2017.
15. McMurry, J., (2008). *Química Orgánica*. México, Editorial Cengage Learning.

16. Karp, G. (2014). *Biología Celular y Molecular*. España. Editorial McGraw-Hill
17. Casabó i Gispert, J., (1996). *Estructura atómica y enlace químico*. México, Editorial Reverté.
18. McMurry, J., (2012). *Química Orgánica*. México, Editorial Cengage Learning.
19. Langridge, R.; Ferrin, T.E.; Kuntz, I.D.; Connolly, M.L. Real-time color graphics in studies of molecular interactions. *Science J.* 211 (1981) 661-666.
20. Pasto, D. J., Johnson, C. R.,(2003). *Determinación de Estructuras Orgánicas*. Barcelona, España, Editorial Reverté.
21. Albella, J. M., Cintas, A. M., Miranda, T., Serratosa, J. M., (1993). *Introducción a la Ciencia de los Materiales*. España, Editorial Consejo Superior de Investigaciones Científicas, (CSIC).
22. Lin-Vien, Daimay; Colthup, Norman B.; Fateley G., William; Grasselli, Jeanette G., (1991). *The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules*. San Diego, California U.S.A., Editorial Academic Press.
23. Vandervoort, F., R. Fourier transform infrared spectroscopy applied to food analysis. *Journal Food Research International.* 25 (1992) 397-403.
24. Pickering, W. F., (1980). *Química Analítica Moderna*. España, Editorial Reverté.
25. Geissman, T. A., (1974). *Principios de Química Orgánica*. España, Editorial Reverté.
26. Guineau, B. L'étude des pigments par les moyens de la Microspectrométrie Raman, (El estudio de los pigmentos por medio de microespectrometría Raman), Francia, *Spectrochimica Acta Part A* 53. 1 (1990) 259-294.
27. Herzberg, G. (1939). *Molecular Spectra and Molecular Structure: I Diatomic Molecules*. U.S.A., Prentice Hall Inc.
28. Pérez Pueyo, Rossana, (2005). *Proceso y Optimización de Espectros Raman mediante técnicas de lógica difusa: aplicación a la identificación de materiales pictóricos*. España. Ed. Universidad Politécnica de Cataluña.
29. Beyer, H., Walter, W., (1987). *Manual de Química Orgánica*. Barcelona, España, Editorial Reverté.
30. Vargas Rodríguez, Y. M., Obaya Valdivia, A. E., Vargas Rodríguez, G. I., Gómez Vidales, V., Chávez Carvayar, J. A., Ríos Guerra, H., García Bórquez, A.,

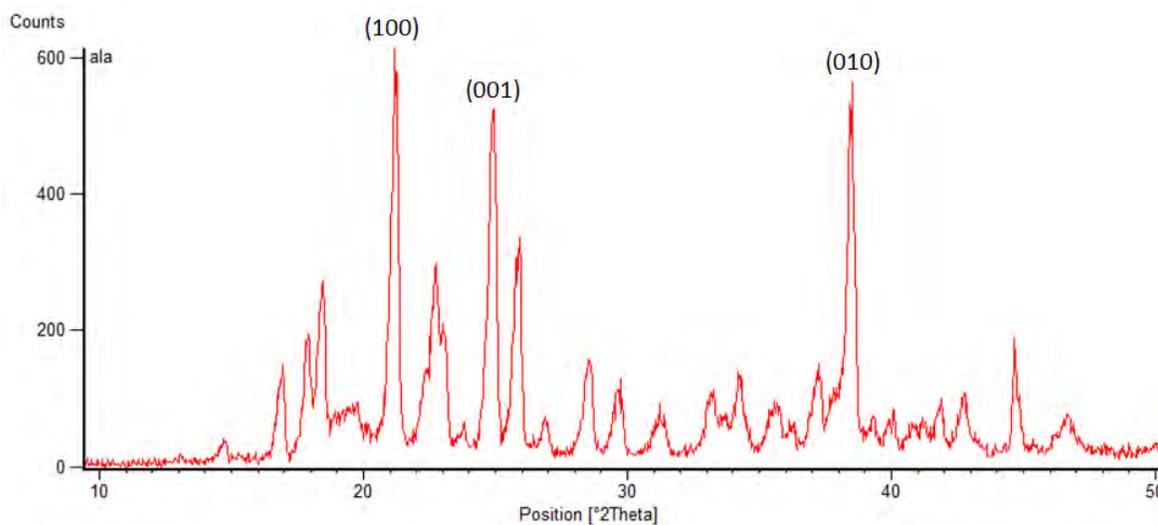
- Rodríguez Romo, S., (2014). Caracterización de materiales, nanomateriales y catalizadores. Comité editorial Ultradigital Press.
31. Cortes H., H. F., Martínez Yepes, P. N., Albeiro Valencia, H. (2006). Fundamentos de Cristalografía. Colombia, Editorial Elizcom.
32. Giacovazzo, C., H. L. Mónico, G. Artioli, D. Viterbo, G. Ferraris, G. Gilli, G. Zannotti, M. Catti. (2002). Fundamentals of Crystallography. New York, USA, Editorial Press Inc.
33. Castellan, G. W., (1998). Fisicoquímica. México, Editorial Pearson Educación.
34. Cruz-Garriz, D., Chamizo, J.A., Garriz, A., (1986). Estructura Atómica. Un enfoque químico. México, D.F. Editorial Fondo Educativo Interamericano.
35. Cuevas, G., Cortés, F., (2003). Introducción a la Química Computacional. México, D.F. Editorial Fondo Educativo Interamericano.
36. Cruz E.M., Díaz R.,Grettel M., (2010). Modelación Molecular de antibióticos betalactámicos. México. Editorial Medisur.
37. Nicolás, M., Marín, E. Castro, F., Miranda, R. (2006). Algunos aspectos básicos de la Química Computacional. México. Comité Editorial FES-C.
38. <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1998/press.html>. John Pople y Walter Kohn. Última consulta: 22 de Febrero de 2017.
39. Pérez Caballero, G., (2004). Tesis Doctoral-Química Computacional. México, Facultad de Química, UNAM.
40. Aduldeka, S.; Akhter, P.; Field, P.; Nagle, P.; OSullivan, E.; Oconno, K.; Hathaway, B. J. The use of desktop molecular modeler software in the teaching of structural chemistry. J. Chem. Educ. 68 (1991) 576.
41. Andrés, J. Beltrán, J., (2000) Química Teórica y Computacional. Cuba. Editorial Universitat Jaume I.
42. Andersson, M. P.; Uvdal, P. New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the Triple- ζ Basis Set 6-311+G(d,p). J. Phys. Chem. 109 (2005) 2937-2941.
43. Binkley, J.S.; Pople, J.A. & Hehre, W.J. First-row elements: 3-21G. Journal Am. Chem. Soc. 102 (1980) 939-947.

-
-
44. Suárez D., (2012). Objetivos y características de la química computacional y su aplicación al estudio de materiales de carbono. Bolivia. Editorial Grupo Español Carbón.
 45. García Garibay, M., Quintero Ramirez, R., López-Munguía Canales, A., (2004). Biotecnología Alimentaria. México, Editorial Limusa.
 46. Cole D.J.A. (1978). Amino acid nutrition of the pig In: Recent Advances in Animal Nutrition. London, England, Ed. Butterworths
 47. Barea, R., Brossard L., Le Floc'h, N., Corrent, E., (2010). Importancia de valina e isoleucina en el crecimiento. España. Revista de Veterinaria.
 48. Diehl-Jones WL, Askin DF. Nutritional modulation of neonatal outcomes. AACN Clin Issues. 2004 (15) 83-96.
 49. Mulero Canovas, J.; Zafrilla Rentero, P.; Martínez-Cachá Martínez, A.; Leal Hernández, M.; Abellán Alemán, J. Péptidos Bioactivos. Clinic Invest Arterioscl. 23 (2011) 219-227.
 50. Gauthier, S.F.; Pouliot, Y.; Saint-Sauveur, D. Immunomodulatory peptides obtained by the enzymatic hydrolysis of whey proteins. Int Dairy J. 16 (2006) 1315-1323.
 51. Agawa, Y.; Lee, S.; Ono, S.; Aoyagi, H.; Ohno, M.; Tanoguchi, T. Interaction with phospholipid bilayers: ion channel formation, and antimicrobial activity of basic amphipatic ∞ -helical model peptides of various chain lengths. J Biol Chem. 296 (1991) 18-22
 52. Bellamy, W.; Takase, M.; Yamauchi, K.; Wakabayashi, H.; Kawase, K.; Tomita, M. Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. Biochim Biophys Acta. 1121 (1992) 130-136.
 53. Fischer, G.; Cao, X.; Cox, N.; Francis, M. The FT-IR spectra of glycine and glycyliccine zwitterions isolated in alkali halide matrices. Chem. Phys. 313 (2005) 39-49.
 54. Flint, E., (1965). Principios de Cristalografía. Moscú, URSS, Editorial PAZ.
 55. Atkins, P.; De Paula, J., (2008) Química Física. España. Editorial Médica Panamericana.
 56. *AIST: Spectral Database for Organic Compounds, SDDBS*. Espectros de infrarrojo experimentales. Última consulta: 22 de Febrero de 2017.

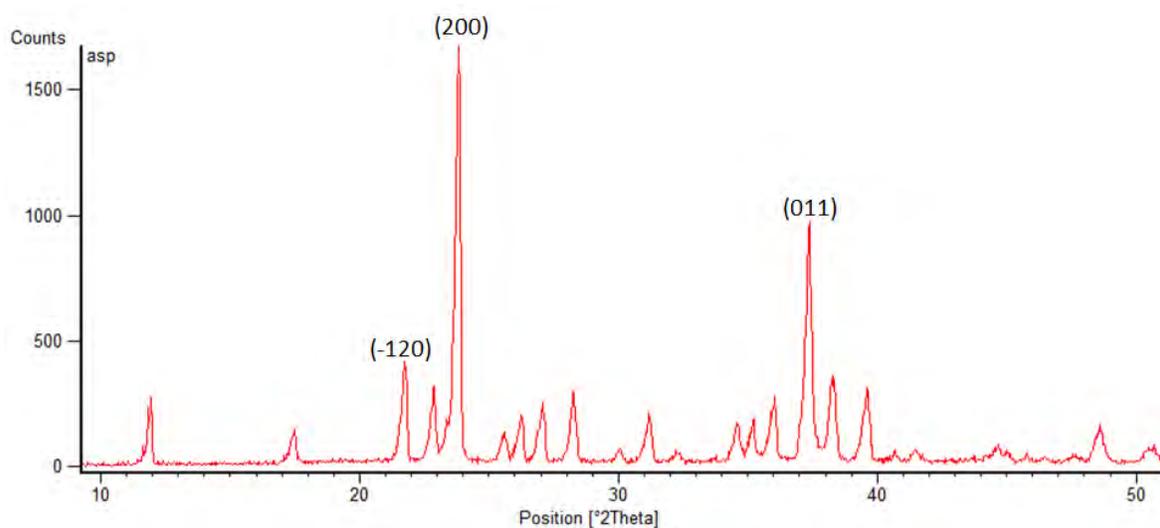
57. http://sdfs.db.aist.go.jp/sdfs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Espectros de infrarrojo experimentales. Última consulta: 22 de Febrero de 2017.

13.- Apéndice

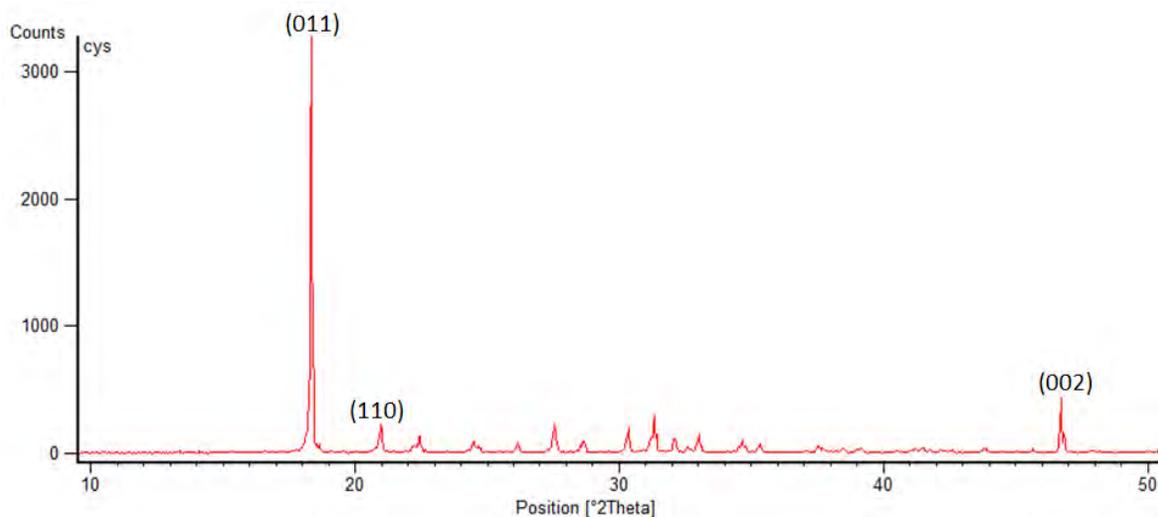
13.1.-Difracción de rayos X-experimental: aminoácidos



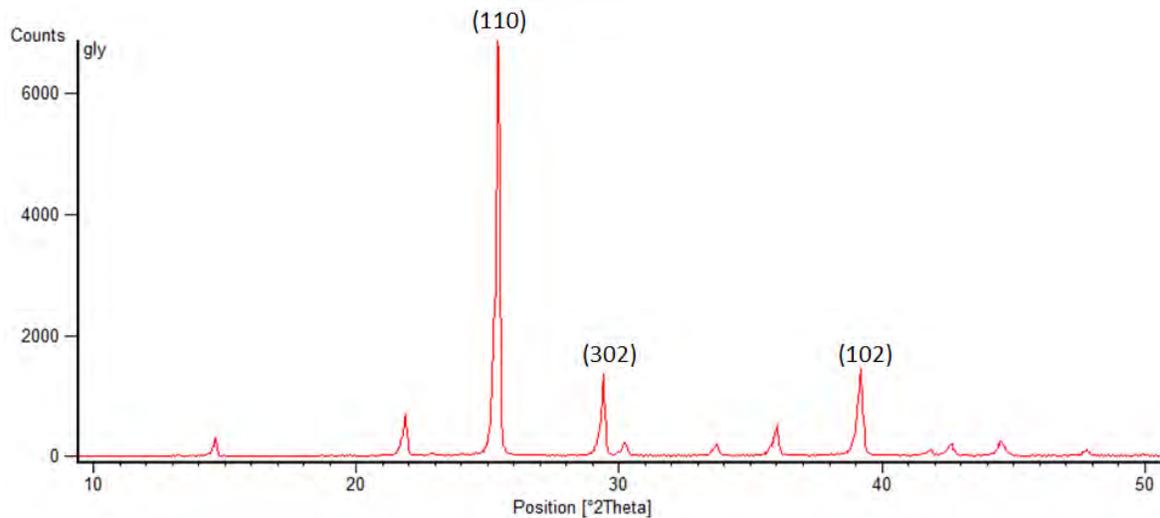
Difractograma 1. Rayos X para la **alanina (ala)**, calculado experimentalmente.



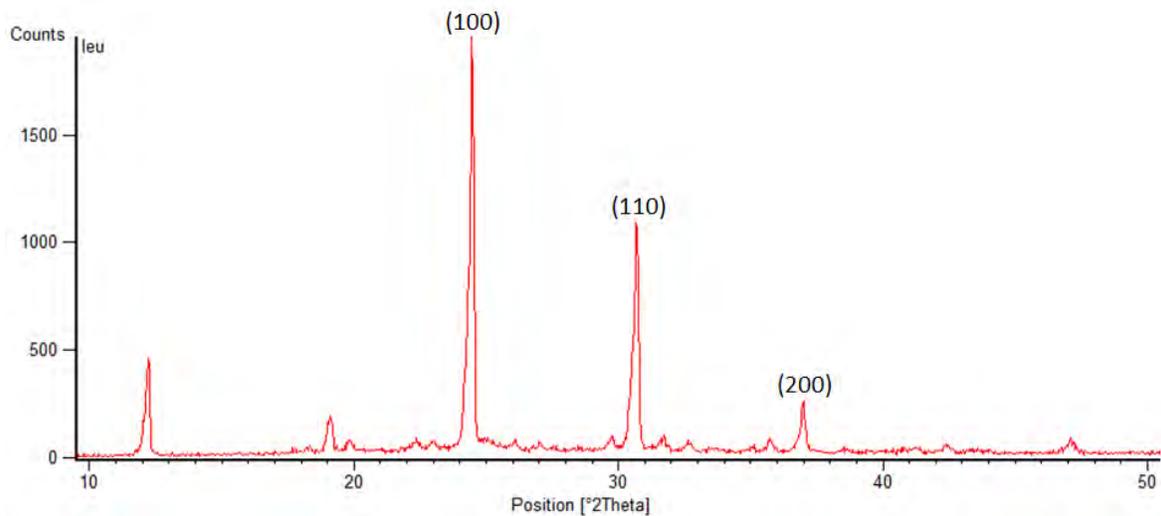
Difractograma 2. Rayos X para el **ácido aspártico (asp)**, calculado experimentalmente.



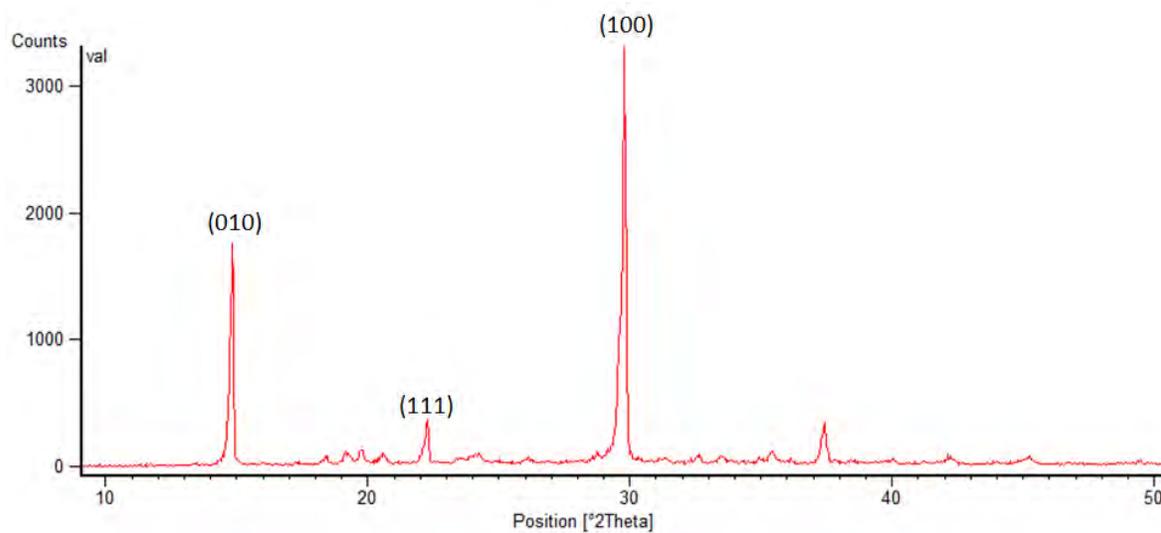
Difractograma 3. Rayos X para la **cisteína (cys)**, calculado experimentalmente.



Difractograma 4. Rayos X para la **glicina (gly)**, calculado experimentalmente.



Difractograma 5. Rayos X para la leucina (**leu**), calculado experimentalmente.



Difractograma 6. Rayos X para la valina (**val**), calculado experimentalmente.