



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
ÁREA DE QUÍMICA COMPUTACIONAL Y MODELADO  
MOLECULAR



“Estudio computacional de la estructura electrónica,  
estabilidad y propiedades fisicoquímicas de péptidos con  
efecto citotóxico en células de cáncer de mama”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO

PRESENTA:

Maricarmen Lara Rodríguez

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Catalina Soriano Correa

ASESORA DE TESIS:

M. en C. Linda Verónica Campos Fernández

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



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.



# FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

## DIRECCIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

### JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR PRESENTE.

Comunico a usted que la alumna LARA RODRÍGUEZ MARICARMEN, con número de cuenta 41202026-9 de la carrera de Q. F. B., se le ha fijado el día 25 del mes de Noviembre de 2019 a las 11:00 hrs., para presentar examen profesional, que tendrá lugar en la sala de exámenes profesionales Campus II de esta Facultad, con el siguiente jurado:

PRESIDENTE	DRA. MA. TERESA CORONA ORTEGA
VOCAL	DRA. CATALINA SORIANO CORREA
SECRETARIO	M. en C. LINDA VERÓNICA CAMPOS FERNÁNDEZ
SUPLENTE	DRA. MA. ISABEL SOTO CRUZ
SUPLENTE	Q.F.B. ARTURO VALLE MENDIOLA

El título de la tesis que se presenta es: **Estudio computacional de la estructura electrónica, estabilidad y propiedades fisicoquímicas de péptidos con efecto citotóxico en células de cáncer de mama**

Opción de titulación: **Tesis Experimental**

**ATENTAMENTE**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Ciudad de México, a 24 de Octubre de 2019.

**DR. VICENTE JESUS HERNÁNDEZ ABAD**  
**DIRECTOR**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA  
DIRECCIÓN

RECIBÍ:

OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES  
Y DE GRADO

Vo.Bo.

**DRA. RAQUEL RETANA UGALDE**  
JEFA DE LA CARRERA DE Q.F.B.

## AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

- ❖ Al Área de Química Computacional y Modelado Molecular de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por los recursos otorgados para llevar a cabo el presente trabajo.
- ❖ A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), por la asignación de tiempo de cómputo para la realización de este trabajo de tesis en la supercomputadora Miztli.
- ❖ A DGAPA-UNAM por el financiamiento del proyecto: PAPIIT-IN230419 otorgado al Área de Química Computacional y Modelado Molecular de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
- ❖ A mis sinodales por sus comentarios, disponibilidad y apoyo, los cuales han sido fundamentales para la conclusión de este proyecto:

- |              |  |
|--------------|--|
| ▪ PRESIDENTE | Dra. Ma. Teresa Corona Ortega            |
| ▪ VOCAL      | Dra. Catalina Soriano Correa             |
| ▪ SECRETARIO | M. en C. Linda Verónica Campos Fernández |
| ▪ SUPLENTE   | Dra. Ma Isabel Soto Cruz                 |
| ▪ SUPLENTE   | Q.F.B Arturo Valle Mendiola              |

*-Dime Haku, ¿cuáles son los límites?*

*-Los límites son tres Chihiro: El cielo,  
la imaginación y tú misma.*

Miyazaki, 2001

## DEDICATORIA

A mis padres (Rosa María Téllez Retama y Arnulfo Lara Sánchez) por todo el apoyo, amor, cariño y principalmente por ser mis primero formadores. Mi Chatita, gracias por todo el aprendizaje transmitido, por siempre confiar en mí, por ser tan maravillosa, por los cuidados, por siempre impulsarme a seguir... eres lo mejor que tengo, le doy gracias a Dios y a la vida por haber permitido que fueras tu quien forjara los cimientos de mi caminar por este mundo, porque sin duda, por ti he sido fuerte, valiente, soñadora y he llegado hasta donde estoy en estos momentos. Te amo con todo mí ser, mamá. Recuerdo que me decías que cuando creciera dejaría de amarlos y verlos tan grandes porque conocería más gente pero ¿sabes?, estoy muy orgullosa de que ustedes sean mis padres, siempre están presentes en mi día a día y no hay amor más puro y grande que el que siento por ti. *Yo los llevo adentro, hasta la raíz y por más que crezca, siempre van a estar ahí.*

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre (María del Carmen Rodríguez Fonseca), por todo el apoyo que me diste durante todo este tiempo, por creer en mí, por las horas de risa, de fiesta, por los cafés, por tu compañía, por despertarme, por los consejos...Betito, gracias por siempre estar, por creer en mí y acompañarme en este camino, por las madrugadas de estudio, de fiesta, de risa, de llanto, de abrazos y un millón de cosas más. Alito, mi bebé, gracias por las horas de charlas, por enseñarme de videojuegos, por ser mi compañerito de cine y de música. Ustedes han sido parte fundamental de mi vida, los amo inmensamente, sé que el camino no ha sido nada fácil pero gracias a todo eso, hoy estamos más unidos, riendo y disfrutando de cada momento.

Dra Catalina Soriano Correa, GRACIAS, por que sin duda alguna, le debo muchísimo, sin usted el término de esta parte de mi vida no hubiese sido posible, gracias por su paciencia, por su apoyo, por su ayuda, por guiarme, por las pláticas, por los regaños que bien merecidos los tenía y especialmente por cada uno de sus consejos, mi total respeto y admiración, ojalá hubiera más gente como usted en el mundo. Es de mis personas favoritas.

Catita (Catalina Cruz), gracias por todo el cariño, apoyo, consejos y principalmente por abrirme las puertas de su casa en momentos complicados, gracias a usted estoy en este punto de mi vida, admiro mucho su fortaleza, su sabiduría y la hermosa persona que es, usted es como una madre para mí, la quiero demasiado.

Profesor José Saldaña, gracias por todo el apoyo que me brindo, es como mi ángel, tengo tanto que agradecerle, por confiar y creer en mí, sin usted hubiera sido complicado el continuar.

Querida maestra Linda Campos, gracias porque sin ti hubiera sido más difícil, gracias por los consejos, por escucharme, por las risas, la confianza, por alentarme, subirme el ánimo y por tantas cosas más.

Elena Patiño y Daysy López, gracias por todo el apoyo, confianza, consejos, ayuda, complicidad, risas, cine, fiesta, viajes, alegrías, tristezas, estudio, desayunos,

comidas, cenas y un millón de cosas que hemos compartido. Ustedes son mi familia por elección, agradezco tanto a Dios y la vida por haberme permitido cruzar mi camino con ustedes, este logro es también suyo, sin ustedes seguro hubiese sido más difícil. Llegaron a mi vida en momentos complicados y los hicieron ligeros, me han enseñado tanto de la vida. Los amo infinitamente, gracias.

Gracias a Frida, por enseñarme el amor incondicional, por desvelarse conmigo en mis horas de estudio, por ser una fiel compañera. A Norita y Patch por enseñarme que se puede amar aún más. Gracias por estar en mis momentos más vulnerables y ser esa excelente compañía, los amo bebés.

Víctor, Karina, Daniela, Susana y Jair; gracias amigos porque fueron y serán mis cómplices, por las risas, consejos, apoyo, risas, chistes, bromas, locuras, horas de estudio y demás, por hacer las clases más amenas con cada ocurrencia. Los amo mis queridos, botes.

Jair, estoy eternamente agradecida por toda la ayuda que me brindaste, por alentarme y apoyarme cuando ya no podía más, sabes que siempre serás muy especial e importante.

Víctor, eres un excelente amigo, te mereces cinco estrellas, gracias por estar en cada momento, tanto de risas como de enfermedad.

Abril Soto, gracias por todas las risas, pláticas, por el apoyo, la confianza, los consejos y por ser una gran amiga con la que sé que puedo contar. Siempre le agradeceré al Arizona por la gran historia que nos dejó.

Fernanda Sánchez (Mini-Fer), eres mi persona, siempre serás importante en mi vida, gracias por tanto, por los regaños, las risas, los planes, los cursos, los cafés después de las fiestas, las pizzas de chilaquiles junto con Víctor jaja... Te amo, mini.

Alan, quien iba a decir que íbamos a terminar siendo amigos; gracias por las horas de risa, de consejos, de apoyo, por la confianza, por Thanos...

Querida Licenciada Xóchitl Taboada, gracias por alentarme a seguir, por devolverme la confianza, por los consejos, la ayuda, el apoyo, los regaños, por creer



en mí, por acompañarme, por los momentos y aventuras, por tu maldad sin límites, por insistirme en que tenía que terminar algo por lo que había luchado todo este tiempo, gracias por tanto. A pesar de que seas una mala persona y me trates mal, te amo mucho.

Gracias a mí yo del pasado, gracias por haber sido persistente, por luchar por tus sueños; mira todo lo que has logrado; solo me queda decirle a mi yo del futuro: nunca olvides de dónde vienes, a donde vas y todo lo que te ha costado llegar en donde quiera que estés.

Gracias a Clau Patiño, Rocío, Stephanie, Fanny, Ale, Jessy, Barby, Antonio y a todos mis amigos que por no mencionar sus nombres son menos importantes, cada uno de ustedes son parte importante de mi vida, puesto que cada uno me ha enseñado, aconsejado y brindado su apoyo.

## ÍNDICE

1. Resumen	01
2. Introducción	02
3. Marco teórico	04
4. Planteamiento del problema	30
5. Hipótesis	31
6. Objetivos	32
6.1 General	32
6.2 Particulares	32
7. Metodología	33
8. Resultados y discusión	35
9. Resumen de resultados	69
10. Conclusiones	72
11. Perspectivas	73
12. Glosario	74
13. Referencias	76
14. Anexos	83

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula general de un aminoácido	04
Figura 2. Formación del enlace peptídico	05
Figura 3. Enlace peptídico en configuración <i>cis</i> y <i>trans</i>	06
Figura 4. Enlace peptídico	07
Figura 5. Diagrama de Ramachandran	08
Figura 6. Mortalidad en México	11
Figura 7. Incidencia y Mortalidad en América	12
Figura 8. Estructuras de mínima energía de los péptidos sintéticos	37
Figura 9. Hélice $\alpha$ del Péptido-A	45
Figura 10. Hélice $\alpha$ del Péptido-B	46
Figura 11. Hélice $\alpha$ del Péptido-C	47
Figura 12. Hélice $\alpha$ del Péptido-D	48
Figura 13. Puentes de hidrógeno del Péptido-A	51
Figura 14. Puentes de hidrógeno del Péptido-B	52
Figura 15. Puentes de hidrógeno del Péptido-C	53
Figura 16. Puentes de hidrógeno del Péptido-D	55
Figura 17. Puentes de hidrógeno del Péptido-E	56
Figura 18. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del péptido A	65

Figura 19. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del péptido B	65
Figura 20. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del péptido-C	66
Figura 21. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del péptido-D	67
Figura 22. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del péptido	68

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Conjunto base	26
Tabla 2. Péptidos sintéticos derivados del sitio de unión de p53-MDM2	36
Tabla 3. Longitudes de enlaces de los péptidos sintéticos	39
Tabla 4. Ángulos de enlace de los péptidos sintéticos	40
Tabla 5. Ángulos diedros de los péptidos sintéticos	42
Tabla 6. Ángulos de torsión $\Phi$ y $\Psi$ de los péptidos sintéticos	44
Tabla 7. Descriptores de reactividad químico-cuánticos e $IC_{50}$ de los péptidos sintéticos	57
Tabla 8. Cargas atómicas de los péptidos sintéticos	60

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Diagrama de Ramachandran de $\Phi$ vs $\Psi$ del Péptido A	45
Gráfica 2. Diagrama de Ramachandran de $\Phi$ vs $\Psi$ del Péptido B	46
Gráfica 3. Diagrama de Ramachandran de $\Phi$ vs $\Psi$ del Péptido C	47
Gráfica 4. Diagrama de Ramachandran de $\Phi$ vs $\Psi$ de Péptido D	48
Gráfica 5. Diagrama de Ramachandran de $\Phi$ vs $\Psi$ del Péptido E	49
Gráfica 6. Dureza química ( $\eta$ ) vs $IC_{50}$ de péptidos sintéticos	58
Gráfica 7. Índice de electrofilia ( $\omega$ ) vs $IC_{50}$ de péptidos sintéticos	59

## ABREVIATURAS

- Cdk5 Cinasas dependientes de ciclinas
- DFT Teoría de Funcionales de la Densidad
- DNA Ácido desoxirribonucleico
- HF Hartree-Fock
- HOMO Orbital molecular de mayor energía ocupado
- INEGI Instituto Nacional de Estadística y Geografía
- LUMO Energía del orbital molecular más bajo desocupado
- MDM2 Murine double minute 2
- OMS Organización Mundial de la Salud

## 1 RESUMEN

En la actualidad, el cáncer de mama es considerado un importante problema de salud pública en México y el mundo, debido a que representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Para su tratamiento existen diversas estrategias terapéuticas, poco eficaces y con severos daños colaterales. Este padecimiento está asociado principalmente a la interacción de p53 con MDM2 (*murine double minute 2*). En este contexto, dicha región es un blanco molecular de interés en el diseño de nuevas moléculas anticancerígenas de tipo peptídico. El objetivo de este trabajo fue caracterizar la estructura electrónica, los parámetros estructurales y propiedades fisicoquímicas de una familia de péptidos sintéticos con efecto citotóxico en las células de cáncer de mama, utilizando descriptores químico-cuánticos a nivel de teoría DFT-B3LYP en fase acuosa; con la finalidad de relacionar los datos teóricos con los experimentales de IC<sub>50</sub>. Los resultados teóricos mostraron que los péptidos que poseen actividad, presentan una dureza mayor, dichos resultados concuerdan con los datos experimentales de estabilidad, también se observó una tendencia semejante en el índice de electrofilia y potencial de ionización. Las interacciones intramoleculares, y los aminoácidos con características hidrofóbicas mejoran el efecto citotóxico; lo que conlleva a estructuras más estables y menos extendidas. Asimismo, los orbitales moleculares HOMO-LUMO y las cargas atómicas exhiben sitios importantes de interacción, mostrando diferencias significativas entre los péptidos activos e inactivos.



## 2 INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad, en la cual, se lleva a cabo un proceso de división y crecimiento celular descontrolado. Esta enfermedad se desarrolla en cualquier parte del organismo y puede originarse por herencia de las alteraciones génicas o cromosómicas, por exposición a agentes carcinógenos, error al dividirse la célula, inhibición de la apoptosis, y fallas en los sistemas de reparación, entre otras. Las células neoplásicas o cancerosas pueden invadir partes adyacentes y propagarse a otros órganos, mediante un proceso conocido como metástasis.<sup>1-3</sup>

Hoy en día, el cáncer de mama representa un problema de salud pública en México y a nivel mundial, donde las mujeres son las más afectadas.<sup>4,5</sup> En la literatura se han reportado diversas alteraciones en los genes, los cuales, representan un riesgo para el desarrollo de dicho cáncer. El gen mutado con mayor frecuencia es *TP53*, que codifica a la proteína p53. Un ejemplo de dichas mutaciones es el síndrome de predisposición al cáncer familiar Li-Fraumeni, cuyos pacientes tienen inhibida la proteína p53 a través del regulador MDM2 (*murine double minute 2*).<sup>5-7</sup>

La proteína p53 actúa como un regulador del ciclo celular en la fase G1 e impide que las células dañadas continúen con dicho ciclo, induciendo a la apoptosis para que el ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés) dañado no sea heredado; sin embargo, si el daño en las células es reparado, la célula continúa con su división de manera normal. Por tal motivo, la proteína p53 es de gran importancia en el estudio para el tratamiento del cáncer, debido a que se encuentra mutada o inhibida.<sup>7-10</sup>

Estudios reportados en la literatura han mostrado que los aminoácidos del 1-42 de p53 corresponden al dominio donde ocurre la activación de la transcripción y la unión a MDM2 para formar el complejo p53-MDM2.<sup>9,10</sup> Fang y colaboradores diseñaron una familia de péptidos sintéticos mutados a partir del fragmento de p53 (<sup>17</sup>ETFSDLWKLLPE<sup>28</sup>)<sup>6</sup>, los cuales, presentaron efecto citotóxico sobre células de cáncer de mama. Dicho efecto está relacionado por la unión de los péptidos sintéticos a MDM2, lo que contribuye en la ruptura del complejo p53-MDM2, lo que ocasiona que p53 sea liberado, y se favorezca la apoptosis.<sup>6,9-11</sup>

Por lo anterior, en este trabajo de tesis se plantea caracterizar la estructura electrónica, las propiedades fisicoquímicas e investigar los sitios de interacción más importantes de una familia de péptidos sintéticos derivados del sitio de unión de p53-MDM2, mediante la teoría de funcionales de la densidad (o DFT, por sus siglas en inglés)<sup>11</sup>, a través de la determinación y exploración de algunos descriptores químico-cuánticos globales y locales, con la finalidad de relacionar los resultados obtenidos de los cálculos teóricos con los datos experimentales de IC<sub>50</sub> reportados en la literatura, lo que permitirá proponer nuevos péptidos sintéticos con efectos citotóxicos contra células de cáncer de mama.

### 3 MARCO TEÓRICO

#### 3.1. PÉPTIDOS

Un péptido es la unión de aminoácidos mediante un enlace amida (también llamado enlace peptídico), los cuales, tienen una longitud menor a 50 aminoácidos. Los aminoácidos son moléculas orgánicas que son consideradas como las unidades estructurales básicas de las proteínas. Se encuentran constituidas por un átomo de carbono alfa ( $C_{\alpha}$ ) unido a un grupo carboxilo, un grupo amino, un átomo de hidrógeno y una cadena lateral R (también conocida como radical, resto o residuo), la cual, le confiere propiedades específicas a cada aminoácido (Figura 1).

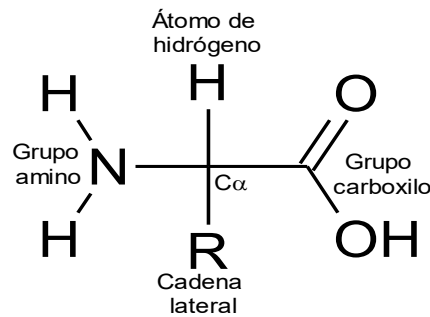


Figura 1. Fórmula general de un aminoácido.

A pH fisiológico, el grupo carboxilo y el grupo amino se encuentran ionizados, por lo que pueden actuar como un ácido o una base, es decir, son moléculas anfóteras, puesto que, el grupo amino actúa como aceptor de protones y el grupo carboxilo como donador de protones.<sup>12-14</sup>

El carbono  $\alpha$  es quiral cuando la cadena lateral es distinta del hidrógeno, debido a que sus cuatro valencias están ocupadas por sustituyentes diferentes, excepto en el aminoácido glicina, la cual no tiene actividad óptica. De acuerdo con Fischer, las moléculas se clasifican como: dextrógiras (del griego *dexter*, derecha) o levógiras (del griego *laevus*, izquierda), según roten el plano de la luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj u opuesto. Todos los aminoácidos de las proteínas poseen la configuración L (levógiro), y se clasifican de acuerdo con las características fisicoquímicas que le confiere su cadena lateral (-R) en: hidrofóbicos, polares, no polares y con carga.<sup>12-14</sup>

Los enlaces peptídicos se forman mediante una reacción de condensación que está dada por la unión del extremo amino de un aminoácido, con el extremo carboxílico de otro aminoácido, causando la pérdida de un átomo de hidrógeno y un hidroxilo. El resultado de esta reacción es la formación de una molécula de agua y un enlace covalente entre los aminoácidos, como se observa en la Figura 2.

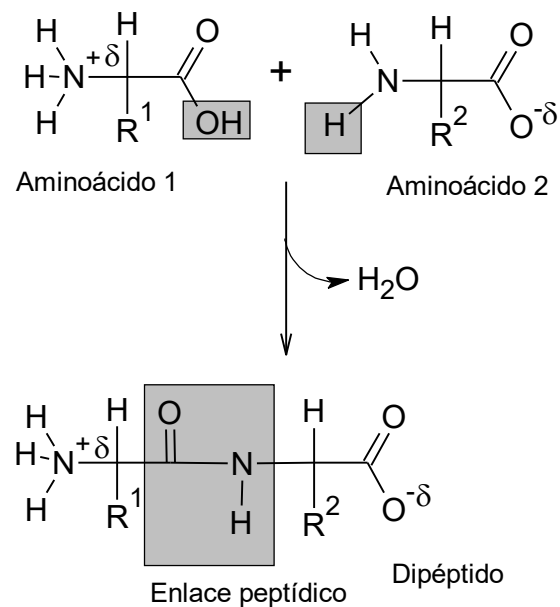


Figura 2. Esquema de la formación del enlace peptídico.

El grupo amino que no reaccionó, se le conoce como el extremo amino terminal y al grupo carboxilo que no reaccionó, se le conoce como el extremo carboxilo terminal. El enlace peptídico tiene una geometría plana, debido a que posee un enlace “parcialmente” doble, el cual es ocasionado por la formación de un equilibrio tautomérico, lo que le confiere una mayor rigidez. Dos formas planares son posibles, una de ellas es en la que la rotación en el enlace peptídico (ángulo  $\omega$ ) se fija en una configuración *cis* ( $0^\circ$ ) y la otra es la configuración *trans* ( $180^\circ$ ), como se observa en la Figura 3.

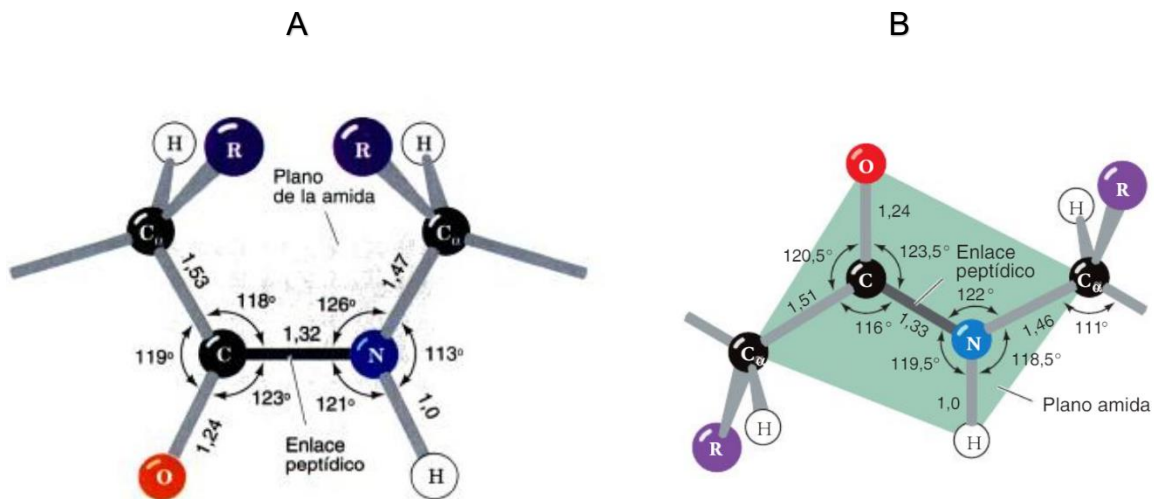


Figura 3. Enlace peptídico en configuración *cis* (A) y en configuración *trans* (B). La forma *trans* se encuentra favorecida debido a los efectos estéricos que se dan en la forma *cis*.<sup>14</sup>

La estructura de los péptidos, por convención, se escribe de izquierda a derecha comenzando en el extremo amino terminal. Cuando se conoce la secuencia de los aminoácidos que lo conforman, se escriben unidos por guiones utilizando las abreviaturas de tres letras (Glu-Tre-Fen-Ser-Asp-Leu-Trp-Lis-Leu-Leu-Pro-Glu) o con los símbolos de una letra (ETFSDLWKLLPE); por otro lado, cuando la

secuencia de aminoácidos que conforman la estructura del péptido no se conoce, estos se escriben separados por comas (E,T,F, K,L,L,P,E S,D,L,W,).<sup>12,14</sup>

A la unión de dos aminoácidos se le llama dipéptido y la unión de tres aminoácidos recibe el nombre de tripéptido. Los oligopéptidos son aquellos que contienen de 10 hasta 40 aminoácidos (por ejemplo, el glucagón que cuenta con 29 aminoácidos). Una cadena corta recibe el nombre de péptido y cuando la cadena tiene más de 50 aminoácidos se le denomina proteína.<sup>12,13,15</sup>

### 3.1.1. Diagrama de Ramachandran

La conformación de los péptidos se encuentra determinada por los ángulos phi ( $\Phi$ ) y psi ( $\Psi$ ), los cuales, representan la rotación alrededor del enlace peptídico, por lo que dichos ángulos se encuentran periódicos en la cadena principal del aminoácido. El ángulo  $\Phi$  se localiza en el giro alrededor del enlace entre el átomo de nitrógeno, y el carbono  $\alpha$ ; mientras que, el ángulo  $\Psi$  se localiza en el giro entre el carbono  $\alpha$  y el carbonilo.<sup>14,16,17</sup>

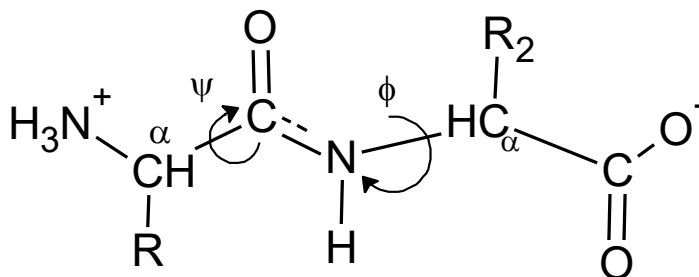


Figura 4. Enlace peptídico. Átomos involucrados en los ángulos de torsión.

Las conformaciones de las cadenas polipeptídicas se encuentran limitadas debido a que la rotación de los ángulos  $\Phi$  y  $\Psi$ , está restringida por el impedimento estérico (posición de las moléculas en el espacio) entre los átomos de las cadenas laterales (-R) de los aminoácidos y la cadena principal del péptido.<sup>16,17</sup>

Los valores permitidos de  $\Phi$  y  $\Psi$ , se indican en un mapa bidimensional del plano  $\Phi$ - $\Psi$ , llamado “diagrama de Ramachandran”. Este gráfico fue desarrollado por G. N. Ramachandran a finales de 1960. Este diagrama (Figura 5), permite tener una visión de las regiones de torsión que están permitidas y no permitidas, por lo tanto, la flexibilidad de una región que adopta un determinado plegamiento.<sup>14,16,17</sup>

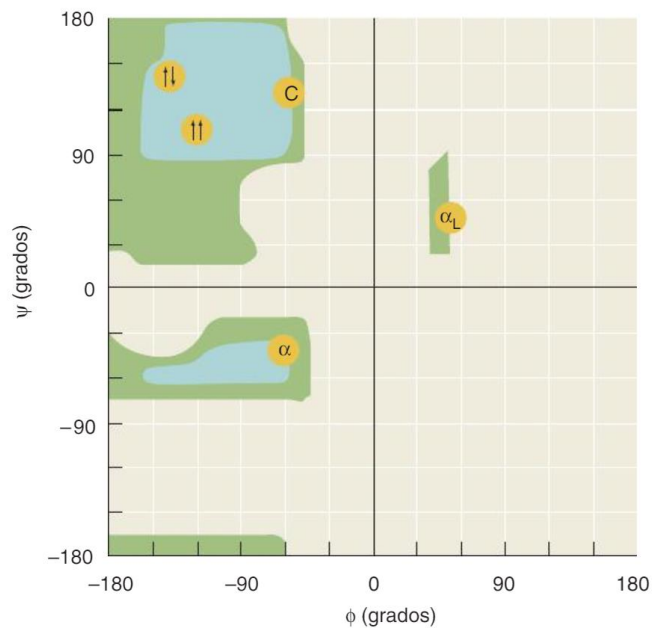


Figura 5. Diagrama de Ramachandran. Las regiones sombreadas en azul indican los ángulos  $\phi$  y  $\psi$  permitidos estéricamente para todos los residuos, excepto Gly y Pro. Las regiones sombreadas en verde indican los ángulos  $\phi$  y  $\psi$  más cerrados. Los círculos amarillos representan los ángulos de conformación de varias estructuras secundarias:  $\alpha$ , hélice  $\alpha$  dextrógira;  $\uparrow\uparrow$ , hoja  $\beta$  paralela;  $\uparrow\downarrow$ , hoja  $\beta$  antiparalela; C, hélices de colágeno;  $\alpha$ , hélice  $\alpha$  levógira.<sup>14</sup>

### 3.2. CÁNCER

El cáncer es una enfermedad con alteraciones génicas, en la cual las células del cuerpo se dividen sin detenerse y se desarrolla en cualquier parte del organismo. El cáncer puede invadir partes adyacentes a las células cancerígenas o propagarse a otros órganos, mediante un proceso conocido como metástasis. En la actualidad la metástasis se considera como la principal causa de muerte por cáncer.<sup>18-20</sup>

Los motivos que pueden originar el desarrollo del cáncer son muy diversos, algunos de ellos son: por herencia, exposición por agentes mutagénicos, errores al dividirse las células o inhibición de algunas proteínas, como es el caso de la proteína p53.<sup>1-3</sup>

El cáncer es nombrado dependiendo del sitio en donde se originó, es decir, si el cáncer inició en el seno, se llamará cáncer de mama, aunque, éste se propague a otro tejido (si se extiende a pulmón, hígado o hueso seguirá llamándose cáncer de mama y no cáncer de pulmón, hígado o hueso).<sup>1-3</sup>

El cáncer se puede clasificar por el tipo de tejido o célula del que proceda.<sup>19</sup>

1. Carcinoma: Se forma en las células epiteliales y está localizado en los tejidos corporales. La mayoría de los cánceres de seno son adenocarcinomas.
2. Sarcoma: Se forma en el tejido conjuntivo o conectivo (hueso, músculo, etc.).
3. Linfoma: Inicia en las células T o B.
4. Leucemia: Comienza en la médula ósea y no forma tumores sólidos.
5. Mieloma: Proliferación desmedida de células plasmáticas en la médula ósea.
6. Melanoma: Se origina en los melanocitos.



### 3.2.1 CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es aquel que se origina en el tejido mamario, en el cual, las células mamarias se vuelven anormales y comienzan a multiplicarse, dando como resultado un tumor maligno. Estas células pueden diseminarse a través de los vasos linfáticos y convertirse en metástasis. Dicho cáncer puede iniciar en los conductos lácteos que llevan la leche materna hacia el pezón y se le conoce como carcinoma ductal; o bien, en los lobulillos, que es en donde se produce la leche materna y se le conoce como carcinoma lobulillar.<sup>21,22</sup>

Como todos los cánceres, existen varios eventos asociados a la carcinogénesis, estos se desencadenan debido a los siguientes factores:

- Factores ambientales: Exposición prolongada a estrógenos endógenos, hormonas exógenas, inicio de la menstruación en edades tempranas, menopausia tardía o el primer parto a una edad madura.<sup>4,23</sup>
- Factores genéticos: Las mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2 y p53 están asociados al cáncer de mama. En el caso de los hombres, se ha asociado a una alteración cromosómica llamada síndrome de Klinefelter, en la cual, el individuo posee un cromosoma femenino adicional "XXY".<sup>20-24</sup>

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de mama es el más común entre las mujeres, tanto de países desarrollados, como en países en vías de desarrollo, ya que representa el 16% de todos los cánceres femeninos; por otro lado, el 69% del total de muertes se presenta en países en desarrollo, donde la mayoría de los casos son diagnosticados en fases

avanzadas, por lo que el tratamiento no tiene éxito.<sup>24</sup> La tasa de supervivencia del cáncer mamario varía mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en América del Norte, Suecia y Japón, pasando por un 60% aproximadamente en los países de ingresos medios, hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos bajos.<sup>25</sup>

En México, se reportan cerca de 14 mil casos nuevos de cáncer de mama al año y es la segunda causa de muerte entre mujeres de 20 y 59 años, debido a que solo se diagnostican el 15% de los casos en fases tempranas.<sup>26</sup>

De acuerdo a datos estadísticos reportados en el 2014 por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), de la población mexicana mayor a 20 años que presentan algún tipo de cáncer, el 19.4% de las mujeres mexicanas tiene cáncer de mama. En los hombres, el cáncer de mama representa el 1% del total de casos.<sup>27</sup>

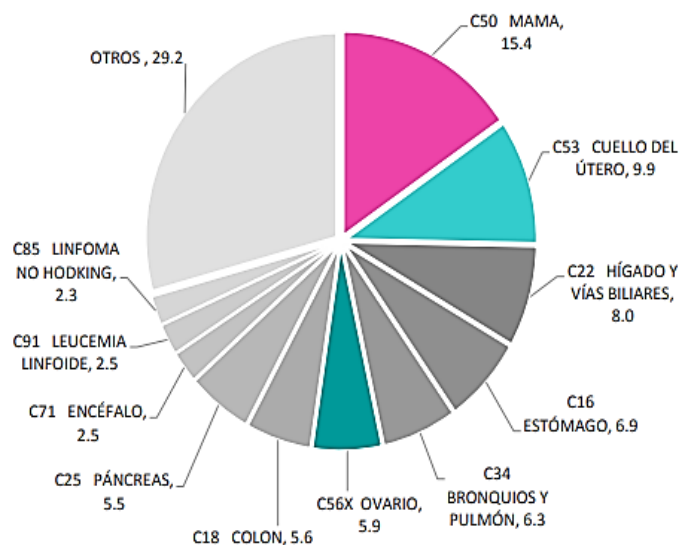


Figura 6. Mortalidad en México por tumores malignos en mujeres en el 2015.<sup>28</sup>

En el mismo año, se registraron 11,372 casos nuevos de cáncer de mama con una tasa de incidencia de 22.56 por 100,000 habitantes mayores de 10 años. En el 2015, se registraron 6,252 defunciones en mujeres de 25 años en adelante, con una tasa cruda de 18 defunciones por 100,000 mujeres. Las entidades con mayor mortalidad por cáncer de mama son: Sonora (28.6), Nuevo León (26), Coahuila (25.7), Chihuahua (24.8) CDMX (24.7) y Sinaloa (22.2).<sup>29</sup>

En el 2016 se ubica la tasa más alta, con 16 defunciones por cada 100 000 mujeres mayores de 20 años.<sup>30</sup>

En la Figura 7 se observan los porcentajes de incidencia y mortalidad por cáncer en América. En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama conforma el 27% de los casos nuevos y el 16% de las muertes por cáncer. En las mujeres de Estados Unidos y Canadá, el 24% de los casos nuevos y el 14% de las muertes por cáncer de mama.<sup>31</sup>

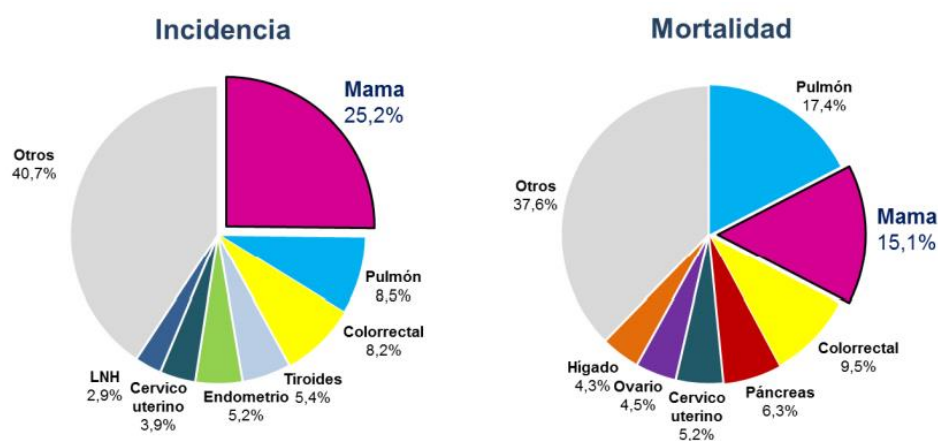


Figura 7. Incidencia y mortalidad por cáncer de mama en América.<sup>31</sup>

### 3.2.2 TRATAMIENTO

Hay diversos tipos de tratamiento contra el cáncer de mama, dependiendo del tipo y de la etapa en que se encuentre dicha enfermedad e incluso, estos tratamientos pueden combinarse.

El tratamiento local se utiliza por lo regular cuando se encuentra en estadio temprano, por lo que se recomienda cirugía y/o radioterapia.<sup>32</sup>

El tratamiento sistémico se utiliza cuando el cáncer se encuentra más avanzado, ya que puede actuar contra las células cancerosas en cualquier parte del cuerpo. Algunos ejemplos de este tratamiento son las quimioterapias, terapia hormonal o terapias dirigidas.<sup>32-34</sup>

La terapia dirigida actúa sobre los genes o las proteínas específicas causantes del cáncer. En la actualidad se utilizan terapias dirigidas (inmunoterapias) para pacientes con:

- HER2 positivo.
- HER2 negativo, pero con una mutación en BRCA.
- Receptores de hormonas positivos (ER-positivo o PR-positivo) pero negativos para HER2.<sup>32-34</sup>

### 3.3 CICLO CELULAR

El ciclo celular es un conjunto ordenado de sucesos que culmina con el crecimiento de la célula y su división en dos células hijas. Este proceso dura en promedio 24 horas y está compuesto de dos fases:

1. Interfase: Fase más larga y se conforma de tres fases: G1, S y G2.
2. Fase M: Se conforma por una serie de pasos; inicia con la profase, metafase, anafase, telofase y finalmente el proceso de citocinesis.

La fase G0 es un estado propio de células diferenciadas que entran en quiescencia o que van a morir. La célula puede permanecer en esta fase por días, semanas e incluso años antes de que se divida otra vez. Para salir de esta etapa las células tienen que ser estimuladas por factores de crecimiento.<sup>15,35,36</sup>

En la fase G1 se sintetizan proteínas y RNA para que la célula aumente de tamaño, esta fase dura de 6 a 12 horas. En esta fase hay puntos de control basados en cinasas dependientes de ciclinas (Cdks), uno de estos puntos decide si la célula entra en fase S o no.

En la fase S se inicia la duplicación o síntesis del DNA, la síntesis de histonas, la duplicación de los centrosomas y en esta fase aparecen los cromosomas con dos cromátidas cada uno. Esta fase transcurre en un tiempo de 10 a 12 hrs.

En la fase G2 (segunda fase de crecimiento), se sigue sintetizando RNA y proteínas. Esta fase tiene una duración de 3 a 4 horas y concluye cuando inicia la condensación de cromosomas y la mitosis. En esta fase existe un punto de control

que comprueba si ha habido errores durante la replicación del DNA y si se ha producido su duplicación completa para poder permitir la entrada a la fase M.

En la fase M o mitosis, se lleva a cabo la división celular y nuclear de la célula progenitora, la cual, se divide en dos células idénticas. Esta fase tiene una duración de aproximadamente 30 minutos y se subdivide en profase, metafase, anafase, telofase y citocinesis (en estas etapas se llevan a cabo la separación cromosómica).<sup>15,35,36</sup>

### 3.3.1 PUNTOS DE CONTROL

Para evitar fallos en el ciclo celular, existen puntos de control donde las células tienen la capacidad de interrumpir el ciclo hasta que los daños sean reparados, de modo que no se inicia la siguiente fase hasta que las etapas se hayan desarrollado con satisfacción. Cuando los daños no se pueden reparar, se activan mecanismos para dar lugar a la apoptosis (muerte programada), y así impedir que se produzcan células hijas con alteraciones en la información genética.<sup>19</sup>

El punto de restricción R: Regula el paso de la fase G<sub>1</sub> a la fase S. Las moléculas que participan son los complejos ciclina D/CDK4 o ciclina D/CDK6, los complejos ciclina E/CDK2, A/CDK2, los inhibidores de cinasas p21 y p16, así como las proteínas pRb y p53.

El punto de control G2: Regula el paso de la fase G2 a la mitosis, es decir, permite que la célula pueda iniciar o no la división celular tras comprobar que se ha replicado

el DNA y que éste no contenga ningún fallo. En esta etapa, participa el complejo ciclina B/CDK2 y su inhibidor p34 en su estado hiperfosforilado.

El punto de control M: Este punto supervisa que el huso mitótico se forme adecuadamente y que los cromosomas estén alineados correctamente en el huso durante la metafase. En este punto, participa SAC (Spindle Assembly Checkpoint) o punto de control mitótico.<sup>35-37</sup>

### 3.4 p53

La proteína p53 o también conocida como “guardián del genoma”, es codificada por el gen TP53. Dicho gen se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 17, banda 13; tiene aproximadamente 20 Kb y consta de 11 exones, siendo el primero no codificante y colocado a 8-10 Kb de los exones 2-11. La proteína p53, es una fosfoproteína de 53 KDa que está constituida por 393 aminoácidos; se localiza en el núcleo celular y se encarga de proteger al genoma ante el estrés celular, mediante el control del ciclo celular en las fases de G1 a S, inhibiendo la proliferación de células anormales. Si el daño en la célula no es reparado, p53 induce a la apoptosis o muerte celular programada; sin embargo, cuando p53 sufre una mutación, actúa como un oncogén. Por tales motivos, la proteína p53 es de gran importancia para el estudio en el tratamiento del cáncer.<sup>6-8</sup>

Por otra parte, las mutaciones en p53 pueden ser mutaciones somáticas y mutaciones en la línea germinal; por ejemplo, una mutación en la línea germinal es el síndrome de predisposición al cáncer familiar Li-Fraumeni con carácter

autosómico dominante, el cual puede desarrollar varios tipos de cáncer, entre ellos, el cáncer de mama, carcinomas de pulmón, tumores cerebrales, sarcomas de tejidos blancos, entre otros.<sup>5,38</sup>

La proteína identificada como *murine double minute 2* (MDM2) o HDM2 (por su isoforma humana), es un oncogén de 491 aminoácidos con un dominio de unión en p53 y otro a p300, una región ácida, un dominio RING y un dominio de unión al zinc. Dicho oncogén, actúa como un regulador negativo que inhibe la capacidad de p53 para unirse al DNA y activar la transcripción, asimismo, exporta a p53 fuera del núcleo y actúa como una ubiquitina ligasa que promueve su degradación. Cuando MDM2 se encuentra sobreexpresada hace que p53 se encuentre en constante inhibición, por lo que promueve la proliferación de células anormales. Al impedir la unión de p53 a MDM2 se podría favorecer la reparación de DNA y la apoptosis.<sup>11,</sup>

39-41

### 3.4.1 PÉPTIDOS DERIVADOS DE p53

En la literatura se ha reportado que el dominio de unión de p53 al DNA es en los aminoácidos 120-290, y el fragmento de aminoácidos del 1-42, corresponde al dominio donde ocurre la activación de transcripción<sup>9</sup>. Del mismo modo, se han localizado regiones implicadas de interacción entre p53-MDM2, donde el dominio de unión de p53 a MDM2 se encuentra en los aminoácidos 1 y 42, o en los aminoácidos 1 y 52, mientras que, la unión de p53 a MDM2 se localizó en el dominio 1 y 118 o en el dominio 1 y 102, respectivamente.<sup>39,40,42</sup> También, se ha observado que en la región 13-23 de p53, los aminoácidos Leu22 y Trp23 son idénticos en



diversas especies (Macaco Rhesus, ratón, humano, rata, hámster, trucha, xenopus, pollo), por lo que, se ha sugerido estudiar esta región de p53. Estudios han mostrado que los aminoácidos Phe19, Trp23 y Leu26, son críticos en la interacción de p53-MDM2, debido a que se conservan en casi todas las especies mencionadas.<sup>43</sup> Asimismo, Soussi y colaboradores encontraron un sitio de unión del complejo p53-MDM2 con péptidos sintéticos derivados de p53, entre los aminoácidos 18 y 23. Esto fue comprobado puesto que la eliminación de estos aminoácidos ocasionaba que no existiera unión con MDM2.<sup>44</sup> También, se ha reportado en la literatura que los aminoácidos 19-25 forman una hélice  $\alpha$ , y los aminoácidos 17, 18 y 26-29 establecen una conformación extendida; mientras que, los aminoácidos Thr18 y Leu22, Phe19 y Trp23, Ser20 y Lys24 de p53, crean puentes de hidrógeno en su cadena principal, lo que le confiere estabilidad al péptido.<sup>11,10,41,42,45</sup>

También, se ha observado que el Trp23 de p53 es el aminoácido que tiene mayor interacción con la Leu54 de MDM2; asimismo, la Tyr22 puede formar un puente hidrógeno con el carboxilo de Glu17, con el cual, mejora la hélice del péptido mutante de p53, por lo tanto, estos aminoácidos también pueden considerarse críticos en el diseño de nuevos péptidos.<sup>10,40</sup>

### 3.4.2 MOLÉCULAS QUE INHIBEN LA UNIÓN DE p53-MDM2

Las primeras moléculas inhibitoras de la interacción p53-MDM2 fueron los Nutlins,<sup>46</sup> los cuales se basan en una imidazolina tetrasustituida (familia de heterociclos muy relacionada a los imidazoles, ya que pueden ser considerados como productos de reducción parcial de estos). De los tres Nutlins existentes, el más estudiado es

el Nutlin-3 (cis-4,5dihidroimidazol con cuatro sustituyentes unidos) con una  $k_i$  de 36 nM. Después del descubrimiento de los Nutlins, se informó de un complejo inhibidor llamado TDP222669, derivado de la benzodiazepina, el cual, es activo *in vitro* con un valor  $k_i$  de 80 nM; sin embargo, tiene baja biodisponibilidad, rápida eliminación, y demostró que igual que los Nutlins, el grupo *p*-clorofenil que se encuentra unido en la posición 3 de un anillo saturado de 1,4-diazepinediona, por lo que, a la cavidad Leu26, lo que ocasiona que no cause cambios pronunciados y que probablemente, afecte a la permeación de diferentes membranas celulares.<sup>40</sup>

Los Spiro-oxindoles son moléculas que se componen de un oxindol y una espiropirrolidina, para formar el núcleo de una familia de alcaloides con propiedades bioactivas. Se ha observado que el anillo de oxindol actúa como el Trp 23, y que el anillo de espiropirrolidina desempeña una función parecida a las cadenas laterales de Phe19 y Leu 26. La Familia de los MI-219 y su homólogo MI-63, utilizan un tipo de spiro-oxindol llamado 6-cloroxindol y han mostrado alta afinidad hacia p53-MDM2, con una concentración efectiva de 5 nM para MI-219 y una concentración efectiva de 3 nM para MI-63. No obstante, algunos de los problemas que presentan estos isómeros, es que se pueden unir de dos formas diferentes a p53-MDM2 y sus propiedades de unión son desconocidas hasta la actualidad.<sup>40,45,46</sup> Por otro lado, Fang y colaboradores han reportado un estudio teórico-experimental de una familia de péptidos sintéticos derivados del fragmento <sup>17</sup>ETFSDLWKLLE<sup>28</sup> de p53 con efecto citotóxico en células de cáncer de mama, lo cual, es de gran importancia como una alternativa terapéutica para el tratamiento del cáncer, en este estudio obtuvo ocho péptidos mutantes con energía de unión significativa ( $\Delta G_{total} < -120$  kcal/mol), alta afinidad ( $pK_d > 7.4$ ) y alto radio helicoidal ( $hr > 60\%$ ), los cuales,

fueron considerados como candidatos para ser evaluados y determinar su citotoxicidad en líneas celulares de cáncer de mama MCF-7. Posteriormente, se obtuvieron seis péptidos, los cuales, dos poseían potencia supresora contra MCF-7 y dos de ellos no poseían potencia supresora, se realizó una mutación a uno de estos péptidos que poseía mejor potencia supresora, se observó un incremento notable en la actividad peptídica al realizar la mutación S20A, lo cual, mejora la densidad de los contactos no polares en la interfaz del complejo y define fuerzas químicas débiles como las interacciones hidrofóbicas con los aminoácidos Trp67, Val75, Val96 de MDM2.<sup>6</sup>

### 3.5 QUÍMICA COMPUTACIONAL

La química computacional es una rama de la química teórica que permite estudiar los fenómenos químicos, a través de cálculos de la estructura electrónica, de sistemas moleculares, los cuales, predicen las propiedades químicas y físicas de moléculas, con ayuda de modelos matemáticos basados en leyes fundamentales de la física, realizados en computadoras.

#### 3.5.1 MÉTODOS DE LA ESTRUCTURA ELECTRÓNICA

En los últimos años, gracias a los avances tecnológicos en las áreas computacionales se han realizado grandes logros en el cálculo de las propiedades químicas y tecnológicas basados en sus aproximaciones matemáticas. De acuerdo con sus metodologías computacionales, los métodos de la estructura electrónica se dividen en dos grandes áreas.<sup>47,48</sup>

- a) Mecánica Molecular o campo fuerza: Se basa en las leyes de Newton, la física clásica y la mecánica clásica, estudia el movimiento de cuerpos macroscópicos a una velocidad menor a la de la luz. Se basan fundamentalmente en la consideración del oscilador, armónico o anarmónico, para la descripción del enlace molecular, aplicada a la distancia de enlace, al ángulo de enlace e incluso a los ángulos diedros.<sup>47,48</sup>
- b) Mecánica Cuántica: Resuelve de manera aproximada a la ecuación de Schrödinger (excepto por el átomo de hidrógeno), para predecir energías y describir a las moléculas en términos de interacciones núcleo-electrones.

### 3.5.1.1 MECÁNICA CUÁNTICA

La mecánica cuántica es una rama de la física moderna que describe la estructura electrónica de moléculas, estados de transición y propiedades termodinámica entre otras. Los cálculos de la estructura electrónica se basan en las leyes de la mecánica cuántica, por medio de las aproximaciones a la ecuación de Schrödinger (ec.1) para moléculas poliatómicas. Se divide en tres tipos de métodos: semiempíricos, *ab initio* y “el método de la teoría de funcionales de la densidad” (o DFT, por sus siglas en inglés).<sup>47-49</sup>

$$\hat{H}\Psi = \hat{E}\Psi \quad (\text{ec. 1})$$

donde:

$\hat{H}$ = Operador Hamiltoniano

$\Psi$  = Función de onda

$\hat{E}$ = Energía electrónica

### 3.5.1.2 MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

Estos métodos se ajustan a valores experimentales para reproducir algunos valores teóricos o experimentales. Algunas de sus aproximaciones semiempíricas son: ZDO (Zero differential overlap), CNDO (complete neglect of differential overlap), AM1 (Austin model 1), INDO (intermediate neglect of differential overlap), MNDO (modified neglect of diatomic overlap), PM6 (Parameterized Model 6) y PM7 (Parameterized Model 7), PM3 (Parameterized Model 3), entre otros.<sup>48-50</sup>

### 3.5.1.3 MÉTODO *ab initio*

El término *ab initio* significa “primeros principios”, no emplea datos experimentales, solo utilizan constantes fundamentales de la física como la constante de Planck, la velocidad de la luz (C), carga (e) y masa (m) del electrón y de las partículas nucleares.<sup>48-50</sup>

El método Hartree-Fock (HF) o del campo autoconsistente es el método *ab initio* más común en los programas de química computacional. Utiliza una combinación de integrales monoeléctricas y bielectricas, cuyo conjunto de coeficientes determinan a los orbitales moleculares, a la función de onda y a las propiedades del sistema.<sup>51</sup>

### 3.5.1.4 TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD

Es un método *ab initio* alternativo que utiliza la teoría de Hartree-Fock. Calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular y la energía electrónica molecular. Se basa en el teorema de Kohn-Sham, debido a que la densidad es una magnitud más simple que la función de onda, por lo que facilita el cálculo de sistemas más complejos,<sup>48-50</sup> por tal motivo, es el método que se utilizará en el presente trabajo de investigación.

Los corchetes indican la relación funcional (un funcional, es una función de otra función).<sup>50</sup>

La energía electrónica del estado fundamental  $E_0$  es un funcional de la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental  $\rho_0$  y se escribe:  $E_0 = E_0[\rho_0]$ .

### 3.5.1.5 FUNCIONAL HÍBRIDO B3LYP

El funcional híbrido B3LYP utiliza el funcional de intercambio de Becke y la correlación de Lee-Yang-Parr con tres coeficientes de combinación. Éste incorpora parte de la energía de intercambio procedente de un cálculo Hartree-Fock al funcional de intercambio DFT.<sup>50,52</sup>

### 3.5.1.6 CONJUNTO BASE

Un conjunto base es la descripción matemática de los orbitales moleculares dentro de un sistema y se combina para aproximar la función de onda de electrones total, se utiliza para realizar cálculos teóricos. Los conjuntos de bases grandes aproximan con mayor precisión al sistema en estudio, debido a que aplican menos restricciones a la ubicación de los electrones en el espacio.

Los conjuntos base pueden ser clasificados por el número y tipo de funciones de base que contienen, es decir, asignan un grupo de funciones base a cada átomo dentro de una molécula para aproximar sus orbitales, las cuales, están compuestas por una combinación lineal de funciones gaussianas que se denominan primitivas.

Los conjuntos base mínimo, utilizan orbitales de tipo atómico de tamaño fijo. El conjunto base STO-3G, es un conjunto de base mínima, el cual, utiliza tres primitivas gaussianas por función de base, así se explica el 3G en su nombre, mientras que STO significa "orbitales tipo Slater", por lo que, aproxima orbitales tipo Slater con funciones Gaussianas. Un conjunto base puede hacerse más grande aumentando el número de funciones de base por átomo, diferentes tipos de conjunto base muy comunes se presentan en la Tabla 1.<sup>53</sup>



Tabla 1. Conjuntos base.<sup>53</sup>

Conjunto base (Átomos aplicables)	Características
STO-3G [H-Xe]	Conjunto de bases mínima; utilizado para obtener resultados cualitativos en sistemas muy grandes.
3-21G [H-Xe]	Valencia dividida: dos conjuntos de funciones en la región de valencia proporcionan una precisa representación de los orbitales. Se usa para moléculas muy grandes.
6-31G(d) [H-Cl]	Se utiliza en sistemas de tamaño medio / grande. Este conjunto de base utiliza funciones de 6 componentes tipo d.
6-31G(d,p)* [H-Cl]	Adiciona funciones de polarización a los hidrógenos: se utiliza cuando los hidrógenos son el sitio de interés (energía de enlace) y para cálculos de energía más precisos.
6-31+G(d) [H-Cl]	Adiciona funciones difusas: importante para sistemas con pares libres, aniones, cationes y estados excitados.
6-31+G(d,p) [H-Cl]	Adiciona funciones p para los hidrógenos: si se utiliza 6-31G (d, p) cuando se tienen pares libres de electrones en la molécula, se debe utilizar funciones difusas.
6-311+G(d,p) [H-Br]	Triplete zeta: adiciona funciones de valencia extra (Tres tamaños de funciones s y p). Pueden ser adicionadas a átomos de hidrógeno a través de un segundo +.
6-311+G(2d,p) [H-Br]	Pone dos funciones d sobre átomos pesados (más funciones difusas) y una función p sobre hidrógenos.
6-311+G(2df,2P) [H-Br]	Coloca dos funciones d y una función f en átomos pesados (más funciones difusas), y dos funciones p a los átomos de hidrógeno.
6-311++G(3df,2pd) [H-Br]	Coloca tres funciones d y una función f en átomos pesados, y dos funciones p y una función d a los átomos de hidrógeno, así como funciones difusas en ambos.

\*Conjunto base utilizado.

### 3.5.1.7 DESCRIPTORES QUÍMICO-CUÁNTICOS O DE REACTIVIDAD QUÍMICA

#### - AFINIDAD ELECTRÓNICA

Es la energía liberada cuando se adiciona un electrón a una molécula neutra, y es calculada como la diferencia de energía entre la molécula neutra y su anión.<sup>53</sup>

#### - POTENCIAL DE IONIZACIÓN

Es la cantidad de energía requerida para sacar a un electrón de una molécula, y es calculada como la diferencia de energía entre el catión y la molécula neutra.<sup>53</sup>

#### - DUREZA QUÍMICA

La dureza química o blandura de un átomo o molécula, nos indica que tan distorsionada de su forma normal se encuentra la nube electrónica del sistema, debido a un campo eléctrico externo causado por la presencia de un ion cercano. Un protón que no puede distorsionarse en un campo eléctrico es un ácido duro y reacciona con bases duras; por otro lado, las bases blandas tienden a reaccionar con ácidos blandos, por lo que este concepto se ha utilizado para interpretar la reactividad química de un sistema molecular cuando se le adiciona una carga electrónica al sistema, por lo tanto, las moléculas que tienen valores altos son moléculas estables o duras, y las moléculas con valores menores son reactivas o blandas.<sup>50,52,54-56</sup>

La dureza química se calcula de acuerdo a la siguiente ecuación.

$$\eta \approx I - A \quad (\text{ec. 2})$$

donde:

$\eta$ = Dureza química

I= Potencial de ionización

A= Afinidad Electrónica

#### - POTENCIAL QUÍMICO

Es una medida de la tendencia que tienen los electrones a escapar del sistema. Hay una transferencia de carga desde el sistema de mayor potencial químico al de menor potencial químico y está dado por la siguiente expresión.<sup>50,52,57</sup>

$$-\mu = \frac{(A+I)}{2} \quad (\text{ec. 3})$$

donde:

$\mu$ = Potencial químico

I= Potencial de ionización

A= Afinidad electrónica

## - ÍNDICE DE ELECTROFILIA

Mide la capacidad de una molécula para aceptar electrones, en términos de potencial químico y dureza química, se presenta como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{ec. 4})$$

donde:

$\omega$ = Índice de electrofilia

$\mu$ = Potencial químico

$\eta$ = Dureza química

Un valor alto de índice de electrofilia nos indica una mayor acidez, y un valor bajo nos indica una menor acidez. También mide la disminución de energía de un ligando, debido a un flujo máximo de electrones entre un donador y un aceptor.<sup>11,</sup>

56-58

#### 4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama representa un importante problema de salud pública a nivel mundial, principalmente en países desarrollados y en vías de desarrollo, México es ejemplo de ello. El aumento de este padecimiento y de otros tipos de cáncer se asocia a diversas causas, una de ellas es la inhibición de la formación del complejo p53-MDM2. Dicho complejo, ha impulsado un importante campo de investigación, cuyo objetivo central es el diseño de nuevos fármacos que actúen contra la formación del mismo. Los fármacos que se han reportado hasta ahora presentan inconvenientes en su acción, por ejemplo, los Nutlins no tienen grandes cambios en el complejo; el TDP222669, tiene baja disponibilidad y rápida eliminación. Asimismo, la familia de los MI-219, así como, su homólogo MI-63, se pueden unir de dos formas diferentes, sin embargo, aún no hay estudios detallados de sus propiedades de unión.

Por lo anterior, en este proyecto se propone caracterizar la estructura electrónica y los parámetros estructurales de una familia de péptidos sintéticos derivados del sitio de unión de p53-MDM2 con efecto citotóxico en las células de cáncer de mama, mediante la teoría de funcionales de la densidad, para analizar las interacciones intramoleculares, la estabilidad, propiedades fisicoquímicas y los sitios de interacción más importantes con el propósito de relacionar los resultados teóricos con los datos experimentales reportados en la literatura.

## 5 HIPÓTESIS

La caracterización de la estructura electrónica de una familia de péptidos sintéticos derivados del sitio de unión de p53-MDM2, permitirá conocer la estabilidad, propiedades fisicoquímicas, sitios reactivos y de interacción más importantes, que pueden estar relacionados con la actividad citotóxica en células de cáncer de mama.

## 6 OBJETIVOS

### 6.1 GENERAL

Estudiar la caracterización de la estructura electrónica, estabilidad y propiedades fisicoquímicas de una familia de péptidos sintéticos derivados del sitio de unión de p53-MDM2, y relacionar los resultados teóricos con su efecto citotóxico en células de cáncer de mama.

### 6.2 PARTICULARES

- Optimizar en fase acuosa las geometrías de mínima energía de las secuencias de cinco péptidos sintéticos: ETFADWWKLLAE, LTFSDWWKLLAE, ETFSDWWKLLVE, ETFSDLWKLLPE, ETFSDLWNLLTE.
- Caracterizar la estructura electrónica, los parámetros geométricos y propiedades fisicoquímicas de los péptidos sintéticos, mediante la determinación de descriptores químico-cuánticos globales y locales.
- Analizar las interacciones intramoleculares, estabilidad, reactividad química y los sitios de interacción más importantes de los péptidos bajo estudio.
- Relacionar los resultados de los cálculos teóricos con los datos experimentales de IC<sub>50</sub> informados en la literatura.

## 7 METODOLOGÍA

- Las estructuras geométricas de los péptidos se optimizaron a nivel de la Teoría de funcionales de la densidad (o DTF, por sus siglas en inglés), utilizando el funcional híbrido B3LYP, con el conjunto base 6-31G (d, p) en fase acuosa.
- Los descriptores químico-cuánticos de reactividad: dureza química, índice de electrofilia, potencial de ionización (utilizando la aproximación de Koopmans), las cargas atómicas se obtuvieron a partir de cálculos puntuales, a nivel B3LYP/6-31+G (d, p) en fase acuosa.
- Los puentes de hidrógeno, los orbitales moleculares y diagramas de Ramachandran se obtuvieron a partir de las estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.
- La optimización de las geometrías y los cálculos puntuales se realizaron con el paquete computacional de cálculos de la estructura electrónica Gaussian 09.

### 7.1 Hardware

- ❖ Una estación de trabajo, con dos procesadores Intel Xeon de doble núcleo, 2 gigas en RAM, sistema operativo Linux que permiten iniciar los cálculos de la estructura electrónica.
- ❖ Acceso remoto a la súper computadora Miztli, proporcionado por la DGTIC-UNAM.



- ❖ Dos computadoras personales con 8 GB en RAM, dos con plataforma Windows 8.1 y otra con Linux para la visualización de estructuras moleculares, así como el tratamiento matemático de datos.

## 7.2 Software

- ❖ Paquetes computacionales para los cálculos de la estructura electrónica y propiedades moleculares Gaussian versiones 09 instalados en el equipo de la supercomputadora Miztli.
- ❖ Programas de estructura electrónica con interfaz para la visualización de las estructuras moleculares y cálculo de propiedades moleculares: Spartan para Windows '08 y GaussView 5.0

## 8 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección, se analizan y discuten los resultados de los descriptores estructurales, energéticos, químico-cuánticos locales y globales: dureza química, índice de electrofilia, cargas atómicas, los puentes de hidrógeno, así como las isosuperficies de los orbitales frontera obtenidos de los cálculos de la estructura electrónica de una familia de péptidos sintéticos.

En la Tabla 2 se muestran los péptidos sintéticos: ETFADWWKLLAE (nombrado Pep-A), LTFSDWWKLLAE (nombrado Pep-B), ETFSDWWKLLVE (nombrado Pep-C), ETFSDLWKLLPE (nombrado Pep-D), ETFSDLWNLLTE (nombrado Pep-E); y se señalan los aminoácidos que fueron mutados en cada uno de ellos, de acuerdo a estudios previos<sup>6</sup> los cuales fueron diseñados a partir del fragmento <sup>17</sup>ETFSDLWKLLPE<sup>28</sup> del sitio de unión de p53-MDM2. En este trabajo de tesis el péptido D corresponde a p53 silvestre. Para facilitar el análisis y discusión de resultados, los péptidos se ordenaron de acuerdo con su valor experimental *in vitro* de IC<sub>50</sub> en  $\mu\text{M}$  reportado en la literatura<sup>6</sup>. También se presentan valores de  $\Delta G_{\text{total}}$  (energía total de unión)<sup>6</sup> y la  $E_{\text{total}}$  (energía total de los cálculos puntuales) de los cálculos teóricos.

Los resultados muestran que los valores de las energías totales  $E_{\text{total}}$  obtenidas de los cálculos teóricos, los cuales para el Pep-A es de  $E_{\text{total}} = -3242639.958$  kcal/mol, Pep-B de  $E_{\text{total}} = -3220816.352$  kcal/mol y Pep-C  $E_{\text{total}} = -3339151.958$ , estos valores indican que tienen mejor estabilidad. En el Pep-E su valor es de  $E_{\text{total}} = -3205341.881$  kcal/mol, lo cual indica que es estable, sin embargo, este péptido no posee actividad. El Pep-D (p53 silvestre), tiene un valor de  $E_{\text{total}} = -3184863.854$  kcal/mol,

y presenta valores altos de  $IC_{50}$ , lo que indica que dicho péptido es poco estable en comparación con los péptidos mutantes estudiados en esta tesis y menos potente que los péptidos A, B, y C. Los péptidos que tienen en su estructura mayor número de puentes de hidrógeno intramoleculares presentaron mejores valores de  $E_{total}$ , por lo que se puede inferir que los puentes de hidrógeno les confieren estabilidad; sin embargo, el Pep-C también tiene dos puentes de hidrógeno y presentó un valor de  $E_{total} = -3339206$ . Cabe mencionar que los puentes de hidrógeno de este péptido se encuentran entre los átomos de dos aminoácidos ( $E_{17}-T_{18}$  y  $F_{19}-W_{22}$ ) y en el Pep-D se encuentran entre los átomos de un aminoácido ( $E_{17}-S_{20}$  y  $E_{17}-D_{21}$ ).

También se observó que los valores para  $\Delta G_{total}$  (energía total de unión)<sup>6</sup> del Pep-A es de -168.3 kcal/mol, para el Pep-B es de -152.5 kcal/mol y para el Pep-E es de -136.3 kcal/mol, los cuales son menores en comparación con los Pep-C (-124.7 kcal/mol) y Pep-D (104.1 kcal/mol), esto concuerda con los resultados de los cálculos teóricos obtenidos de  $E_{total}$ , por lo que, los Pep-A, Pep-B y Pep-E tienen mayor estabilidad.

Tabla 2. Péptidos sintéticos derivados del sitio de unión de p53-MDM2.

	Péptido	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	$\Delta G_{total}$ (kcal/mol)	$E_{total}$ (kcal/mol)
Pep-A	E T F <b>A</b> D <b>W</b> W K L L <b>A</b> E	8.7	-168.3	-3242639.958
Pep-B	<b>L</b> T F S D <b>W</b> W K L L <b>A</b> E	15.1	-152.5	-3220816.352
Pep-C	E T F S D <b>W</b> W K L L <b>V</b> E	69.4	-124.7	-3339151.958
Pep-D*	<sup>17</sup> E T F S D L W K L L P <sup>E</sup> <sub>28</sub>	182.6	-104.1	-3184863.854
Pep-E	E T F S D L W <b>N</b> L L <b>T</b> E	INACTIVO	-136.3	-3205341.881

\*Péptido p53 silvestre.

En la Figura 8 se presentan las estructuras de mínima energía optimizadas a nivel B3LYP/6-31g (d, p) en fase acuosa de los péptidos sintéticos.

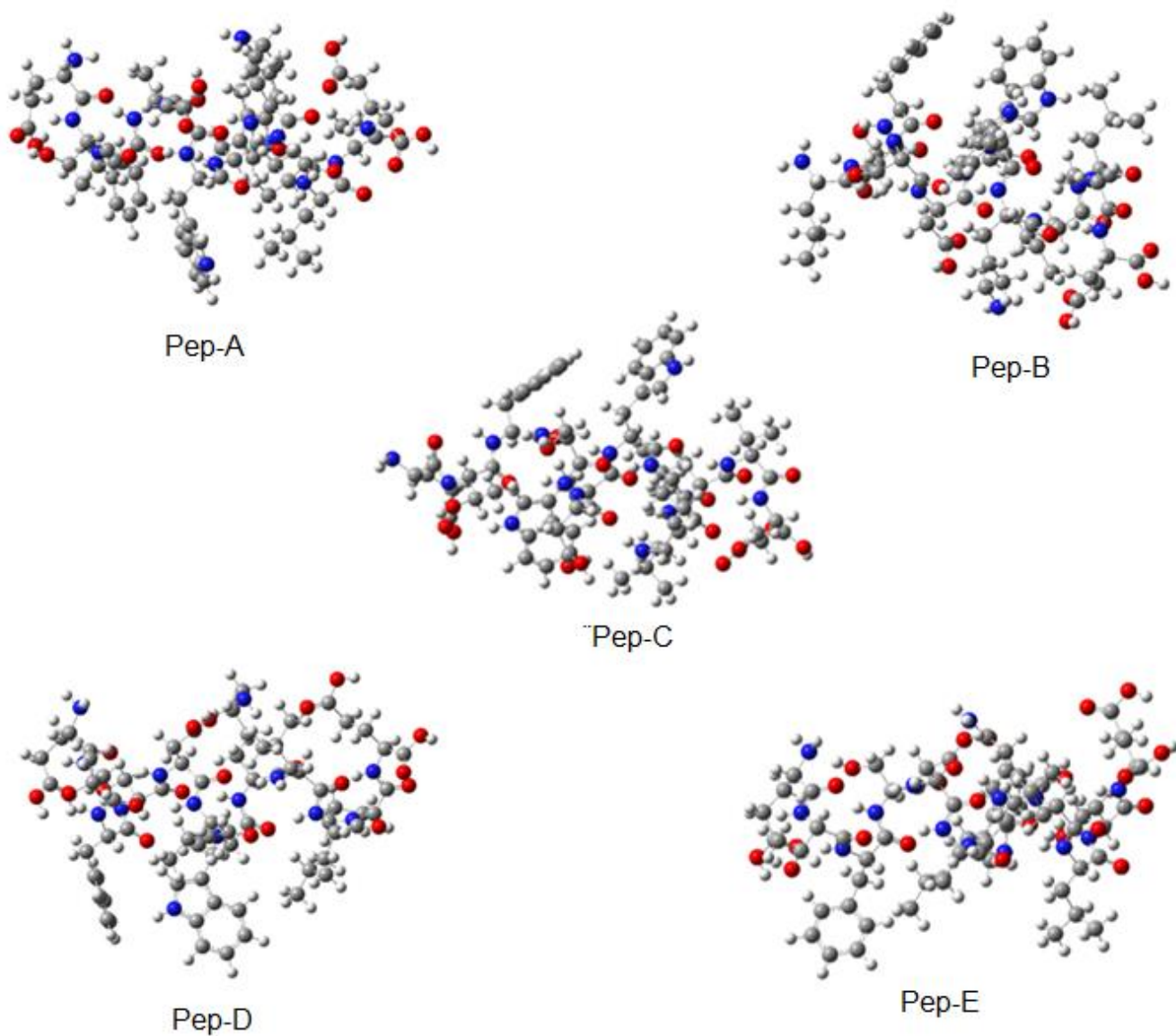


Figura 8. Estructuras optimizadas de mínima energía de los péptidos sintéticos a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase acuosa.

En las geometrías mostradas en la Figura 8, se observó que el Pep-A y el Pep-B, los cuales tienen el menor valor de  $IC_{50}$ , mantuvieron una estructura más cerrada longitudinalmente, mientras que en los Pep-C y Pep-D, exhibieron una estructura ligeramente cerrada longitudinalmente; sin embargo, el Pep-E, el cual se encuentra inactivo, exhibió una geometría extendida. Lo anterior, puede deberse a la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares, los cuales, se discutirán más adelante.

## PARÁMETROS GEOMÉTRICOS

Con el objetivo de estudiar la disposición tridimensional de los átomos que constituyen a los aminoácidos que conforman a los péptidos en estudio, se analiza a continuación los parámetros geométricos: distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros del fragmento  $^{19}FADW^{22}$ . Este fragmento fue seleccionado debido a que Pep-A es el péptido con mejor actividad y sufre mutaciones en dos aminoácidos, con respecto a P53 silvestre.

En la Tabla 3 se presentan los valores de las longitudes de enlace obtenidos de la optimización de las geometrías. Para facilitar su análisis, se toman como referencia los valores y numeración de átomos del Pep-A, debido a que se realizó un análisis semejante para los demás péptidos.

Los resultados mostraron que las longitudes de enlace para  $N_{28}-H_{29}$  (1.014 Å),  $N_{28}-C_{30}$  (1.459 Å),  $C_{46}-O_{47}$  (1.242 Å),  $C_{46}-N_{48}$  (1.349 Å) y  $C_{30}-C_{46}$  (1.536 Å) del fragmento FADW son muy similares entre ellas, con diferencias menores a 0.04 Å. Para el enlace entre  $C_{50}-R_{52}$  hay una diferencia de 0.014 Å a 0.022 Å entre los péptidos

Pep-B, Pep-D, Pep-E, con respecto al péptido Pep-A. Por lo tanto, el intercambio de aminoácidos no influye de manera significativa en las longitudes de enlace de los péptidos, excepto en el enlace C<sub>50</sub>-R<sub>52</sub> para <sup>20</sup>AD<sup>21</sup>, donde se observa que el intercambio del aminoácido serina por una alanina, si influye en la longitud de dicho enlace, cabe mencionar que la alanina es un aminoácido no polar mientras que la serina es un aminoácido polar.

Tabla 3. Longitudes de enlace (Å) de las estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G (d, p) en fase acuosa de los péptidos sintéticos.

F-A-D-W		F-S-D-W		F-S-D-W		F-S-D-L		F-S-D-L	
Pep-A		Pep-B		Pep-C		Pep-D		Pep-E	
N <sub>28</sub> -H <sub>29</sub>	<b>1.014</b>	N <sub>32</sub> -H <sub>33</sub>	<b>1.013</b>	N <sub>27</sub> -H <sub>28</sub>	<b>1.016</b>	N <sub>28</sub> -H <sub>29</sub>	<b>1.014</b>	N <sub>29</sub> -H <sub>30</sub>	<b>1.016</b>
C <sub>30</sub> -R <sub>32</sub>	<b>1.549</b>	C <sub>34</sub> -R <sub>36</sub>	<b>1.545</b>	C <sub>29</sub> -R <sub>31</sub>	<b>1.551</b>	C <sub>30</sub> -R <sub>32</sub>	<b>1.546</b>	C <sub>31</sub> -R <sub>33</sub>	<b>1.549</b>
C <sub>46</sub> -O <sub>47</sub>	<b>1.242</b>	C <sub>50</sub> -O <sub>51</sub>	<b>1.241</b>	C <sub>45</sub> -O <sub>46</sub>	<b>1.242</b>	C <sub>46</sub> -O <sub>47</sub>	<b>1.241</b>	C <sub>47</sub> -O <sub>48</sub>	<b>1.245</b>
C <sub>46</sub> -N <sub>48</sub>	<b>1.349</b>	C <sub>50</sub> -N <sub>52</sub>	<b>1.348</b>	C <sub>45</sub> -N <sub>47</sub>	<b>1.347</b>	C <sub>46</sub> -N <sub>48</sub>	<b>1.348</b>	C <sub>47</sub> -N <sub>49</sub>	<b>1.343</b>
N <sub>28</sub> -C <sub>30</sub>	<b>1.459</b>	N <sub>32</sub> -C <sub>34</sub>	<b>1.460</b>	N <sub>27</sub> -C <sub>29</sub>	<b>1.460</b>	N <sub>28</sub> -C <sub>30</sub>	<b>1.463</b>	N <sub>29</sub> -C <sub>31</sub>	<b>1.455</b>
C <sub>30</sub> -C <sub>46</sub>	<b>1.536</b>	C <sub>34</sub> -C <sub>50</sub>	<b>1.541</b>	C <sub>29</sub> -C <sub>45</sub>	<b>1.532</b>	C <sub>30</sub> -C <sub>46</sub>	<b>1.542</b>	C <sub>31</sub> -C <sub>47</sub>	<b>1.538</b>
N <sub>48</sub> -H <sub>49</sub>	<b>1.016</b>	N <sub>52</sub> -H <sub>53</sub>	<b>1.014</b>	N <sub>47</sub> -H <sub>48</sub>	<b>1.013</b>	N <sub>48</sub> -H <sub>49</sub>	<b>1.016</b>	N <sub>49</sub> -H <sub>50</sub>	<b>1.016</b>
C <sub>50</sub> -R <sub>52</sub>	<b>1.531</b>	C <sub>54</sub> -R <sub>56</sub>	<b>1.553</b>	C <sub>49</sub> -R <sub>51</sub>	<b>1.528</b>	C <sub>50</sub> -R <sub>52</sub>	<b>1.544</b>	C <sub>51</sub> -R <sub>53</sub>	<b>1.545</b>
C <sub>56</sub> -O <sub>57</sub>	<b>1.242</b>	C <sub>61</sub> -O <sub>62</sub>	<b>1.243</b>	C <sub>56</sub> -O <sub>57</sub>	<b>1.241</b>	C <sub>57</sub> -O <sub>58</sub>	<b>1.242</b>	C <sub>58</sub> -O <sub>59</sub>	<b>1.240</b>
C <sub>56</sub> -N <sub>58</sub>	<b>1.350</b>	C <sub>61</sub> -N <sub>63</sub>	<b>1.349</b>	C <sub>56</sub> -N <sub>58</sub>	<b>1.349</b>	C <sub>57</sub> -N <sub>59</sub>	<b>1.348</b>	C <sub>58</sub> -N <sub>60</sub>	<b>1.355</b>
N <sub>48</sub> -C <sub>50</sub>	<b>1.459</b>	N <sub>48</sub> -C <sub>50</sub>	<b>1.451</b>	N <sub>47</sub> -C <sub>49</sub>	<b>1.452</b>	N <sub>48</sub> -C <sub>50</sub>	<b>1.456</b>	N <sub>49</sub> -C <sub>51</sub>	<b>1.456</b>
C <sub>50</sub> -C <sub>56</sub>	<b>1.537</b>	C <sub>54</sub> -C <sub>61</sub>	<b>1.537</b>	C <sub>49</sub> -C <sub>56</sub>	<b>1.536</b>	C <sub>50</sub> -C <sub>57</sub>	<b>1.535</b>	C <sub>51</sub> -C <sub>58</sub>	<b>1.535</b>
N <sub>58</sub> -H <sub>59</sub>	<b>1.017</b>	N <sub>63</sub> -H <sub>64</sub>	<b>1.019</b>	N <sub>58</sub> -H <sub>59</sub>	<b>1.017</b>	N <sub>59</sub> -H <sub>60</sub>	<b>1.019</b>	N <sub>60</sub> -H <sub>61</sub>	<b>1.015</b>
C <sub>60</sub> -R <sub>62</sub>	<b>1.544</b>	C <sub>65</sub> -R <sub>67</sub>	<b>1.544</b>	C <sub>60</sub> -R <sub>62</sub>	<b>1.544</b>	C <sub>61</sub> -R <sub>63</sub>	<b>1.539</b>	C <sub>62</sub> -R <sub>64</sub>	<b>1.542</b>
C <sub>68</sub> -O <sub>69</sub>	<b>1.243</b>	C <sub>73</sub> -O <sub>74</sub>	<b>1.243</b>	C <sub>67</sub> -O <sub>68</sub>	<b>1.241</b>	C <sub>69</sub> -O <sub>70</sub>	<b>1.242</b>	C <sub>70</sub> -O <sub>71</sub>	<b>1.243</b>
C <sub>68</sub> -N <sub>70</sub>	<b>1.343</b>	C <sub>73</sub> -N <sub>75</sub>	<b>1.349</b>	C <sub>67</sub> -N <sub>69</sub>	<b>1.346</b>	C <sub>69</sub> -N <sub>71</sub>	<b>1.345</b>	C <sub>70</sub> -N <sub>72</sub>	<b>1.344</b>
N <sub>58</sub> -C <sub>60</sub>	<b>1.456</b>	N <sub>63</sub> -C <sub>65</sub>	<b>1.457</b>	N <sub>58</sub> -C <sub>60</sub>	<b>1.457</b>	N <sub>59</sub> -C <sub>61</sub>	<b>1.457</b>	N <sub>60</sub> -C <sub>62</sub>	<b>1.452</b>
C <sub>60</sub> -C <sub>68</sub>	<b>1.543</b>	C <sub>65</sub> -C <sub>73</sub>	<b>1.542</b>	C <sub>60</sub> -C <sub>67</sub>	<b>1.541</b>	C <sub>61</sub> -C <sub>69</sub>	<b>1.540</b>	C <sub>62</sub> -C <sub>70</sub>	<b>1.536</b>
N <sub>70</sub> -H <sub>71</sub>	<b>1.018</b>	N <sub>75</sub> -H <sub>76</sub>	<b>1.018</b>	N <sub>69</sub> -H <sub>70</sub>	<b>1.014</b>	N <sub>71</sub> -H <sub>72</sub>	<b>1.015</b>	N <sub>72</sub> -H <sub>73</sub>	<b>1.014</b>
C <sub>72</sub> -R <sub>74</sub>	<b>1.548</b>	C <sub>77</sub> -R <sub>79</sub>	<b>1.549</b>	C <sub>71</sub> -R <sub>73</sub>	<b>1.548</b>	C <sub>73</sub> -R <sub>75</sub>	<b>1.540</b>	C <sub>74</sub> -R <sub>76</sub>	<b>1.537</b>
C <sub>92</sub> -O <sub>93</sub>	<b>1.242</b>	C <sub>97</sub> -O <sub>98</sub>	<b>1.243</b>	C <sub>91</sub> -O <sub>92</sub>	<b>1.243</b>	C <sub>88</sub> -O <sub>89</sub>	<b>1.241</b>	C <sub>89</sub> -O <sub>90</sub>	<b>1.242</b>
N <sub>70</sub> -C <sub>72</sub>	<b>1.462</b>	N <sub>75</sub> -C <sub>77</sub>	<b>1.462</b>	N <sub>69</sub> -C <sub>71</sub>	<b>1.458</b>	N <sub>71</sub> -C <sub>73</sub>	<b>1.461</b>	N <sub>72</sub> -C <sub>74</sub>	<b>1.462</b>
C <sub>72</sub> -C <sub>92</sub>	<b>1.541</b>	C <sub>77</sub> -C <sub>97</sub>	<b>1.540</b>	C <sub>71</sub> -C <sub>91</sub>	<b>1.536</b>	C <sub>73</sub> -C <sub>88</sub>	<b>1.538</b>	C <sub>74</sub> -C <sub>89</sub>	<b>1.540</b>

En la Tabla 4, se puede observar que los valores de los ángulos de enlace HNC, NCC; NCR; RCC; CCO; HCR y HCC, son similares entre ellos, por lo que no se modificaron con el intercambio de aminoácidos. Es importante destacar que la tendencia fue similar para los aminoácidos internos y externos de los péptidos.

Tabla 4. Ángulos de enlace (Å) de las estructuras de péptidos sintéticos optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G (d, p) en fase acuosa.

F-A-D-W		F-S-D-W		F-S-D-W		F-S-D-L		F-S-D-L	
Pep-A		Pep-B		Pep-C		Pep-D		Pep-E	
H <sub>29</sub> N <sub>28</sub> C <sub>30</sub>	<b>118.46</b>	H <sub>33</sub> N <sub>32</sub> C <sub>34</sub>	<b>119.15</b>	H <sub>28</sub> N <sub>27</sub> C <sub>29</sub>	<b>118.60</b>	H <sub>29</sub> N <sub>28</sub> C <sub>30</sub>	<b>119.40</b>	H <sub>30</sub> N <sub>29</sub> C <sub>31</sub>	<b>118.62</b>
N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub>	<b>112.59</b>	N <sub>32</sub> C <sub>34</sub> C <sub>50</sub>	<b>111.51</b>	N <sub>27</sub> C <sub>29</sub> C <sub>45</sub>	<b>112.12</b>	N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub>	<b>111.26</b>	N <sub>29</sub> C <sub>31</sub> C <sub>47</sub>	<b>113.77</b>
N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> R <sub>32</sub>	<b>108.94</b>	N <sub>32</sub> C <sub>34</sub> R <sub>50</sub>	<b>109.98</b>	N <sub>27</sub> C <sub>29</sub> R <sub>31</sub>	<b>109.13</b>	N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> R <sub>32</sub>	<b>110.04</b>	N <sub>29</sub> C <sub>31</sub> R <sub>33</sub>	<b>111.62</b>
R <sub>32</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub>	<b>111.56</b>	R <sub>36</sub> C <sub>34</sub> C <sub>46</sub>	<b>112.08</b>	R <sub>31</sub> C <sub>29</sub> C <sub>45</sub>	<b>111.22</b>	R <sub>32</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub>	<b>112.39</b>	R <sub>33</sub> C <sub>31</sub> C <sub>47</sub>	<b>109.66</b>
C <sub>30</sub> C <sub>46</sub> O <sub>47</sub>	<b>119.93</b>	C <sub>34</sub> C <sub>50</sub> O <sub>51</sub>	<b>120.84</b>	C <sub>29</sub> C <sub>45</sub> O <sub>46</sub>	<b>119.95</b>	C <sub>30</sub> C <sub>46</sub> O <sub>47</sub>	<b>120.94</b>	C <sub>31</sub> C <sub>47</sub> O <sub>48</sub>	<b>119.14</b>
H <sub>31</sub> C <sub>30</sub> R <sub>32</sub>	<b>109.19</b>	H <sub>35</sub> C <sub>34</sub> R <sub>36</sub>	<b>109.33</b>	H <sub>30</sub> C <sub>29</sub> R <sub>31</sub>	<b>109.14</b>	H <sub>31</sub> C <sub>30</sub> R <sub>32</sub>	<b>109.19</b>	H <sub>33</sub> C <sub>31</sub> R <sub>32</sub>	<b>108.79</b>
H <sub>31</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub>	<b>105.24</b>	H <sub>35</sub> C <sub>34</sub> C <sub>50</sub>	<b>105.37</b>	H <sub>30</sub> C <sub>29</sub> C <sub>45</sub>	<b>105.33</b>	H <sub>31</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub>	<b>105.25</b>	H <sub>32</sub> C <sub>31</sub> C <sub>47</sub>	<b>104.74</b>
H <sub>49</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub>	<b>117.96</b>	H <sub>53</sub> N <sub>52</sub> C <sub>54</sub>	<b>116.16</b>	H <sub>48</sub> N <sub>47</sub> C <sub>49</sub>	<b>118.13</b>	H <sub>49</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub>	<b>118.87</b>	H <sub>50</sub> N <sub>49</sub> C <sub>51</sub>	<b>117.96</b>
C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub>	<b>121.14</b>	C <sub>50</sub> N <sub>52</sub> C <sub>54</sub>	<b>122.79</b>	C <sub>45</sub> N <sub>47</sub> C <sub>49</sub>	<b>121.78</b>	C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub>	<b>122.22</b>	C <sub>47</sub> N <sub>49</sub> C <sub>51</sub>	<b>121.40</b>
N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>56</sub>	<b>112.46</b>	N <sub>52</sub> C <sub>54</sub> C <sub>61</sub>	<b>113.27</b>	N <sub>47</sub> C <sub>49</sub> C <sub>56</sub>	<b>114.16</b>	N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>57</sub>	<b>112.50</b>	N <sub>49</sub> C <sub>51</sub> C <sub>58</sub>	<b>112.07</b>
N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> R <sub>52</sub>	<b>110.94</b>	N <sub>52</sub> C <sub>54</sub> R <sub>56</sub>	<b>109.46</b>	N <sub>47</sub> C <sub>49</sub> R <sub>51</sub>	<b>109.94</b>	N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> R <sub>52</sub>	<b>110.54</b>	N <sub>49</sub> C <sub>51</sub> R <sub>53</sub>	<b>110.97</b>
R <sub>52</sub> C <sub>50</sub> C <sub>56</sub>	<b>110.87</b>	R <sub>56</sub> C <sub>54</sub> C <sub>61</sub>	<b>112.63</b>	R <sub>51</sub> C <sub>49</sub> C <sub>56</sub>	<b>111.03</b>	R <sub>52</sub> C <sub>50</sub> C <sub>57</sub>	<b>109.41</b>	R <sub>53</sub> C <sub>51</sub> C <sub>58</sub>	<b>109.29</b>
C <sub>50</sub> C <sub>56</sub> O <sub>57</sub>	<b>120.03</b>	C <sub>54</sub> C <sub>61</sub> O <sub>62</sub>	<b>119.10</b>	C <sub>49</sub> C <sub>56</sub> O <sub>57</sub>	<b>118.77</b>	C <sub>50</sub> C <sub>57</sub> O <sub>58</sub>	<b>120.24</b>	C <sub>51</sub> C <sub>58</sub> O <sub>59</sub>	<b>120.99</b>
H <sub>51</sub> C <sub>50</sub> R <sub>52</sub>	<b>109.51</b>	H <sub>55</sub> C <sub>54</sub> R <sub>56</sub>	<b>107.60</b>	H <sub>50</sub> C <sub>49</sub> R <sub>51</sub>	<b>107.50</b>	H <sub>51</sub> C <sub>50</sub> R <sub>52</sub>	<b>108.85</b>	H <sub>52</sub> C <sub>51</sub> R <sub>53</sub>	<b>109.31</b>
H <sub>51</sub> C <sub>50</sub> C <sub>56</sub>	<b>104.83</b>	H <sub>55</sub> C <sub>54</sub> C <sub>61</sub>	<b>104.04</b>	H <sub>50</sub> C <sub>49</sub> C <sub>56</sub>	<b>104.68</b>	H <sub>51</sub> C <sub>50</sub> C <sub>57</sub>	<b>105.79</b>	H <sub>52</sub> C <sub>51</sub> C <sub>58</sub>	<b>105.84</b>
H <sub>59</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub>	<b>119.06</b>	H <sub>64</sub> N <sub>63</sub> C <sub>65</sub>	<b>119.41</b>	H <sub>59</sub> N <sub>58</sub> C <sub>62</sub>	<b>118.88</b>	H <sub>60</sub> N <sub>59</sub> C <sub>61</sub>	<b>119.077</b>	H <sub>61</sub> N <sub>60</sub> C <sub>62</sub>	<b>119.48</b>
C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub>	<b>121.07</b>	C <sub>61</sub> N <sub>63</sub> C <sub>65</sub>	<b>120.18</b>	C <sub>58</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub>	<b>119.98</b>	C <sub>57</sub> N <sub>59</sub> C <sub>61</sub>	<b>120.98</b>	C <sub>58</sub> N <sub>60</sub> C <sub>62</sub>	<b>120.86</b>
N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> C <sub>68</sub>	<b>112.80</b>	N <sub>63</sub> C <sub>65</sub> C <sub>73</sub>	<b>112.56</b>	N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> C <sub>67</sub>	<b>112.17</b>	N <sub>59</sub> C <sub>61</sub> C <sub>69</sub>	<b>112.51</b>	N <sub>60</sub> C <sub>62</sub> C <sub>70</sub>	<b>113.54</b>
N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> R <sub>62</sub>	<b>109.39</b>	N <sub>63</sub> C <sub>65</sub> R <sub>67</sub>	<b>110.15</b>	N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> R <sub>62</sub>	<b>110.15</b>	N <sub>59</sub> C <sub>61</sub> R <sub>63</sub>	<b>109.52</b>	N <sub>60</sub> C <sub>62</sub> R <sub>64</sub>	<b>111.02</b>
R <sub>62</sub> C <sub>60</sub> C <sub>68</sub>	<b>110.99</b>	R <sub>67</sub> C <sub>65</sub> C <sub>73</sub>	<b>111.16</b>	R <sub>62</sub> C <sub>60</sub> C <sub>67</sub>	<b>111.49</b>	R <sub>63</sub> C <sub>61</sub> C <sub>69</sub>	<b>110.49</b>	R <sub>64</sub> C <sub>62</sub> C <sub>70</sub>	<b>110.79</b>
C <sub>60</sub> C <sub>68</sub> O <sub>69</sub>	<b>119.43</b>	C <sub>65</sub> C <sub>73</sub> O <sub>74</sub>	<b>119.06</b>	C <sub>60</sub> C <sub>67</sub> O <sub>68</sub>	<b>119.98</b>	C <sub>61</sub> C <sub>69</sub> O <sub>70</sub>	<b>119.96</b>	C <sub>62</sub> C <sub>70</sub> O <sub>71</sub>	<b>118.97</b>
H <sub>61</sub> C <sub>60</sub> R <sub>62</sub>	<b>109.56</b>	H <sub>66</sub> C <sub>65</sub> R <sub>67</sub>	<b>109.33</b>	H <sub>61</sub> C <sub>60</sub> R <sub>62</sub>	<b>109.30</b>	H <sub>62</sub> C <sub>61</sub> R <sub>63</sub>	<b>109.19</b>	H <sub>63</sub> C <sub>62</sub> R <sub>64</sub>	<b>108.82</b>
H <sub>61</sub> C <sub>60</sub> C <sub>68</sub>	<b>105.09</b>	H <sub>66</sub> C <sub>65</sub> C <sub>73</sub>	<b>104.68</b>	H <sub>61</sub> C <sub>60</sub> C <sub>67</sub>	<b>105.24</b>	H <sub>62</sub> C <sub>61</sub> C <sub>69</sub>	<b>105.42</b>	H <sub>63</sub> C <sub>62</sub> C <sub>70</sub>	<b>105.00</b>
H <sub>71</sub> N <sub>70</sub> C <sub>72</sub>	<b>118.18</b>	H <sub>76</sub> N <sub>75</sub> C <sub>77</sub>	<b>118.52</b>	H <sub>70</sub> N <sub>69</sub> C <sub>71</sub>	<b>118.15</b>	H <sub>72</sub> N <sub>71</sub> C <sub>73</sub>	<b>119.24</b>	H <sub>73</sub> N <sub>72</sub> C <sub>74</sub>	<b>118.67</b>
C <sub>68</sub> N <sub>70</sub> C <sub>72</sub>	<b>122.49</b>	C <sub>73</sub> N <sub>75</sub> C <sub>77</sub>	<b>121.77</b>	C <sub>67</sub> N <sub>69</sub> C <sub>71</sub>	<b>121.71</b>	C <sub>69</sub> N <sub>71</sub> C <sub>73</sub>	<b>120.88</b>	C <sub>70</sub> N <sub>72</sub> C <sub>74</sub>	<b>120.61</b>
N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> C <sub>92</sub>	<b>111.62</b>	N <sub>75</sub> C <sub>77</sub> C <sub>97</sub>	<b>111.50</b>	N <sub>69</sub> C <sub>71</sub> C <sub>91</sub>	<b>112.05</b>	N <sub>71</sub> C <sub>73</sub> C <sub>75</sub>	<b>111.86</b>	N <sub>72</sub> C <sub>74</sub> C <sub>89</sub>	<b>110.70</b>
N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> R <sub>74</sub>	<b>108.40</b>	N <sub>75</sub> C <sub>77</sub> R <sub>79</sub>	<b>109.36</b>	N <sub>69</sub> C <sub>71</sub> R <sub>73</sub>	<b>110.66</b>	N <sub>71</sub> C <sub>73</sub> R <sub>75</sub>	<b>110.62</b>	N <sub>72</sub> C <sub>74</sub> R <sub>76</sub>	<b>111.67</b>
R <sub>74</sub> C <sub>72</sub> C <sub>92</sub>	<b>112.89</b>	R <sub>79</sub> C <sub>77</sub> C <sub>97</sub>	<b>112.30</b>	R <sub>73</sub> C <sub>71</sub> C <sub>91</sub>	<b>110.85</b>	R <sub>75</sub> C <sub>73</sub> C <sub>88</sub>	<b>111.00</b>	R <sub>76</sub> C <sub>74</sub> C <sub>89</sub>	<b>111.33</b>
C <sub>72</sub> C <sub>92</sub> O <sub>93</sub>	<b>120.48</b>	C <sub>77</sub> C <sub>97</sub> O <sub>98</sub>	<b>120.35</b>	C <sub>71</sub> C <sub>91</sub> O <sub>92</sub>	<b>119.96</b>	C <sub>73</sub> C <sub>88</sub> O <sub>89</sub>	<b>120.03</b>	C <sub>74</sub> C <sub>89</sub> O <sub>90</sub>	<b>120.22</b>
H <sub>73</sub> C <sub>72</sub> R <sub>74</sub>	<b>109.54</b>	H <sub>78</sub> C <sub>77</sub> R <sub>79</sub>	<b>109.20</b>	H <sub>72</sub> C <sub>71</sub> R <sub>73</sub>	<b>109.29</b>	H <sub>74</sub> C <sub>73</sub> R <sub>75</sub>	<b>110.18</b>	H <sub>75</sub> C <sub>74</sub> R <sub>76</sub>	<b>110.01</b>
H <sub>73</sub> C <sub>72</sub> C <sub>92</sub>	<b>105.04</b>	H <sub>78</sub> C <sub>77</sub> C <sub>97</sub>	<b>104.99</b>	H <sub>72</sub> C <sub>71</sub> C <sub>91</sub>	<b>105.09</b>	H <sub>74</sub> C <sub>73</sub> C <sub>88</sub>	<b>104.23</b>	H <sub>75</sub> C <sub>74</sub> C <sub>89</sub>	<b>104.57</b>

En la Tabla 5, se presentan los valores de los ángulos diedros de la cadena lateral y de la cadena principal, los cuales nos permiten identificar el cambio geométrico de la estructura del péptido de manera puntual y, además se relaciona con la formación de los puentes de hidrógeno intramoleculares que dan lugar a la formación de las hélices alfa. Es importante mencionar que, la estructura tridimensional de los péptidos y proteínas es la responsable de su funcionalidad biológica; en este caso, la función biológica es el efecto citotóxico de los péptidos bajo estudio en células de cáncer de mama. En dicha tabla, se pueden observar los ángulos diedros del fragmento  $^{19}\text{FADW}^{22}$  para el Pep-A. El ángulo diedro para los átomos  $\text{C}_{30}\text{C}_{46}\text{N}_{48}\text{C}_{50}$  ( $177.38^\circ$ ) es coplanar, debido a que los valores son cercanos a  $180^\circ$ ; sin embargo, se observó que los valores para los ángulos diedros de  $\text{H}_{29}\text{N}_{28}\text{C}_{30}\text{R}_{32}$  ( $-5.66^\circ$ ) y  $\text{O}_{47}\text{C}_{46}\text{N}_{48}\text{C}_{50}$  ( $-5.62^\circ$ ) son valores cercanos a  $0.0^\circ$ , lo cual indica que también son coplanares. Asimismo, se observó que para el Pep-C, el ángulo diedro  $\text{N}_{47}\text{C}_{49}\text{C}_{56}\text{O}_{57}$  ( $156.98^\circ$ ), posee un valor mayor que para el resto de los péptidos en este fragmento, lo cual nos indica una mayor desviación con respecto a  $180^\circ$ . En el Pep-D, los ángulos diedros para  $\text{O}_{58}\text{C}_{57}\text{N}_{59}\text{C}_{61}$  ( $0.33^\circ$ ) y  $\text{H}_{60}\text{N}_{59}\text{C}_{61}\text{R}_{63}$  ( $1.29^\circ$ ) tienen los valores más cercanos a  $0.0^\circ$  con respecto a Pep-A, Pep-B, Pep-C y Pep-E; asimismo, en los ángulos diedros H-N-C-R, se observó que los péptidos poseen valores diferentes entre ellos, dependiendo el aminoácido mutado que se tenga presente, por lo que, la cadena lateral influye en la estructura geométrica tridimensional de manera significativa.



Tabla 5. Ángulos diedros en grados de las estructuras optimizadas de mínima energía de los péptidos sintéticos a nivel B3LYP/6-31+G (d, p) en fase acuosa.

F-A-D-W		F-S-D-W		F-S-D-W		F-S-D-L		F-S-D-L	
Pep-A		Pep-B		Pep-C		Pep-D		Pep-E	
N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub> O <sub>47</sub>	145.03	N <sub>32</sub> C <sub>34</sub> C <sub>50</sub> O <sub>51</sub>	138.50	N <sub>27</sub> C <sub>29</sub> C <sub>45</sub> O <sub>46</sub>	151.09	N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub> O <sub>47</sub>	136.71	N <sub>29</sub> C <sub>31</sub> C <sub>47</sub> O <sub>48</sub>	168.70
H <sub>29</sub> N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> R <sub>32</sub>	-5.66	H <sub>33</sub> N <sub>32</sub> C <sub>34</sub> R <sub>36</sub>	-20.89	H <sub>28</sub> N <sub>27</sub> C <sub>29</sub> R <sub>31</sub>	10.87	H <sub>29</sub> N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> R <sub>32</sub>	-19.00	H <sub>30</sub> N <sub>29</sub> C <sub>31</sub> R <sub>33</sub>	-26.56
O <sub>47</sub> C <sub>46</sub> C <sub>30</sub> R <sub>32</sub>	-92.11	O <sub>51</sub> C <sub>50</sub> C <sub>34</sub> R <sub>36</sub>	-97.71	O <sub>46</sub> C <sub>45</sub> C <sub>29</sub> R <sub>31</sub>	-86.42	O <sub>47</sub> C <sub>46</sub> C <sub>30</sub> R <sub>32</sub>	-99.39	O <sub>48</sub> C <sub>47</sub> C <sub>31</sub> R <sub>33</sub>	-65.51
H <sub>31</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub> O <sub>47</sub>	26.19	H <sub>35</sub> C <sub>34</sub> C <sub>50</sub> O <sub>51</sub>	21.11	H <sub>29</sub> C <sub>30</sub> C <sub>45</sub> O <sub>46</sub>	31.69	H <sub>31</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub> O <sub>47</sub>	19.34	H <sub>32</sub> C <sub>31</sub> C <sub>47</sub> O <sub>48</sub>	51.07
H <sub>29</sub> N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> H <sub>31</sub>	-124.83	H <sub>33</sub> N <sub>32</sub> C <sub>34</sub> H <sub>35</sub>	-140.37	H <sub>28</sub> N <sub>27</sub> C <sub>29</sub> H <sub>30</sub>	-108.73	H <sub>29</sub> N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> H <sub>31</sub>	-138.42	H <sub>30</sub> N <sub>29</sub> C <sub>31</sub> H <sub>32</sub>	-146.05
C <sub>30</sub> C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub>	177.38	C <sub>34</sub> C <sub>50</sub> N <sub>52</sub> C <sub>54</sub>	172.25	C <sub>29</sub> C <sub>45</sub> N <sub>47</sub> C <sub>49</sub>	-178.97	C <sub>30</sub> C <sub>45</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub>	178.56	C <sub>31</sub> C <sub>47</sub> N <sub>49</sub> C <sub>51</sub>	179.39
O <sub>47</sub> C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub>	-5.62	O <sub>51</sub> C <sub>50</sub> N <sub>52</sub> C <sub>54</sub>	-8.88	O <sub>46</sub> C <sub>45</sub> N <sub>47</sub> C <sub>49</sub>	-1.47	O <sub>47</sub> C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub>	-1.86	O <sub>48</sub> C <sub>47</sub> N <sub>49</sub> C <sub>51</sub>	-1.19
N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub> N <sub>48</sub>	-37.88	N <sub>32</sub> C <sub>34</sub> C <sub>50</sub> N <sub>52</sub>	-42.61	N <sub>27</sub> C <sub>29</sub> C <sub>45</sub> N <sub>47</sub>	-31.35	N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub> N <sub>48</sub>	-43.71	N <sub>29</sub> C <sub>31</sub> C <sub>47</sub> N <sub>49</sub>	-11.86
C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>56</sub>	-68.76	C <sub>50</sub> N <sub>52</sub> C <sub>54</sub> C <sub>61</sub>	-63.46	C <sub>45</sub> N <sub>47</sub> C <sub>49</sub> C <sub>56</sub>	-65.48	C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>57</sub>	-66.13	C <sub>47</sub> N <sub>49</sub> C <sub>51</sub> C <sub>58</sub>	-61.26
N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>56</sub> O <sub>57</sub>	142.59	N <sub>52</sub> C <sub>54</sub> C <sub>61</sub> O <sub>62</sub>	141.66	N <sub>47</sub> C <sub>49</sub> C <sub>56</sub> O <sub>57</sub>	156.98	N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>57</sub> O <sub>58</sub>	142.45	N <sub>49</sub> C <sub>51</sub> C <sub>58</sub> O <sub>59</sub>	137.04
H <sub>49</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> R <sub>52</sub>	-29.33	H <sub>53</sub> N <sub>52</sub> C <sub>54</sub> R <sub>56</sub>	-22.87	H <sub>48</sub> N <sub>47</sub> C <sub>49</sub> R <sub>51</sub>	-18.75	H <sub>49</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> R <sub>52</sub>	-7.86	H <sub>50</sub> N <sub>49</sub> C <sub>51</sub> R <sub>53</sub>	-10.55
O <sub>57</sub> C <sub>56</sub> C <sub>50</sub> R <sub>52</sub>	-92.56	O <sub>62</sub> C <sub>61</sub> C <sub>54</sub> R <sub>56</sub>	-93.46	O <sub>57</sub> C <sub>56</sub> C <sub>49</sub> R <sub>51</sub>	-78.06	O <sub>58</sub> C <sub>57</sub> C <sub>50</sub> R <sub>52</sub>	-94.29	O <sub>71</sub> C <sub>70</sub> C <sub>62</sub> R <sub>64</sub>	-99.51
C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> H <sub>51</sub>	46.42	C <sub>50</sub> N <sub>52</sub> C <sub>54</sub> H <sub>55</sub>	52.20	C <sub>45</sub> N <sub>47</sub> C <sub>49</sub> H <sub>50</sub>	51.28	C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> H <sub>51</sub>	51.26	C <sub>47</sub> N <sub>49</sub> C <sub>51</sub> H <sub>52</sub>	55.68
H <sub>51</sub> C <sub>50</sub> C <sub>56</sub> O <sub>57</sub>	25.53	H <sub>55</sub> C <sub>54</sub> C <sub>61</sub> O <sub>62</sub>	22.76	H <sub>50</sub> C <sub>49</sub> C <sub>56</sub> O <sub>57</sub>	37.64	H <sub>51</sub> C <sub>50</sub> C <sub>57</sub> O <sub>58</sub>	22.81	H <sub>52</sub> C <sub>51</sub> C <sub>58</sub> O <sub>59</sub>	18.10
H <sub>49</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> H <sub>51</sub>	-149.35	H <sub>53</sub> N <sub>52</sub> C <sub>54</sub> H <sub>55</sub>	-140.62	H <sub>48</sub> N <sub>47</sub> C <sub>49</sub> H <sub>50</sub>	-136.46	H <sub>49</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> H <sub>51</sub>	-127.83	H <sub>50</sub> N <sub>49</sub> C <sub>51</sub> H <sub>52</sub>	-131.11
C <sub>50</sub> C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub>	176.57	C <sub>54</sub> C <sub>61</sub> N <sub>63</sub> C <sub>65</sub>	177.08	C <sub>49</sub> C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub>	175.01	C <sub>50</sub> C <sub>57</sub> N <sub>59</sub> C <sub>61</sub>	-177.53	C <sub>51</sub> C <sub>58</sub> N <sub>60</sub> C <sub>62</sub>	-178.10
C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> R <sub>52</sub>	166.43	C <sub>50</sub> N <sub>52</sub> C <sub>54</sub> R <sub>56</sub>	169.95	C <sub>45</sub> N <sub>47</sub> C <sub>49</sub> R <sub>51</sub>	168.98	C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> R <sub>52</sub>	171.23	C <sub>47</sub> N <sub>49</sub> C <sub>51</sub> R <sub>53</sub>	176.25
O <sub>57</sub> C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub>	-4.97	O <sub>62</sub> C <sub>61</sub> N <sub>63</sub> C <sub>65</sub>	-3.65	O <sub>57</sub> C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub>	-6.34	N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>57</sub> O <sub>58</sub>	142.45	O <sub>59</sub> C <sub>58</sub> N <sub>60</sub> C <sub>62</sub>	-1.20
N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>56</sub> N <sub>58</sub>	-38.91	N <sub>52</sub> C <sub>54</sub> C <sub>61</sub> N <sub>63</sub>	-39.04	N <sub>47</sub> C <sub>49</sub> C <sub>56</sub> N <sub>58</sub>	-24.32	O <sub>58</sub> C <sub>57</sub> N <sub>59</sub> C <sub>61</sub>	0.33	N <sub>49</sub> C <sub>51</sub> C <sub>58</sub> N <sub>60</sub>	-46.00
C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> C <sub>68</sub>	-66.95	C <sub>61</sub> N <sub>63</sub> C <sub>65</sub> C <sub>73</sub>	-67.81	C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> C <sub>67</sub>	-70.11	N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>57</sub> N <sub>59</sub>	-39.63	C <sub>58</sub> N <sub>60</sub> C <sub>62</sub> C <sub>70</sub>	-78.60
N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> C <sub>68</sub> O <sub>69</sub>	145.06	N <sub>63</sub> C <sub>65</sub> C <sub>73</sub> O <sub>74</sub>	143.44	N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> C <sub>67</sub> O <sub>68</sub>	140.64	N <sub>59</sub> C <sub>61</sub> C <sub>69</sub> O <sub>70</sub>	145.06	N <sub>60</sub> C <sub>62</sub> C <sub>70</sub> O <sub>71</sub>	154.95
H <sub>59</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> R <sub>62</sub>	-15.96	H <sub>64</sub> N <sub>63</sub> C <sub>65</sub> R <sub>67</sub>	-11.09	H <sub>59</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> R <sub>62</sub>	-27.12	H <sub>60</sub> N <sub>59</sub> C <sub>61</sub> R <sub>63</sub>	-1.29	H <sub>61</sub> N <sub>60</sub> C <sub>62</sub> R <sub>64</sub>	-28.96
O <sub>69</sub> C <sub>68</sub> C <sub>60</sub> R <sub>62</sub>	-91.77	O <sub>74</sub> C <sub>73</sub> C <sub>65</sub> R <sub>67</sub>	-92.45	O <sub>68</sub> C <sub>67</sub> C <sub>60</sub> R <sub>62</sub>	-95.29	O <sub>70</sub> C <sub>69</sub> C <sub>61</sub> R <sub>63</sub>	-92.19	O <sub>71</sub> C <sub>70</sub> C <sub>62</sub> R <sub>64</sub>	-79.33
C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> H <sub>61</sub>	49.30	C <sub>61</sub> N <sub>63</sub> C <sub>65</sub> H <sub>66</sub>	47.71	C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> H <sub>61</sub>	45.59	C <sub>57</sub> N <sub>59</sub> C <sub>61</sub> H <sub>62</sub>	54.58	C <sub>58</sub> N <sub>60</sub> C <sub>62</sub> H <sub>63</sub>	36.98
H <sub>61</sub> C <sub>60</sub> C <sub>68</sub> O <sub>69</sub>	26.58	H <sub>66</sub> C <sub>65</sub> C <sub>73</sub> O <sub>74</sub>	25.48	H <sub>61</sub> C <sub>60</sub> C <sub>67</sub> O <sub>68</sub>	23.10	H <sub>62</sub> C <sub>61</sub> C <sub>69</sub> O <sub>70</sub>	25.66	H <sub>63</sub> C <sub>62</sub> C <sub>70</sub> O <sub>71</sub>	37.99
H <sub>59</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> H <sub>61</sub>	-135.66	H <sub>64</sub> N <sub>63</sub> C <sub>65</sub> H <sub>66</sub>	-130.90	H <sub>59</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> H <sub>61</sub>	-146.60	H <sub>60</sub> N <sub>59</sub> C <sub>61</sub> H <sub>62</sub>	-121.06	H <sub>61</sub> N <sub>60</sub> C <sub>62</sub> H <sub>63</sub>	-147.78
C <sub>60</sub> C <sub>68</sub> N <sub>70</sub> C <sub>72</sub>	176.46	C <sub>65</sub> C <sub>73</sub> N <sub>75</sub> C <sub>77</sub>	175.20	C <sub>60</sub> C <sub>67</sub> N <sub>69</sub> C <sub>71</sub>	174.43	C <sub>61</sub> C <sub>69</sub> N <sub>71</sub> C <sub>73</sub>	179.56	C <sub>62</sub> C <sub>70</sub> N <sub>72</sub> C <sub>74</sub>	171.09
C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> R <sub>62</sub>	169.00	C <sub>61</sub> N <sub>63</sub> C <sub>65</sub> R <sub>67</sub>	167.52	C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> R <sub>62</sub>	165.07	C <sub>57</sub> N <sub>59</sub> C <sub>61</sub> R <sub>63</sub>	174.35	C <sub>58</sub> N <sub>60</sub> C <sub>62</sub> R <sub>64</sub>	155.81
O <sub>69</sub> C <sub>68</sub> N <sub>70</sub> C <sub>72</sub>	-4.90	O <sub>74</sub> C <sub>73</sub> N <sub>75</sub> C <sub>77</sub>	-5.72	O <sub>68</sub> C <sub>67</sub> N <sub>69</sub> C <sub>71</sub>	-6.92	O <sub>70</sub> C <sub>69</sub> N <sub>71</sub> C <sub>73</sub>	-2.70	O <sub>71</sub> C <sub>70</sub> N <sub>72</sub> C <sub>74</sub>	-9.68
N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> C <sub>68</sub> N <sub>70</sub>	-36.25	N <sub>63</sub> C <sub>65</sub> C <sub>73</sub> N <sub>75</sub>	-37.44	N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> C <sub>67</sub> N <sub>69</sub>	-40.67	N <sub>59</sub> C <sub>61</sub> C <sub>69</sub> N <sub>71</sub>	-37.14	N <sub>60</sub> C <sub>62</sub> C <sub>70</sub> N <sub>72</sub>	-25.79
C <sub>68</sub> N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> C <sub>92</sub>	-65.22	C <sub>73</sub> N <sub>75</sub> C <sub>77</sub> C <sub>97</sub>	-62.43	C <sub>67</sub> N <sub>69</sub> C <sub>71</sub> C <sub>91</sub>	-66.64	C <sub>69</sub> N <sub>71</sub> C <sub>73</sub> C <sub>88</sub>	-61.12	C <sub>70</sub> N <sub>72</sub> C <sub>74</sub> C <sub>89</sub>	-64.34
N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> C <sub>92</sub> O <sub>93</sub>	137.29	N <sub>75</sub> C <sub>77</sub> C <sub>97</sub> O <sub>98</sub>	137.28	N <sub>69</sub> C <sub>71</sub> C <sub>91</sub> O <sub>92</sub>	141.49	N <sub>71</sub> C <sub>73</sub> C <sub>88</sub> O <sub>89</sub>	139.02	N <sub>72</sub> C <sub>74</sub> C <sub>89</sub> O <sub>90</sub>	137.41
H <sub>71</sub> N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> R <sub>74</sub>	-11.51	H <sub>76</sub> N <sub>75</sub> C <sub>77</sub> R <sub>79</sub>	-9.41	H <sub>70</sub> N <sub>69</sub> C <sub>71</sub> R <sub>73</sub>	-21.85	H <sub>72</sub> N <sub>71</sub> C <sub>73</sub> R <sub>75</sub>	-8.56	H <sub>73</sub> N <sub>72</sub> C <sub>74</sub> R <sub>76</sub>	-22.08
O <sub>93</sub> C <sub>92</sub> C <sub>72</sub> R <sub>74</sub>	-100.31	O <sub>98</sub> C <sub>97</sub> C <sub>77</sub> R <sub>79</sub>	-99.58	O <sub>92</sub> C <sub>91</sub> C <sub>71</sub> R <sub>73</sub>	-94.35	O <sub>89</sub> C <sub>88</sub> C <sub>73</sub> R <sub>75</sub>	-96.89	O <sub>90</sub> C <sub>89</sub> C <sub>74</sub> R <sub>76</sub>	-97.75
C <sub>68</sub> N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> H <sub>73</sub>	50.52	C <sub>73</sub> N <sub>75</sub> C <sub>77</sub> H <sub>78</sub>	53.24	C <sub>67</sub> N <sub>69</sub> C <sub>71</sub> H <sub>72</sub>	49.06	C <sub>69</sub> N <sub>71</sub> C <sub>73</sub> H <sub>74</sub>	53.45	C <sub>70</sub> N <sub>72</sub> C <sub>74</sub> H <sub>75</sub>	49.74
H <sub>73</sub> C <sub>72</sub> C <sub>92</sub> O <sub>93</sub>	18.99	H <sub>78</sub> C <sub>77</sub> C <sub>97</sub> O <sub>98</sub>	18.97	H <sub>71</sub> C <sub>72</sub> C <sub>91</sub> O <sub>92</sub>	23.61	H <sub>74</sub> C <sub>73</sub> C <sub>88</sub> O <sub>89</sub>	21.70	H <sub>75</sub> C <sub>74</sub> C <sub>89</sub> O <sub>90</sub>	21.011
H <sub>71</sub> N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> H <sub>73</sub>	-130.84	H <sub>76</sub> N <sub>75</sub> C <sub>77</sub> H <sub>78</sub>	-128.94	H <sub>70</sub> N <sub>69</sub> C <sub>71</sub> H <sub>72</sub>	-141.87	H <sub>72</sub> N <sub>71</sub> C <sub>73</sub> H <sub>74</sub>	-129.68	H <sub>73</sub> N <sub>72</sub> C <sub>74</sub> H <sub>75</sub>	-143.36
C <sub>72</sub> C <sub>92</sub> N <sub>94</sub> C <sub>96</sub>	175.40	C <sub>77</sub> C <sub>97</sub> N <sub>99</sub> C <sub>101</sub>	177.59	C <sub>71</sub> C <sub>91</sub> N <sub>93</sub> C <sub>95</sub>	177.94	C <sub>73</sub> C <sub>88</sub> N <sub>90</sub> C <sub>92</sub>	177.39	C <sub>74</sub> C <sub>89</sub> N <sub>91</sub> C <sub>93</sub>	175.24
C <sub>68</sub> N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> R <sub>74</sub>	169.84	C <sub>73</sub> N <sub>75</sub> C <sub>77</sub> R <sub>79</sub>	172.77	C <sub>67</sub> N <sub>69</sub> C <sub>71</sub> R <sub>73</sub>	169.09	C <sub>69</sub> N <sub>71</sub> C <sub>73</sub> R <sub>75</sub>	174.57	C <sub>70</sub> N <sub>72</sub> C <sub>74</sub> R <sub>76</sub>	171.02
O <sub>93</sub> C <sub>92</sub> N <sub>94</sub> C <sub>96</sub>	-4.64	O <sub>98</sub> C <sub>97</sub> N <sub>99</sub> C <sub>101</sub>	-3.06	O <sub>92</sub> C <sub>91</sub> N <sub>93</sub> C <sub>95</sub>	-3.34	O <sub>89</sub> C <sub>88</sub> N <sub>90</sub> C <sub>92</sub>	-4.85	O <sub>90</sub> C <sub>89</sub> N <sub>91</sub> C <sub>93</sub>	-4.88
N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> C <sub>92</sub> N <sub>94</sub>	-42.75	N <sub>75</sub> C <sub>77</sub> C <sub>97</sub> N <sub>99</sub>	-43.36	N <sub>69</sub> C <sub>71</sub> C <sub>91</sub> N <sub>93</sub>	-39.76	N <sub>71</sub> C <sub>73</sub> C <sub>88</sub> N <sub>90</sub>	-43.16	N <sub>72</sub> C <sub>74</sub> C <sub>89</sub> N <sub>91</sub>	-42.71
C <sub>92</sub> N <sub>94</sub> C <sub>96</sub> C <sub>116</sub>	-63.09	C <sub>97</sub> N <sub>99</sub> C <sub>101</sub> C <sub>121</sub>	-62.57	C <sub>91</sub> N <sub>93</sub> C <sub>95</sub> C <sub>115</sub>	-61.06	C <sub>88</sub> N <sub>90</sub> C <sub>92</sub> C <sub>112</sub>	-69.21	C <sub>89</sub> N <sub>91</sub> C <sub>93</sub> C <sub>113</sub>	-63.69

## Ángulos de torsión: $C_{\alpha}$ -N ( $\Phi$ ) y $C_{\alpha}$ -C ( $\Psi$ )

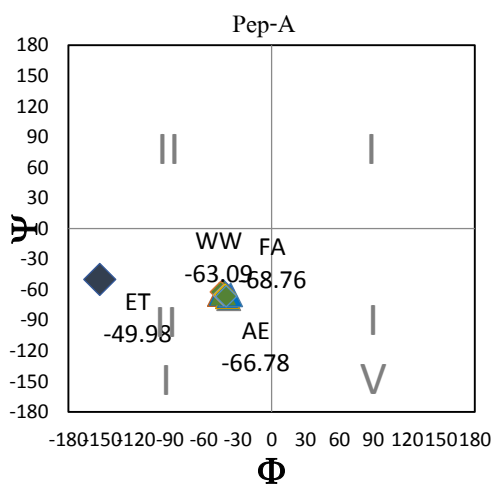
Con la finalidad de corroborar que las estructuras de los péptidos en estudio sean permitidas en la naturaleza, se estudiaron los ángulos de torsión, debido a que la función de los péptidos está determinada en su mayor parte por su estructura tridimensional (secundario o terciaria). Es importante estudiar los ángulos diedros o ángulos de torsión alrededor del enlace  $C_{\alpha}$ -N ( $\Phi$ ) y del enlace  $C_{\alpha}$ -C ( $\Psi$ ) de cada uno de los aminoácidos que conforman a los péptidos, para ello, se utilizó el diagrama de Ramachandran, debido a que proporciona información sobre las conformaciones espaciales de una proteína o péptido, este se obtiene al graficar todos los valores de los ángulos  $\Phi$  y  $\Psi$  de la cadena principal.

En la Tabla 6, se presentan los ángulos de torsión  $\Phi$  y  $\Psi$  obtenidos de la optimización de las geometrías de los péptidos en fase acuosa; se observó que las moléculas que tienen un mejor valor de  $IC_{50}$  mantuvieron una estructura más cerrada longitudinalmente, mientras que el péptido que no tiene actividad exhibió una geometría extendida, debido a que para el ángulo diedro  $N_{207}C_1C_{12}N_{14}$  ( $172.84^{\circ}$ ) presentó un valor cercano a  $\pm 180^{\circ}$  y para el ángulo diedro  $C_{185}N_{187}C_{189}C_{204}$  ( $-131.93^{\circ}$ ) presentó un valor mayor en comparación con los péptidos que tienen valores de  $IC_{50}$  bajos.

Tabla 6. Ángulos de torsión  $\Phi$  y  $\Psi$  de las estructuras de mínima energía de los péptidos sintéticos optimizadas a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase acuosa.

Ángulos	Pep-A	Pep-B	Pep-C	Pep-D	Pep-E
$\Psi$ :N <sub>207</sub> C <sub>1</sub> C <sub>12</sub> N <sub>14</sub>	-151.96 (ET)	-20.02 (LT)	150.50 (ET)	115.98 (ET)	172.84 (ET)
$\phi$ :C <sub>12</sub> N <sub>14</sub> C <sub>16</sub> C <sub>26</sub>	-49.98 (ET)	-70.39 (LT)	-80.03 (ET)	-70.32 (ET)	-55.01 (ET)
$\Psi$ :N <sub>14</sub> C <sub>16</sub> C <sub>26</sub> N <sub>28</sub>	-45.98 (TF)	-29.43 (TF)	89.59 (TF)	-35.34 (TF)	-41.23 (TF)
$\phi$ :C <sub>26</sub> N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub>	-64.72 (TF)	-68.66 (TF)	-64.11 (TF)	-63.92 (TF)	-80.13 (TF)
$\Psi$ :N <sub>28</sub> C <sub>30</sub> C <sub>46</sub> N <sub>48</sub>	-37.88 (FA)	-42.61 (FS)	-31.35 (FS)	-43.71 (FS)	-11.86 (FS)
$\phi$ :C <sub>46</sub> N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>56</sub>	-68.76 (FA)	-63.46 (FS)	-65.48 (FS)	-66.13 (FS)	-61.26 (FS)
$\Psi$ :N <sub>48</sub> C <sub>50</sub> C <sub>56</sub> N <sub>58</sub>	-38.91 (AD)	-39.04 (SD)	-24.32 (SD)	-39.63 (SD)	-46.00 (SD)
$\phi$ :C <sub>56</sub> N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> C <sub>68</sub>	-66.95 (AD)	-66.81 (SD)	-70.11 (SD)	-62.36 (SD)	-78.60 (SD)
$\Psi$ :N <sub>58</sub> C <sub>60</sub> C <sub>68</sub> N <sub>70</sub>	-36.25 (DW)	-37.44 (DW)	-40.67 (DW)	-37.14 (DL)	-25.79 (DL)
$\phi$ :C <sub>68</sub> N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> C <sub>92</sub>	-65.22 (DW)	-62.43 (DW)	-66.64 (DW)	-61.12 (DL)	-64.34 (DL)
$\Psi$ :N <sub>70</sub> C <sub>72</sub> C <sub>92</sub> N <sub>94</sub>	-42.75 (WW)	-42.36 (WW)	-39.76 (WW)	-43.16 (LW)	-42.71 (LW)
$\phi$ :C <sub>92</sub> N <sub>94</sub> C <sub>96</sub> C <sub>116</sub>	-63.09 (WW)	-62.57 (WW)	-61.06 (WW)	-69.21 (LW)	-63.69 (LW)
$\Psi$ :N <sub>94</sub> C <sub>96</sub> C <sub>115</sub> N <sub>118</sub>	-42.55 (WK)	-41.97 (WK)	-45.41 (WK)	-37.62 (WK)	-40.51 (WN)
$\phi$ :C <sub>116</sub> N <sub>118</sub> C <sub>128</sub> C <sub>137</sub>	-60.60 (WK)	-64.40 (WK)	-61.13 (WK)	-64.11 (WK)	-61.55 (WN)
$\Psi$ :N <sub>118</sub> C <sub>120</sub> C <sub>137</sub> N <sub>139</sub>	-44.93 (KL)	-42.70 (KL)	-46.63 (KL)	-37.47 (KL)	-45.37 (NL)
$\phi$ :C <sub>137</sub> N <sub>139</sub> C <sub>141</sub> C <sub>156</sub>	-62.14 (KL)	-62.53 (KL)	-65.12 (KL)	-74.26 (KL)	-70.91 (NL)
$\Psi$ :N <sub>139</sub> C <sub>141</sub> C <sub>156</sub> N <sub>158</sub>	-42.35 (LL)	-43.60 (LL)	-36.07 (LL)	-21.99 (LL)	-33.83 (LL)
$\phi$ :C <sub>156</sub> N <sub>158</sub> C <sub>160</sub> C <sub>175</sub>	-65.42 (LL)	-67.05 (LL)	-68.42 (LL)	-61.78 (LL)	-75.57 (LL)
$\Psi$ :N <sub>158</sub> C <sub>160</sub> C <sub>175</sub> N <sub>177</sub>	-40.84 (LA)	-42.32 (LA)	-39.23 (LV)	-52.68 (LP)	-37.46 (LT)
$\phi$ :C <sub>175</sub> N <sub>177</sub> C <sub>179</sub> C <sub>185</sub>	-65.01 (LA)	-80.51 (LA)	-66.98 (LV)	-69.71 (LP)	-81.43 (LT)
$\Psi$ :N <sub>177</sub> C <sub>179</sub> C <sub>185</sub> N <sub>187</sub>	-40.03 (AE)	-30.65 (AE)	-42.81 (VE)	-25.22 (PE)	-37.41 (TE)
$\phi$ :C <sub>185</sub> N <sub>187</sub> C <sub>189</sub> C <sub>204</sub>	-66.78 (AE)	-69.38 (AE)	-64.68 (VE)	-65.70 (PE)	-131.93 (TE)

Cabe mencionar que, el diagrama de Ramachandran nos ayuda a observar las regiones que están estéricamente permitidas y no permitidas. En el primer cuadrante se encuentran las combinaciones de la hélice  $\alpha_L$ , en el segundo cuadrante se hallan las combinaciones de la hoja  $\beta$ , en el tercer cuadrante se localizan las hélices  $\alpha$  dextrógiras y los giros o bucles (loop), en el cuarto cuadrante se localizan aquellas que no son posibles en la naturaleza debido a que pueden presentar ángulos forzados. En la Gráfica 1 se observó que los aminoácidos del Pep-A, se ubican dentro de las zonas permitidas del diagrama de Ramachandran, especialmente en las regiones que corresponden a las hélices  $\alpha$  dextrógiras. Cabe mencionar que la mayoría de los aminoácidos de este péptido se localizan cerca del mismo punto del gráfico, con excepción de los aminoácidos ET, sin embargo, dichos aminoácidos también se encuentran localizados dentro de regiones permitidas. En la Figura 9 se presenta la hélice  $\alpha$  que forma el Pep-A, en la cual, se observa que la estructura se encuentra más cerrada longitudinalmente en comparación con el Pep-D, que es el fragmento de p53 silvestre.



Gráfica 1. Diagrama de Ramachandran de  $\Phi$  vs  $\Psi$ .)

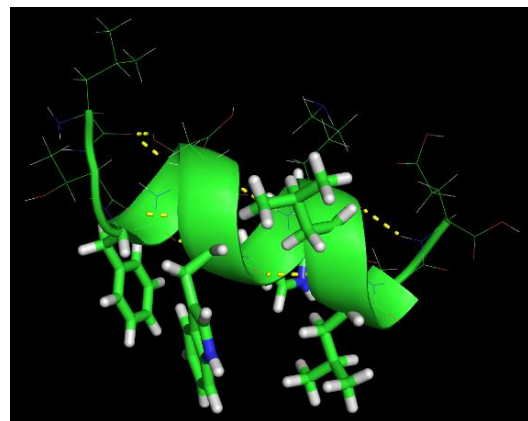


Figura 9. Hélice  $\alpha$  del Póp-A.

En la gráfica 2, se observa que los residuos del Pep-B, se localizan dentro de las zonas permitidas del diagrama de Ramachandran, es decir, dentro de las regiones que corresponden a las hélices  $\alpha$ . En dicha gráfica también se puede observar que todos los aminoácidos se encuentran cercanos entre ellos. En la Figura 10 se observa la hélice  $\alpha$  que forma este péptido, la cual, se encuentra más cerrada longitudinalmente respecto al Pep-C y Pep-D. Cabe mencionar que las mutaciones realizadas en estos dos péptidos (Pep-A y Pep-B), no modifican en gran medida su estructura.

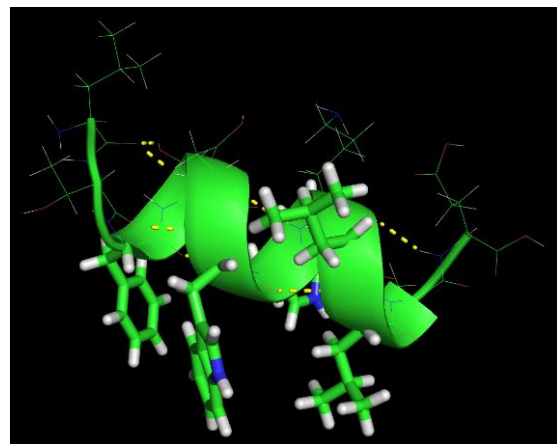
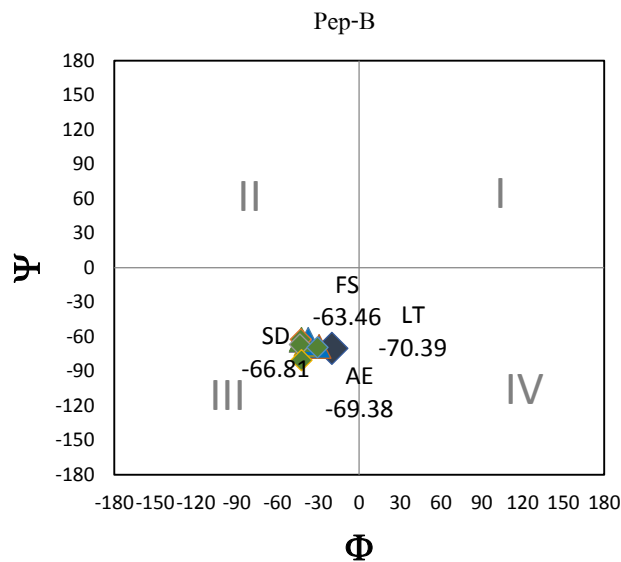


Figura 10. Hélice  $\alpha$  del Póp-B.

Gráfica 2. Diagrama de Ramachandran de  $\Phi$  vs  $\Psi$ .

En la gráfica 3, se observó que la mayoría de los aminoácidos del Pep-C, se ubican dentro de las zonas permitidas del diagrama de Ramachandran y corresponden a las hélices  $\alpha$ , con excepción de los aminoácidos ET, que se localizan en una región no permitida. Por otro lado, también se puede observar que los aminoácidos de este péptido se encuentran ligeramente dispersos, en comparación con la ubicación de los aminoácidos de los péptidos con mayor actividad (Pep-A y Pep-B), los cuales muestran una estructura más cerrada longitudinalmente. En la Figura 11 se puede observar la hélice  $\alpha$  que forma este péptido.

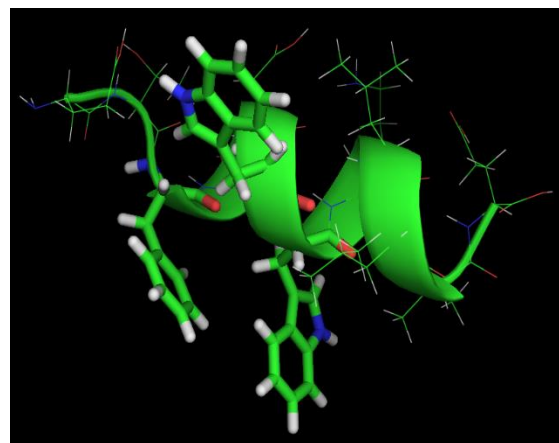
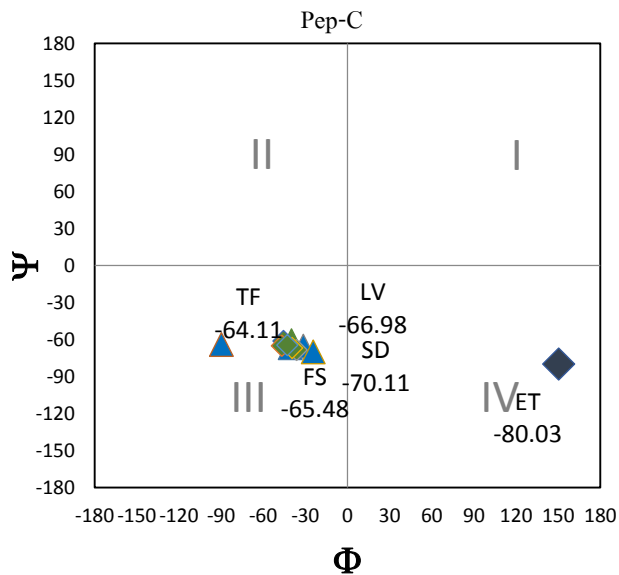
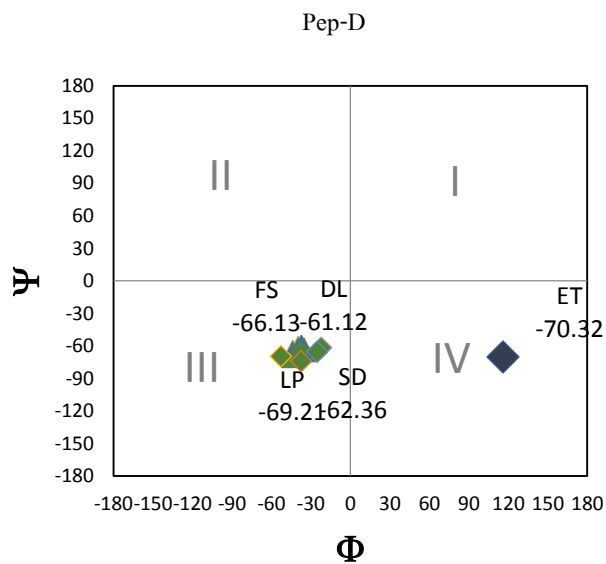


Figura 11. Hélice  $\alpha$  del Póp-C.

Gráfica 3. Diagrama de Ramachandran de  $\Phi$  vs  $\Psi$ .

En la gráfica 4, se observó que la mayoría de los aminoácidos del Pep-D, se localizan dentro de las zonas permitidas del diagrama de Ramachandran. Los aminoácidos (FS, DL, LP, SD) que se encuentran dentro de las regiones permitidas corresponden a las hélices  $\alpha$ ; no obstante, los aminoácidos ET se localizan en una región no permitida. En la Figura 12, se observa que la hélice que forma este péptido es más abierta en comparación con los Pep-A y Pep-B.



Gráfica 4. Diagrama de Ramachandran de  $\Phi$  vs  $\Psi$ .

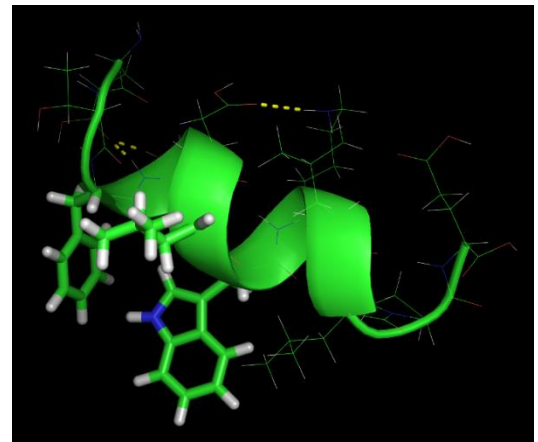
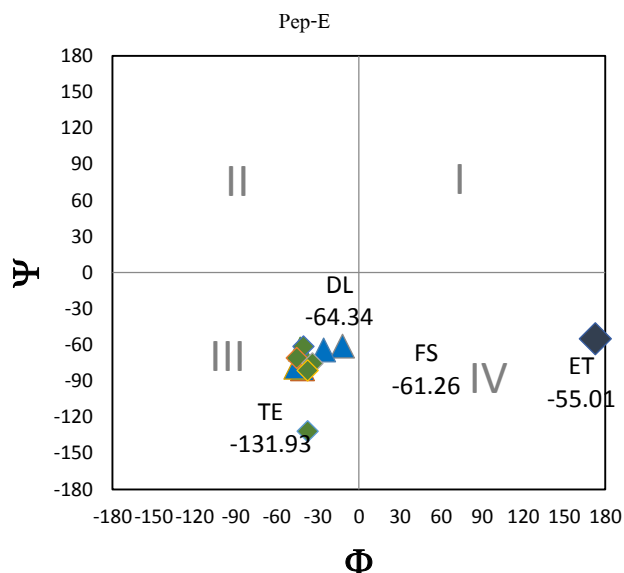


Figura 12. Hélice  $\alpha$  del Pép-D.

En la gráfica 5, se observó que la mayoría de los aminoácidos del Pep-E, se localizan dentro de las zonas permitidas del diagrama de Ramachandran y corresponden a las hélices  $\alpha$ , con excepción de los aminoácidos ET, que se localizan en una región no permitida. Sin embargo, en comparación con los péptidos que muestran actividad, los aminoácidos de este péptido se encuentran más cercanos al cuadrante IV. Cabe mencionar que, éste péptido presenta una estructura extendida o abierta, con respecto a los péptidos A, B, C y D, por lo que no fue posible obtener la figura helicoidal de este péptido.

De los resultados obtenidos en el análisis cualitativo realizado mediante los mapas de Ramachandran para cada molécula, se observó que los péptidos con menor valor de  $IC_{50}$  tienen una estructura más cerrada, mientras más grande es su valor de  $IC_{50}$ , la estructura es más extendida, lo cual concuerda con lo mostrado en las geometrías.



Gráfica 5. Diagrama de Ramachandran de  $\Phi$  vs  $\Psi$  a nivel B3LYP/6-31G (d, p).



## PUENTES DE HIDRÓGENO

En el presente trabajo de Tesis, uno de los objetivos es estudiar la estabilidad de los péptidos mutantes, para ello, se analizaron los puentes de hidrógeno intramoleculares, puesto que la formación y la periodicidad de ellos a lo largo de la cadena peptídica juegan un papel muy importante en las estructuras de las proteínas, especialmente en las estructuras secundarias. Cabe mencionar que los puentes de hidrógeno son de gran importancia para la formación de las hélices  $\alpha$  y están dados como resultado de las interacciones intermoleculares entre el oxígeno del grupo carbonilo de un aminoácido que actúa como aceptor, y el nitrógeno amida de otro aminoácido que actúa como donador. A continuación, se da un análisis de los resultados obtenidos.

En la Figura 13 se observa que el Pep-A forma 5 puentes de hidrógeno. De estos puentes de hidrógeno, 4 se forman con los átomos de la cadena principal y 1 con los átomos de las cadenas laterales de los dos primeros aminoácidos que conforman a este péptido. El puente de hidrógeno que se forma entre las cadenas laterales se localiza en aminoácidos consecutivos, sin embargo, los 4 puentes que se forman entre la cadena principal, se encuentran cada uno a 4 aminoácidos adelante de la cadena principal, lo que le confiere estabilidad y la posible formación de la hélice  $\alpha$ , como se mostró en la Figura 9; esto podría ser una de las razones por el cual tiene un mejor valor de IC<sub>50</sub>.

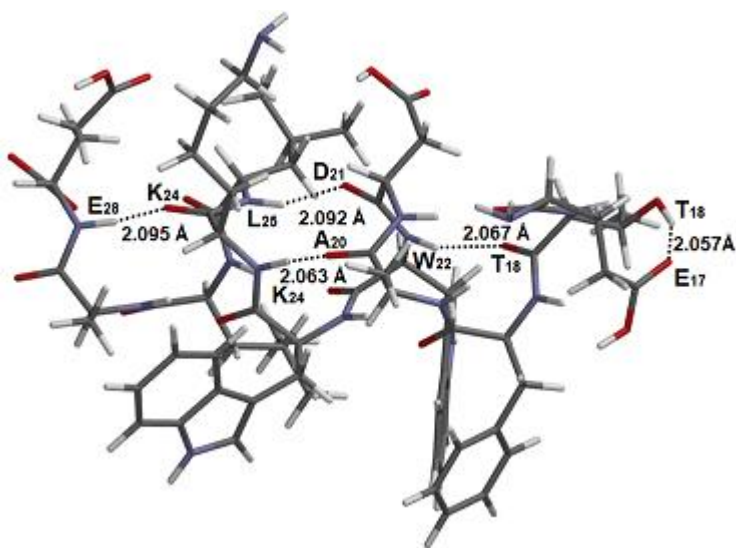


Figura 13. Puentes de hidrógeno del Pep-A a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.

En la Figura 14, se observa que el péptido Pep-B forma 5 puentes de hidrógeno localizados en la cadena principal. El primer puente de hidrógeno se encuentra entre los aminoácidos L17 y S20, con una separación de 3 aminoácidos, mientras que los puentes restantes se localizan a una separación de 4 aminoácidos adelante, por lo que, le confiere estabilidad, y la posible formación de una hélice  $\alpha$  como se observó en la Figura 10.

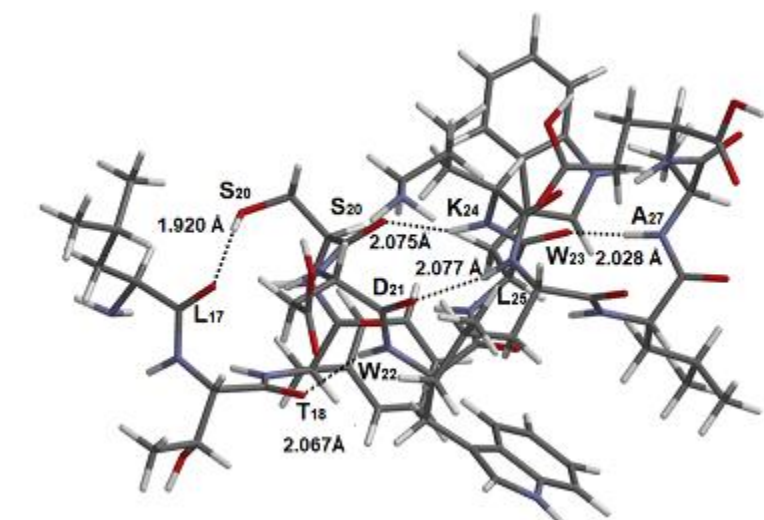


Figura 14. Puentes de hidrógeno del Pep-B a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.

En la Figura 15 se muestra que el Pep-C forma 2 puentes de hidrógeno, uno de ellos, se encuentra entre la cadena principal y la cadena lateral del aminoácido E17; y el otro, se encuentra entre la cadena principal de los aminoácidos F19 y W23. Debido a la cercanía entre estos aminoácidos y de que en la parte final del péptido no hay formación de puentes de hidrógeno, es difícil obtener una estructura menos extendida. Por otro lado, se ha reportado en la literatura que la valina tiende a desestabilizar las hélices  $\alpha$  debido a choques estéricos, quizá por ello, la estructura sea ligeramente más abierta, puesto que hay pérdida de puentes de hidrógeno y consecuente la disminución en su efecto.<sup>17</sup>

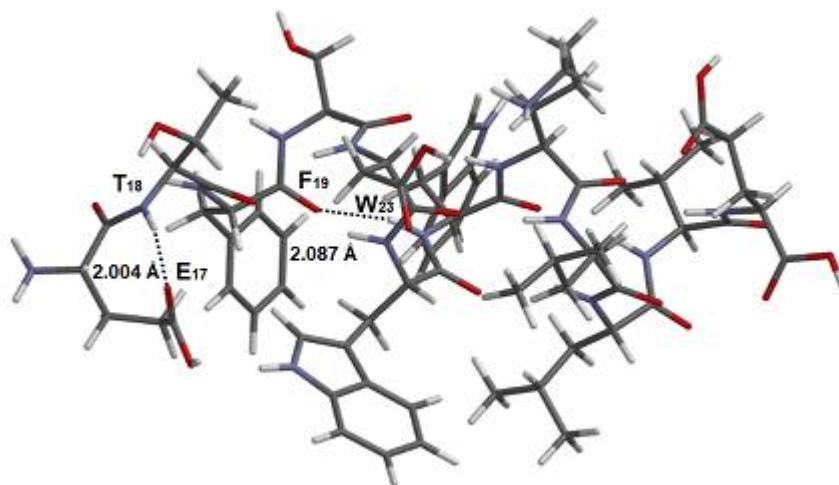


Figura 15. Puentes de hidrógeno del Pep-C a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.

En la Figura 16, se muestra que el Pep-D forma 2 puentes de hidrógeno, los cuales, se encuentran entre los primeros aminoácidos; esto puede deberse a que en su estructura posee una prolina y de acuerdo con lo reportado en la literatura, la presencia de la prolina impide que se formen más puentes de hidrógeno, debido a que contiene un grupo  $\alpha$ -amino secundario, en el cual, la cadena lateral se cierra formando un heterociclo pirrolidínico. Es decir, cuando una prolina se integra a una cadena polipeptídica se origina un grupo amino terciario, por lo tanto, no puede formar ningún puente de hidrógeno y debido a que los ángulos  $\psi$  y  $\phi$  se encuentran restringidos por el cierre del anillo, impiden que se forme una estructura  $\alpha$ -helicoidal, por lo que actúa como una rompe hélice,<sup>10, 16</sup> la cual, podría ser una de las razones por la que la geometría se muestra más extendida en comparación con los Pep-A y Pep-B. Asimismo, se observó que uno de los puentes de hidrógeno formados en el péptido Pep-D se encuentra entre el oxígeno 10 de la cadena lateral del aminoácido E17 y el hidrógeno 49 ubicado en la cadena principal de la S20; el otro puente de hidrógeno se forma por la interacción del oxígeno 13, ubicado en la cadena principal del aminoácido E17, y el hidrógeno 60 de la cadena principal del aminoácido D21. Los puentes de hidrógeno en el Pep-D cuentan con una separación de tres aminoácidos y cuatro aminoácidos, respectivamente, esto podría darle un poco de estabilidad y por ello presenta su efecto.

Se ha reportado en la literatura que la treonina y la isoleucina, tienden a desestabilizar las hélices  $\alpha$  debido a los choques estéricos de sus átomos.<sup>17</sup> La serina, el aspartato y la asparagina tienden a romper las hélices  $\alpha$ , debido a que sus

cadena laterales se encuentran conformadas por átomos dadores o aceptores de puentes de hidrógeno, estos átomos se encuentran muy cerca de la cadena principal, por lo que tienden a competir por los grupos NH y CO de la cadena polipéptica.<sup>12,17</sup>

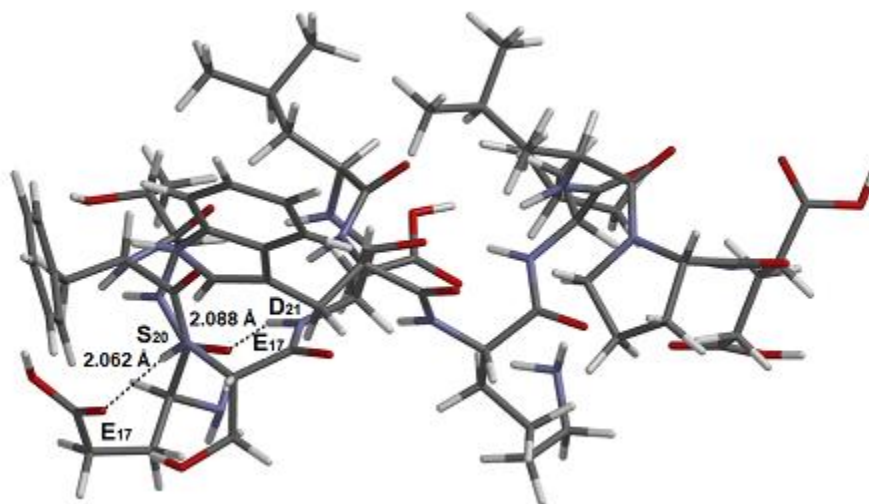


Figura 16. Puentes de hidrógeno del Pep-D a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.

La serina, el aspartato y la asparagina, forman parte del Pep-E por lo que en la Figura. 17, se puede observar, que dicho péptido muestra 4 enlaces de hidrógeno, de los cuales, dos se encuentran entre los aminoácidos E17 y S20. El primero se forma por la interacción entre el nitrógeno 1 (cadena principal) del E17 y el hidrógeno 57 (cadena lateral) del S20; el otro puente está formado por la interacción entre el oxígeno 14 del E17 y el hidrógeno 50 de la S20 (ambos en la cadena principal). Los otros dos puentes de hidrógeno se localizan en los últimos aminoácidos de la cadena principal, ambos a una distancia de 4 aminoácidos; uno de ellos se encuentra formado por átomos de la cadena principal entre los

aminoácidos N24 y E28, el otro entre la cadena principal del W23 y la cadena lateral de la T27. A pesar de que Pep-E, cuenta con más puentes de hidrógeno que Pep-D, estos no ayudan a que se estabilice el péptido, debido a la posición en que se encuentran, por lo que este péptido no forma hélices  $\alpha$  y consecuentemente no posee efecto citotóxico.

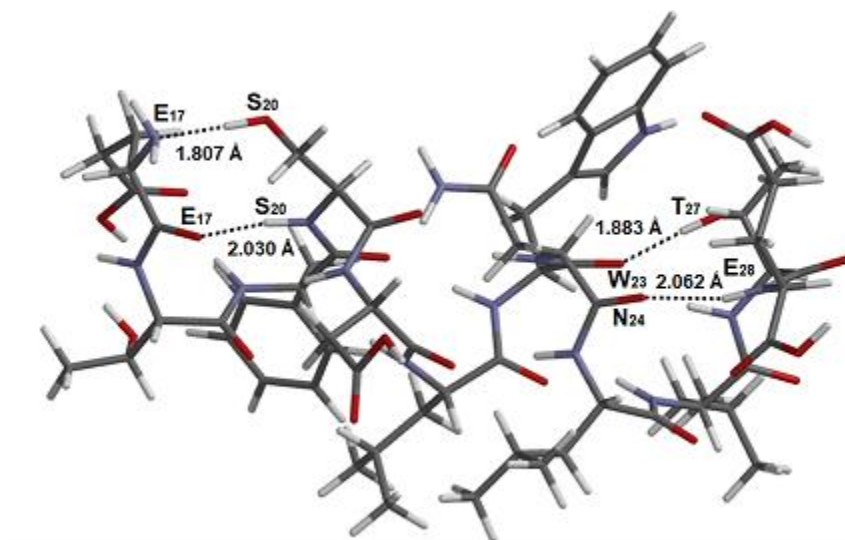


Figura 17. Puentes de hidrógeno del Pep-E a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.

## DESCRIPTORES QUÍMICOS CUÁNTICOS

A partir de las estructuras optimizadas, se realizaron cálculos puntuales a nivel B3LYP/6-31+G (d, p) en fase acuosa de cada uno de los péptidos, y se determinaron los descriptores químico-cuánticos de reactividad, con la finalidad de analizar los sitios importantes de interacción y conocer su estructura electrónica. En la Tabla 7 se muestran los valores de dureza química ( $\eta$ ), índice de electrofilia ( $\omega$ ), potencial de ionización, y los valores de  $IC_{50}$  adquiridos de los datos experimentales, los cuales, serán analizados en sus secciones correspondientes.

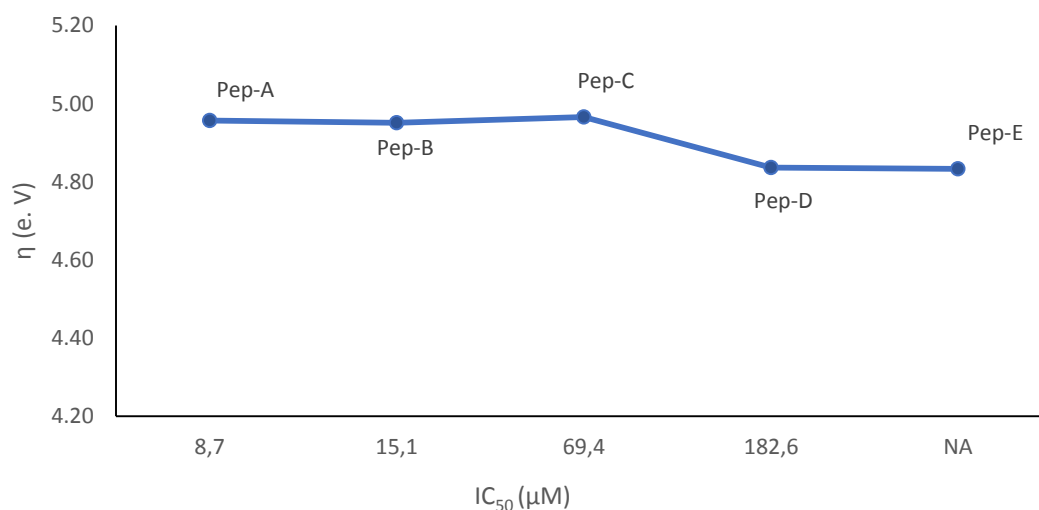
Tabla 7. Descriptores de reactividad químico-cuánticos a nivel B3LYP/6-31+G (d, p) en fase acuosa, y valores experimentales de  $IC_{50}$  de péptidos sintéticos con efecto citotóxico en células de cáncer de mama.

<b>Péptido</b>	<b><math>IC_{50}</math> (<math>\mu M</math>)</b>	<b><math>\eta</math> (e.V)</b>	<b><math>\omega</math> (e.V)</b>	<b>PI (e.V)</b>
<b>ETFADWWKLLAE (pep-A)</b>	8.7	4.956	0.987	5.606
<b>LTFSDWWKLLAE (pep-B)</b>	15.1	4.951	0.990	5.606
<b>ETFSDWWKLLVE (pep-C)</b>	69.4	4.966	1.009	5.648
<b>ETFSDLWKLLPE (pep-D)</b>	182.6	4.836	1.067	5.631
<b>ETFSDLWNLLTE (pep-E)</b>	No activo	4.833	1.056	5.611



## DUREZA QUÍMICA ( $\eta$ )

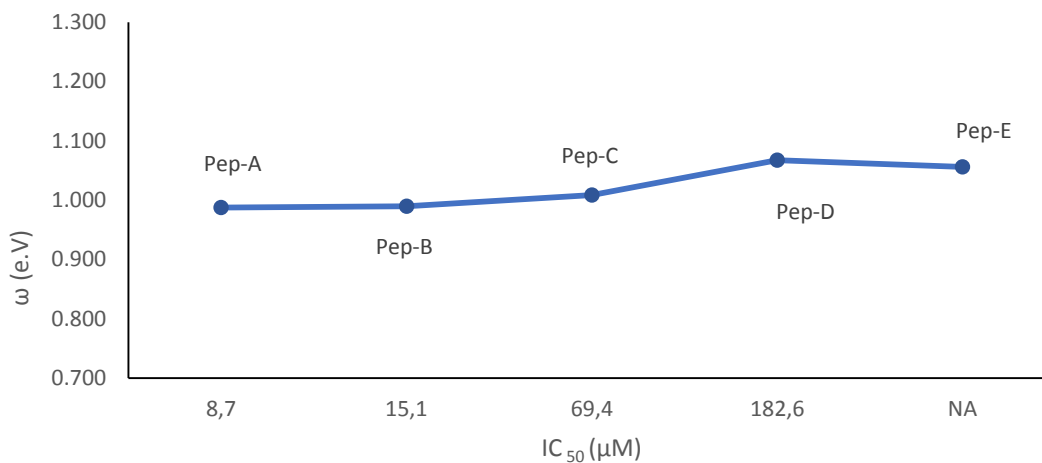
La dureza química es un descriptor de reactividad global, en el cual, las moléculas que tienen valores altos son moléculas más estables y las moléculas con valores menores son más reactivas. En la Gráfica 6 se puede observar que Pep-A, Pep-B y Pep-C, tienen los mejores valores de  $IC_{50}$ , asimismo, poseen los valores de dureza química ( $\eta$ ) más altos, 4.956 e.V., 4.951 e.V. y 4.966 e.V, lo que indica que son moléculas más estables, en comparación con Pep-D y Pep-E. Este comportamiento coincide con los resultados de los diagramas de Ramachandran y los puentes de hidrógeno.



Gráfica 6. Dureza química ( $\eta$ ) vs  $IC_{50}$  de péptidos con efecto citotóxico en células de cáncer de mama.

## ÍNDICE DE ELECTROFILIA ( $\omega$ )

El índice de electrofilia ( $\omega$ ) es un descriptor que permite medir la capacidad de una molécula para aceptar electrones, por lo tanto, las moléculas que tienen un valor alto de índice de electrofilia son consideradas como las moléculas más ácidas. En la Gráfica 7 se puede observar que los péptidos con los mejores valores de  $IC_{50}$ , Pep-A, Pep-B y Pep-C poseen los valores más bajos de índice de electrofilia, por lo que pueden ser consideradas como moléculas poco ácidas, en comparación con Pep-D y Pep-E, las cuales tienen valores mayores de 1.067 e.V y 1.056 e.V., respectivamente.



Gráfica 7. Índice de electrofilia ( $\omega$ ) vs  $IC_{50}$  de péptidos con efecto citotóxico en células de cáncer de mama.

## CARGAS ATÓMICAS

En la Tabla 8, se presentan las cargas atómicas de los péptidos analizados a nivel B3LYP/6-31+G (d, p) en fase acuosa. Las cargas atómicas nos permiten conocer sitios importantes de interacciones susceptibles a ataques electrofílicos o nucleofílicos en una molécula. Los valores negativos sugieren sitios de interacción con características nucleofílicas, susceptibles a sufrir ataques electrofílicos; por otro lado, los valores positivos sugieren sitios de interacción con características electrofílicas, susceptibles a sufrir ataques nucleofílicos.

Tabla 8. Cargas atómicas de los péptidos con efecto citotóxico a nivel B3LYP/6-31+G (d, p) en fase acuosa.

Péptido	Aminoácido											
Pep-A	E	T	F	A	D	W	W	K	L	L	A	E
	0.105	-0.085	0.074	0.024	-0.041	0.031	0.008	-0.001	0.050	-0.104	0.008	-0.068
Pep-B	L	T	F	S	D	W	W	K	L	L	A	E
	-0.016	0.181	-0.093	0.023	0.002	0.023	0.026	0.032	-0.055	-0.089	0.027	-0.063
Pep-C	E	T	F	S	D	W	W	K	L	L	V	E
	0.122	-0.063	-0.103	0.147	0.043	-0.053	-0.003	0.052	0.010	-0.089	0.040	-0.102
Pep-D	E	T	F	S	D	L	W	K	L	L	P	E
	0.240	-0.098	-0.037	-0.072	-0.033	0.124	-0.151	-0.024	0.023	-0.195	0.126	0.097
Pep-E	E	T	F	S	D	L	W	N	L	L	T	E
	0.251	-0.074	0.041	-0.204	0.037	0.122	-0.085	0.067	0.007	-0.019	-0.065	-0.078

Las cargas atómicas muestran que el péptido con mejor actividad, Pep-A, posee menos sitios susceptibles a sufrir ataques electrofílicos en la cadena peptídica; mientras que, el péptido que no posee actividad Pep-E, exhibió un mayor número de sitios susceptibles a sufrir ataques electrofílicos. Los valores obtenidos de la carga total de cada aminoácido que conforma el péptido Pep-A son menores en comparación al péptido Pep-E.

Los péptidos Pep-A y el Pep- B, tienen siete aminoácidos con carga positiva y cinco con carga negativas, esto se debe a que en su estructura tienen mayor número de aminoácidos hidrofóbicos, los cuales son muy importantes en la formación de la estructura tridimensional de las proteínas. Para los aminoácidos que conforman a Pep-C y Pep-E se observó que los valores de las cargas atómicas son seis con carga positiva y seis con carga negativa, el Pep-E solo tiene en su estructura cinco aminoácidos no polares y cuatro aminoácidos polares sin carga, por otro lado, el Pep-C tiene en su estructura seis aminoácidos no polares y solo dos polares con carga. En el Pep-D, se observó en su estructura cinco aminoácidos con carga positiva y siete con carga negativa.

En el Anexo II se presentan los valores de las cargas atómicas de cada uno de los átomos que conforman los péptidos. En el Pep-A se muestran mayor número de sitios susceptibles a sufrir ataques electrofílicos, es decir, tiene más átomos positivos; estos átomos se encuentran en los aminoácidos centrales del péptido (D21, W22, W23 y K24). Los aminoácidos y la cadena principal que conforman al Pep-A, se encuentran más expuestos a sufrir ataques nucleofílicos, sin embargo, el

análisis de cargas de la cadena lateral muestra susceptibilidad a sufrir tanto ataques nucleofílicos como electrofílicos.

Asimismo, se puede observar que en todos los péptidos analizados (Pep-A, Pep-B, Pep-C, Pep-D y Pep-E), en el aminoácido E28 tiene mayor número de átomos expuestos a sufrir ataques electrofílicos (ver anexo II).

En el Pep-B los aminoácidos L17 y W23, no muestran átomos susceptibles a sufrir ataques nucleofílicos; en cambio, los átomos de los aminoácidos D21, W23 y K24, muestran mayor susceptibilidad a ataques electrofílicos. Cabe mencionar que el Pep-B tienen una L17 y los péptidos Pep-A, Pep-C, Pep-D y Pep-E una E17, lo que tiene una influencia importante en la distribución de las cargas, debido a que dicho aminoácido tiene menor número de átomos susceptibles a ataques electrofílicos.

Por otro lado, en el péptido Pep-C, los aminoácidos de la cadena principal, W23 y L26, son susceptibles a sufrir ataques electrofílicos al igual que los  $C\alpha$  de los aminoácidos S20, K24, L25 y A27. Sin embargo, los aminoácidos F19 y L26, muestran susceptibilidad a sufrir tanto ataques nucleofílicos como electrofílicos.

En el Pep-D, los aminoácidos E17, T18, D21, W23 tienen mayor número de átomos susceptibles a ataques electrofílicos. Los aminoácidos y la cadena principal que conforman este péptido muestran más cargas negativas, sin embargo, la cadena lateral tiene más valores de cargas positivas, lo que indica que tiene sitios expuestos a sufrir ataques nucleofílicos. El aminoácido W23 tiene cargas atómicas negativas en la cadena lateral y en la cadena principal al igual que el aminoácido L26, cabe

recordar que estos aminoácidos son de gran importancia en la interacción de p53-MDM2 puesto que se acoplan dentro de la cavidad hidrofóbica de MDM2.<sup>39,40</sup>

Finalmente, en el Pep-E se observó que los valores de los  $C\alpha$ , los cuales a diferencia de los Pep-A, Pep-B, Pep-C y Pep-D, se muestran expuestos a sufrir ataques electrofílicos, lo que podría deberse a que posee una estructura más abierta. Este péptido, no posee actividad y tiene mayor número de átomos con características electrofílicas en comparación con los péptidos Pep-A y Pep-B que tienen mejor valor de  $IC_{50}$ .

## ORBITALES MOLECULARES FRONTERA: HOMO-LUMO

Los orbitales moleculares frontera ocupados de mayor energía (HOMO) y los orbitales moleculares frontera desocupados de menor energía (LUMO), permiten observar sitios importantes de interacciones susceptibles a ataques electrofílicos o nucleofílicos en una molécula. El orbital LUMO indica deficiencia de densidad electrónica, por lo que son propensos a un ataque nucleofílico. El orbital HOMO es el dador del par electrónico, el cual, sería una base de acuerdo a la teoría de ácido-base de Lewis, mientras que el orbital LUMO sería un ácido de Lewis puesto que es el aceptor del par electrónico.

En esta sección se analizaron las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO de los péptidos en estudio a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.

En la Figura 18 se pueden observar las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del Pep-A. Los orbitales moleculares frontera HOMO se localizan en los aminoácidos E28 y A27; dicho orbital indica la presencia de densidad electrónica, por lo que sugiere sitios susceptibles a sufrir ataques electrofílicos, lo cual, coincide con los resultados de las cargas atómicas. Por otra parte, se puede observar cómo los orbitales moleculares LUMO se encuentran localizados en el aminoácido E17 y en una parte de la cadena lateral del aminoácido T18. Dicho orbital indica deficiencia de densidad electrónica, lo que sugiere que son sitios susceptibles a ataques nucleofílicos.

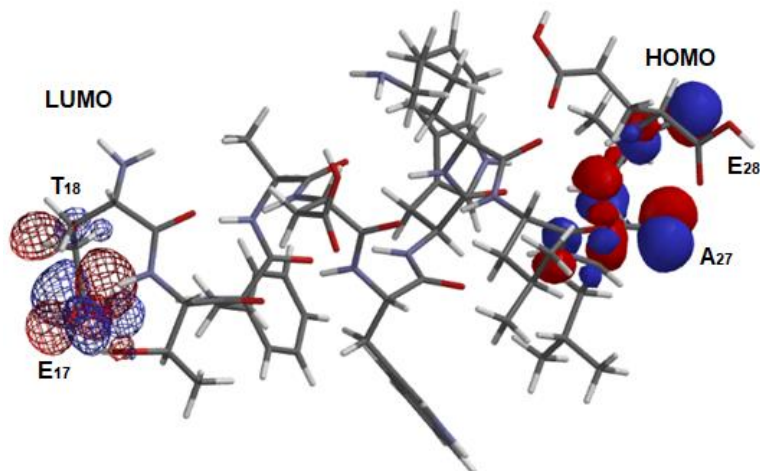


Figura 18. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del péptido Pep-A, a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.

En la Figura 19 se pueden observar las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del Pep-B. Los orbitales moleculares frontera HOMO se localizan en los aminoácidos E28 y A27, lo que sugiere sitios susceptibles a ataques electrofílicos, lo cual, coincide con los resultados de las cargas atómicas. Por otra parte, podemos ver como los orbitales moleculares desocupados de menor energía LUMO se encuentran localizados en el aminoácido L17, T18 y F20, lo que sugiere que son sitios susceptibles a ataques nucleofílicos.

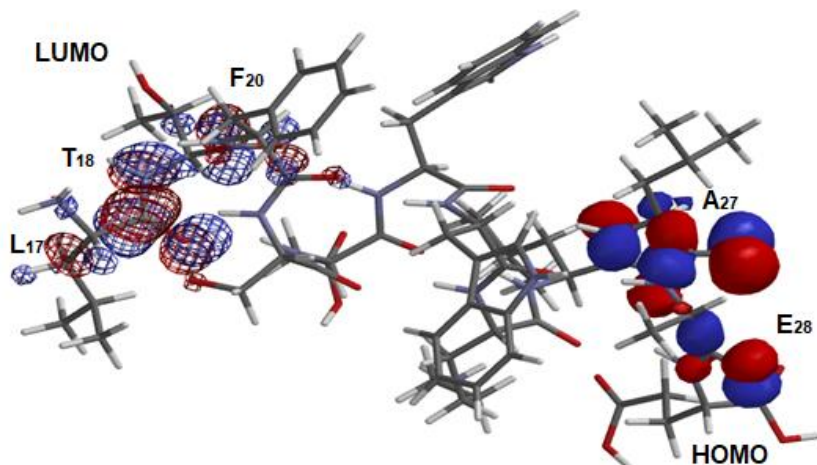


Figura 19. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del péptido Pep-B a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.



En la Figura 20 se pueden observar las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del Pep-C. Los orbitales moleculares frontera HOMO se localizan en los aminoácidos L26 y V27, lo que sugiere sitios susceptibles a ataques electrofílicos, lo cual, coincide con los resultados de las cargas atómicas. Por otra parte, podemos ver como los orbitales moleculares desocupados de menor energía LUMO se encuentran localizados en el aminoácido E17, lo que sugiere que es un sitio susceptible a ataques nucleofílicos.

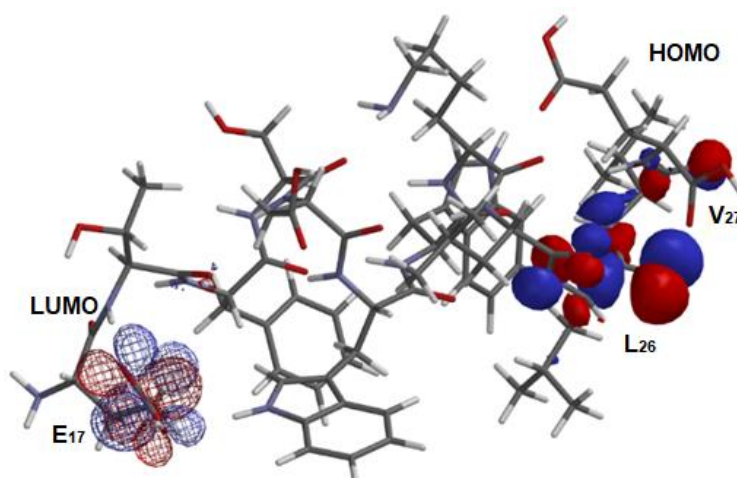


Figura 20. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del Pep-C, a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.

En la Figura 21, se observan las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del Pep-D. Los orbitales moleculares frontera HOMO se localizan en la cadena principal de los aminoácidos L26, P27 y E28, lo que sugiere sitios susceptibles a ataques electrofílicos, lo cual, coincide con los resultados de las cargas atómicas. Por otra parte, podemos ver como los orbitales moleculares desocupados de menor energía LUMO se encuentran localizados en las cadenas

de los aminoácidos E17 y T18, lo que sugiere que son sitios susceptibles a ataques nucleofílicos.

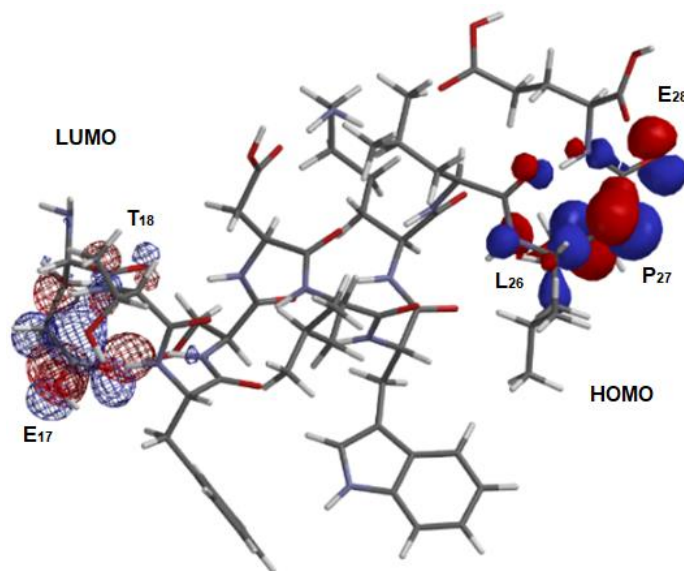


Figura 21. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del Pep-D a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.

En la Figura 22 se pueden observar las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del Pep-E. Los orbitales moleculares frontera HOMO se localizan en la cadena lateral del aminoácido W23, lo que sugiere sitios susceptibles a ataques electrofílicos. Por otra parte, podemos ver como los orbitales moleculares desocupados de menor energía LUMO se encuentra localizado en el aminoácido E17, lo que sugiere que es un sitio susceptible a ataques nucleofílicos.

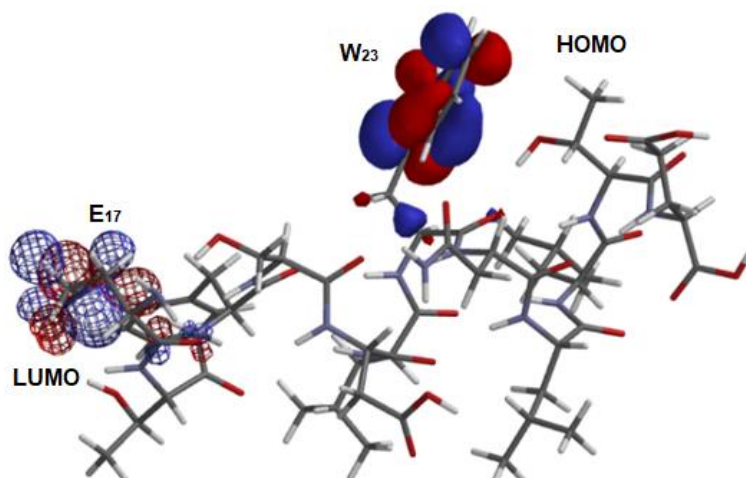


Figura 22. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO del Pep-E, a nivel B3LYP/6-31G (d, p) en fase gas.

En general, se puede observar que los péptidos que no poseen actividad tienen localizado el orbital molecular HOMO en el aminoácido W23, y los péptidos con los mejores valores de  $IC_{50}$ , como el péptido Pep-A y el Pep-B, tienen sus orbitales HOMO en los últimos aminoácidos A27 y E28. También, se puede observar que los péptidos Pep-C y Pep-D, tienen localizados los orbitales moleculares HOMO en los últimos aminoácidos, los cuales son, L26 y V27 para Pep-C, y L26 y P28 para Pep-D. Es importante destacar que el Pep-E, el cual no presenta actividad, posee un triptófano en su estructura, mientras que los péptidos con mejores valores de  $IC_{50}$  Pep-A, Pep-B y Pep-C tienen dos triptófanos en su lugar.

## 9 RESUMEN DE RESULTADOS

- Los péptidos con mejor valor de  $IC_{50}$ , mostraron los valores de la energía total más bajos, lo cual nos indican que son más estables.
- Los péptidos con mejor  $IC_{50}$  Pep-A y Pep-B mantuvieron una estructura más cerrada debido a la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares.
- El Pep-A y Pep-B están localizados en las zonas permitidas del diagrama de Ramachandran, especialmente en las regiones que corresponden a las hélices  $\alpha$ . Todos los aminoácidos que lo conforman se localizan cerca de la misma región de la gráfica.
- La mayoría de los aminoácidos del péptido Pep-E se encuentran dentro de las regiones permitidas, que corresponden a las hélices  $\alpha$ . En comparación con los péptidos que muestran actividad, los aminoácidos de este péptido se encuentran más cercanos al cuadrante IV.
- El análisis cualitativo realizado mediante los mapas de Ramachandran, mostró que los péptidos con mejor valor de  $IC_{50}$  tienen una estructura más cerrada. Mientras más grande es su valor de  $IC_{50}$ , la estructura es más extendida, lo cual concuerda con lo mostrado en las geometrías.
- Se confirmó que si en el péptido se encuentra una prolina hay menos probabilidad de formación de puentes de hidrógeno.
- Los péptidos con mayor número de aminoácidos con características hidrofóbicas y con puentes de hidrogeno con una separación de tres o cuatro

aminoácidos, poseen una mayor estabilidad, y por lo tanto, una estructura más cerrada permitiendo la formación a una hélice alfa.

- Los Péptidos Pep-A, Pep-B y Pep-C que poseen los mejores valores de  $IC_{50}$ , valores bajos de índice de electrofilia y valores altos de dureza química, tiene mayor efecto citotóxico.
- El péptido que no posee actividad, Pep-E, tiene localizado el orbital molecular frontera HOMO en el aminoácido central W23, mientras que los péptidos con mejor actividad, péptido Pep-A y Pep-B, tienen localizados sus orbitales moleculares frontera HOMO en los aminoácidos extremos, respectivamente.

## 10 CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos se pudo observar que:

1. La posición y tipo de aminoácido modifica la estructura geométrica y electrónica de los péptidos.
2. La formación de puentes de hidrógeno de los péptidos analizados, modifican la estructura electrónica.
3. Los péptidos que tienen en su estructura aminoácidos con características hidrofóbicas mejoran el efecto citotóxico, lo que les confiere estructuras más estables y menos extendidas.
4. Los péptidos con mejor efecto citotóxico poseen los valores más altos de dureza química ( $\eta$ ) y más bajos de índice de electrofilia, por lo que pueden ser consideradas como moléculas poco ácidas y más estables.

Por lo anterior, se concluye que se cumplieron los objetivos del proyecto satisfactoriamente, debido a que el estudio de la caracterización de la estructura electrónica, estabilidad y propiedades fisicoquímicas, permitió relacionar los resultados teóricos con su efecto citotóxico experimental en células de cáncer de mama.

## 11 PERPECTIVAS

- A partir de las conclusiones del presente estudio, se tiene como propósito realizar el diseño de una nueva familia de péptidos sintéticos con sitios de interacción específicos.
- Caracterizar la estructura electrónica de las estructuras diseñadas y determinar sus propiedades fisicoquímicas y de reactividad química.
- Sintetizar las estructuras diseñadas y realizar un estudio de toxicidad *in vitro* en células sanas.
- Evaluar su actividad biológica para complementar este trabajo de tesis, lo que nos permitiría validar el modelo teórico obtenido.

## 12 GLOSARIO

- $\Phi$  (fi): Ángulo de giro alrededor del enlace entre el átomo de nitrógeno y el carbono  $\alpha$  y el carbonilo.
- $\Psi$  (psi): Ángulo de giro en el enlace entre el carbono  $\alpha$  y el carbonilo.
- *Ab initio*: En español significa primeros principios.
- ER-positivo: Cáncer de seno que tiene receptores de estrógeno.
- HER2/neu o HER2: Proteína que promueve el crecimiento en el exterior de todas las células mamarias.
- HOMO: Orbital molecular de mayor energía ocupado.
- Levógiro: Desvía la luz polarizada hacia la izquierda.
- LUMO: Energía del orbital molecular más abajo desocupado. Es un lugar donde puede ocurrir un ataque nucleofílico.
- Mutación: Alteración en la estructura del ADN involucrando el cambio de una o más bases en la secuencia de nucleótidos. conllevando la alteración de uno o más codones.
- Oncogén: Son genes mutados y cuya función normal es estimular la proliferación celular.
- PR-positivo: Cáncer de seno que tiene receptores de progesterona.
- Protoncogénés: Son los genes que controlan los procesos celulares de proliferación y diferenciación. Tienen la capacidad potencial de convertirse en oncogenes después de su activación por transducción debida a retrovirus. reordenamientos de ADN o mutaciones puntuales.



- Promotor: Región de DNA que controla la iniciación de la transcripción de una determinada porción del DNA a RNA.

## 13 REFERENCIAS

1. OMS: Organización Mundial de la salud [Internet]. Ginebra: Centro de Prensa de la OMS. Nota descriptiva N° 297 [actualizado SEP 2018; citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. NIH: Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Bethesda: [actualizado 09 Feb 2015; citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
3. American Cancer Society [Internet]. Atlanta: Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. [Actualizado 29 ENE 2016; citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>
4. Martínez-Tlahuel JL, Arce C, Lara FU. Cáncer de mama en el hombre. *Cancerología*. 2006;1: 201-210
5. Tena SME, Herrera SD, Hernández LJ, Huicocha MJC, Rodríguez A. Síndrome de Li Fraumeni. Cáncer familiar. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Acta ortopédica Mexicana*. 2007; 21(2): 99-104.
6. Fang Y, Jin R, Gao Y, Gao J, Wang J. Design of p53-derived peptides with cytotoxicity on breast cancer. *Springer-Verlag Wien*. 2014; 46(8): 2015-2024.
7. López M, Anzola M, Cuevas-Salazar N, Aguirre JM, Martínez de pancorbo M. p53. Un gen supresor tumoral. *Gaceta Médica*. Bilbao. 2001; 98(1):21-27.

8. Merkel O, Taylor N, Prutsch N, Staber PB, Moriggl R, Turner SD, et al. When the guardian sleeps: Reactivation of the p53 pathway in cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2017; 773: 1-13.
9. Nguyen D, Liao W, Zeng SX, Lu H. Reviving the guardian of the genome: Small molecule activators of p53. *Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2017; 111(20):4362-4369.
10. Chéne P. Inhibition of the p53-MDM2 Interaction: Targeting a Protein-Protein interface. *Molecular Cancer Research*. 2004; 2(1): 20-28.
11. Barrientos-Salcedo C, Arenas-Aranda D, Salamanca-Gómez F, Ortiz-Muñiz R, Soriano-Correa C. Electronic Structure and Physicochemical Properties Characterization of the Amino Acids 12-26 of TP53: A Theoretical Study. *Journal of Physical Chemistry A*. 2007; 111 (20): 4362-4369.
12. Yurkanis BP. *Química Orgánica*. 5ª ed. México: Pearson Educación; 2008.
13. Carey AF. *Química Orgánica*. 6ª ed. México: McGraw-Hill; 2006.
14. Voet D, Voet JG. *Bioquímica*. 3ª ed. Buenos Aires: Medica panamericana; 2006
15. Müller-Esterl W. *Bioquímica: fundamentos para medicina y ciencias de la vida*. México: Reverté; 2008.
16. McKee T, McKee JR. *Bioquímica. La base molecular de la vida*. 3ª Ed. Madrid: McGraw-Hill; 2003.
17. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Bioquímica*. 6ª Ed. Barcelona-España: Editorial Reverté; 2007.
18. Guízar-Vázquez JJ. *Genética Clínica: Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. 3ª ed. México: El Manual Moderno; 2001.

19. Nussbaum RL, McInnes RR, Williard HF. Thompson & Thompson. Genética Médica. 7a ed. España: Elsevier; 2008.
20. Solari AJ. Genética Humana: Fundamentos y aplicaciones en Medicina. 4a ed. Buenos Aires: Médica panamericana; 2011.
21. OPS: Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington D. C.. Estados Unidos. [Actualizado 02 FEB 2018; citado 02 NOV 2019]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5041&Itemid=3639&lang=es&Itemid=3639](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041&Itemid=3639&lang=es&Itemid=3639)
22. NIH: Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Bethesda: [citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno>
23. Apostolou P, Fostira F. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. BioMed Research International. 2013; 2013:1-11
24. OMS: Organización Mundial de la salud [Internet]. Ginebra: Centro de Prensa de la OMS. [Citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
25. American Cancer Society [Internet]. Atlanta: Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer. [Actualizado 18 SEP 2019; citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-tan-comun-es-el-cancer-de-seno.html>
26. Gobierno de México [Internet]. México: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; 2017 [citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/issste/articulos/dia-mundial-de-la-lucha-contra-el-cancer-de-mama-131191?idiom=es>

27. INEGI: Instituto Nacional de estadística y geografía [Internet]. Aguascalientes [Actualizado 17 OCT 2016; citado 09 NOV 2019]. Disponible en: <http://www.gobiernosmexico.com.mx/gobierno-federal/inegi-estadisticas-sobre-el-cancer-de-mama/>
28. Gobierno de México [Internet]. México: Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2016 [citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/248801/CancerdeLaMujer.pdf>
29. Gobierno de México [Internet]. México: Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2016 [citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Ccnegsr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>
30. Gobierno de México [Internet]. México: INFOCÁNCER; 2019 [citado 09 NOV 2019]. Disponible en: <https://www.infocancer.org.mx/?c=cancer-cifras&a=estadisticas-2018>
31. GLOBOCAN [Internet]. Francia: IARC; 2019 [Citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
32. Breastcancer.org [Internet]. Ardmore. PA 19003. EE. UU. [Actualizado 30 Ago 2017; citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <http://www.breastcancer.org/es/tratamiento>
33. ASCO: American Society of clinical oncology [Internet]. Alexandria. Virginia. Estados Unidos: Junta Editorial de Cancer.net. 1964. [Actualizado ABR 2017; citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/opciones-de-tratamiento>

34. AECC: Asociación española contra el cáncer [Internet]. España. [Citado 02 NOV 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama>
35. Rodríguez FL, Hernández BE, Reyes EJA. El ciclo celular: características, regulación e importancia en el cáncer. *Biotecnología Aplicada*. 2004; 21(2):60-69.
36. Lagunas M del C, Valle MA, Soto CI. Ciclo celular: Mecanismos de regulación. *Vertientes revista especializada en ciencias de la Salud*. 2014; 17(2): 98-107.
37. Hernández MM, Ríos HMA. Oncogenes y cáncer. *Revista Cubana de Oncología* 1999; 15(2): 131-139
38. Rangel-López A, Piña-Sánchez P, Salcedo M. Variaciones genéticas del gen supresor de tumores TP53: relevancia y estrategias de análisis. *Revista de investigación clínica*. 2006; 58(3): 254-264.
39. Toledo F, Wahl MG. MDM2 and MDM4: p53 regulators as targets in anticancer therapy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007; 39: 1476-1482.
40. Patel S, Player RM. Small-molecule inhibitors of the p53-HDM2 interaction for the treatment of cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2008; 17(12):1865-1882
41. Chen J, Marechal V, Levine AJ. Mapping of the p53 and mdm-2 Interaction Domains. *Molecular and cellular biology*. 1993; 13(7): 4107-4114.
42. Oliner DJ, Pietsenpol JA, Thiagalingam S, Gyuris J, Kinzler KW, Vogelstein B. Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumour suppressor p53. *Nature Publishing Group*. 1993; 362(6423):857-860

43. Lin J, Chen J, Elenbaas B, Levine AJ. Several hydrophobic amino acids in the p53 amino-terminal domain are required for transcriptional activation, binding to mdm-2 and the adenovirus 5 E1B 55-kD protein. *Genes & development* 1994;8(10): 1235-1246
44. Soussi T, May P. Structural Aspects of the p53 Protein in Relation to gene Evolution: A Second Look. *J. Mol. Biol.* 1996; 260(5): 623-637.
45. Millard M, Pathania D, Grande F, Xu S, Neamati N. Small-Molecule Inhibitors of p53-MDM2 Interaction: the 2006-2010- Update. 2011; 17(6): 536-559
46. Popowicz GM, Dömling A, Holak TA. The Structure-Based Design of Mdm2/Mdmx-p53 Inhibitors Gets Serious. *Angew Chemie.* 2011; 50(12): 2680-2688.
47. Mó O, Yáñez M. La química computacional en la nueva frontera. *ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura* 2011; 143-155.
48. Fabián ES. Cálculos Computacionales de Estructuras Moleculares. 2019;150. Disponible en: <https://web.ua.es/cuantica/docencia/pdf/CCEM.pdf>
49. Cjuno HAJ, Arroyo CJ. La química teórica y la química cuántica computacional. *CSI boletín* 48.16-19
50. Levine IN. *Química Cuántica*. 5ed. España:Prentice Hall;2001
51. Ramachandran KI, Deepa G, Namboori K. *Computational chemistry and Molecular modeling. Principles and applications*. Berlin: Springer; 2008.
52. Suárez D. Objetivos y características de la química computacional y su aplicación al estudio de los materiales de carbono. *Boletín del Grupo español del carbón*. 2012; (25): 23-28.

53. Foresman JB, Frisch A. Exploring chemistry with electronic structure methods. 2a ed. Pittsburgh: Gaussian. Inc; 1996.
54. Lewars E. Computational chemistry. Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. New York: Kluwer Academic Publishers; 2004.
55. Sainz-Díaz CI, Francisco-Marquez M, Soriano-Correa C. Polymorphism, Intermolecular Interactions, and Spectroscopic Properties in Crystal Structures of Sulfonamides: Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018; 107(1):273-285.
56. Soriano-Correa C, Barrientos.Salcedo C, Francisco-Márquez M, Sainz.Diaz C.I. Computational study of substituent effects on the acidity, toxicity and chemical reactivity of bacteriostatic sulfonamides: Journal of Molecular Graphics and Modelling. 2018. 81: 116-124.
57. Beltrán J, Andrés J. Química teórica y computacional. 4a ed. Castelló de la plana: Publicaciones de Universitat Jaume I; 2000.
58. Parr R, Yang W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. Unite State: Oxford University Press, Inc; 1989.
59. Parr R, Szentpály L, Liu S. Electrophilicity Index. J. Am. Chem.Soc.1999; 121: 1922-1924.
60. Suzuki T, Miyazaki H. 2001. El viaje de Chihiro. Japón: Studio Ghibli



## 14 ANEXOS

## ANEXO I

## Puentes de hidrógeno a nivel B3LYP/6-31G (d. p)

Puentes de hidrógeno			
Péptido	Enlace (átomos)	Enlace (aminoácidos)	Longitud Å
<i>Pep-A</i>	O <sub>11</sub> - H <sub>25</sub>	E <sub>17</sub> -T <sub>18</sub>	2.057
	O <sub>27</sub> - H <sub>71</sub>	T <sub>18</sub> -W <sub>22</sub>	2.067
	O <sub>57</sub> - H <sub>119</sub>	A <sub>20</sub> -K <sub>24</sub>	2.063
	O <sub>69</sub> - H <sub>140</sub>	D <sub>21</sub> -L <sub>25</sub>	2.092
	O <sub>138</sub> - H <sub>188</sub>	K <sub>24</sub> -E <sub>28</sub>	2.095
<i>Pep-B</i>	O <sub>17</sub> - H <sub>60</sub>	L <sub>17</sub> -S <sub>20</sub>	1.920
	O <sub>31</sub> - H <sub>76</sub>	T <sub>18</sub> -W <sub>22</sub>	2.067
	O <sub>62</sub> - H <sub>124</sub>	S <sub>20</sub> -K <sub>24</sub>	2.075
	O <sub>74</sub> - H <sub>145</sub>	D <sub>21</sub> -L <sub>25</sub>	2.077
	O <sub>122</sub> - H <sub>183</sub>	W <sub>23</sub> -A <sub>27</sub>	2.028
<i>Pep-C</i>	O <sub>10</sub> - H <sub>14</sub>	E <sub>17</sub> -T <sub>18</sub>	2.004
	O <sub>46</sub> - H <sub>94</sub>	F <sub>19</sub> -W <sub>23</sub>	2.087
<i>Pep-D</i>	O <sub>10</sub> - H <sub>49</sub>	E <sub>17</sub> -S <sub>20</sub>	2.062
	O <sub>13</sub> - H <sub>60</sub>	E <sub>17</sub> -D <sub>21</sub>	2.088
<i>Pep-E</i>	N <sub>1</sub> - H <sub>57</sub>	E <sub>17</sub> -S <sub>20</sub>	1.807
	O <sub>14</sub> - H <sub>50</sub>	E <sub>17</sub> -S <sub>20</sub>	2.030
	O <sub>128</sub> - H <sub>182</sub>	N <sub>24</sub> -E <sub>28</sub>	2.062
	O <sub>114</sub> - H <sub>178</sub>	W <sub>23</sub> -T <sub>27</sub>	1.883

## ANEXO II

### Cargas atómicas del Pep-A con efecto citotóxico a nivel B3LYP/6-31+G (d, p).

Péptido 10	E17	T18	F19	A20	D21	W22	W23	K24	L25	L26	A27	E28
<b>Aminoácido</b>	0.105	-0.085	0.074	0,024	-0,041	0,031	0,008	-0,001	0,050	-0,104	0,008	-0,068
<b>Cadena lateral</b>	0.020	0.045	-0,078	-0,020	-0,106	0,084	0,064	-0,014	0,050	0,101	-0,049	-0,038
<b>Cadena Principal</b>	0.085	-0.130	0,153	0,044	0,065	-0,052	-0,056	0,013	0,000	-0,205	0,057	-0,030
<b>C<math>\alpha</math></b>	C <sub>12</sub> 0.750	C <sub>16</sub> 0.409	C <sub>30</sub> 0.442	C <sub>50</sub> 0.288	C <sub>60</sub> 0.310	C <sub>72</sub> 0.272	C <sub>96</sub> 0.232	C <sub>120</sub> 0.275	C <sub>141</sub> -0.073	C <sub>160</sub> -0.086	C <sub>179</sub> 0.282	C <sub>189</sub> 0.350
	C <sub>9</sub> 0.814	N <sub>14</sub> -0.851	N <sub>28</sub> -0.708	N <sub>48</sub> -0.659	N <sub>58</sub> -0.784	N <sub>70</sub> -0.617	N <sub>94</sub> -0.687	N <sub>118</sub> -0.661	N <sub>139</sub> -0.552	N <sub>158</sub> -0.616	N <sub>177</sub> -0.562	N <sub>187</sub> -0.568
	O <sub>10</sub> -0.672	O <sub>24</sub> -0.808	C <sub>46</sub> 0.759	C <sub>56</sub> 0.745	C <sub>65</sub> 0.920	N <sub>80</sub> -0.523	N <sub>104</sub> -0.502	C <sub>131</sub> 0.676	C <sub>156</sub> 0.838	C <sub>165</sub> 0.763	C <sub>185</sub> 0.739	C <sub>197</sub> 0.847
	O <sub>11</sub> -0.659	C <sub>26</sub> 0.608	O <sub>47</sub> -0.759	O <sub>57</sub> -0.732	O <sub>66</sub> -0.688	C <sub>92</sub> -0.702	C <sub>116</sub> 0.760	N <sub>134</sub> -1.308	N <sub>157</sub> -0.730	C <sub>175</sub> 0.760	C <sub>186</sub> -0.795	O <sub>198</sub> -0.690
	O <sub>13</sub> -0.701	O <sub>27</sub> -0.722			O <sub>67</sub> -0.689	O <sub>93</sub> -0.750	O <sub>117</sub> -0.791	C <sub>137</sub> 0.666	O <sub>176</sub> -0.765			O <sub>199</sub> -0.664
	N <sub>20</sub> -1.069				C <sub>68</sub> 0.638		O <sub>138</sub> -0.645					O <sub>200</sub> -0.675
					O <sub>69</sub> -0.672							C <sub>204</sub> 0.790
												O <sub>205</sub> -0.715
												H <sub>206</sub> 0.507

### Cargas atómicas del Pep-B con efecto citotóxico a nivel B3LYP/6-31+G (d, p).

Pep-B	L17	T18	F19	S20	D21	W22	W23	K24	L25	L26	A27	E28
<b>Aminoácido</b>	-0.016	0.181	-0.093	0.023	0.002	0.023	0.026	0.032	-0.055	-0.089	0.027	-0.063
<b>Cadena lateral</b>	-0,034	0,140	-0,105	0,028	-0,100	0,056	0,043	0,019	0,058	0,037	-0,032	-0,037
<b>Cadena Principal</b>	0,018	0,041	0,012	-0,004	0,102	-0,033	-0,016	0,012	-0,113	-0,125	0,059	-0,025
<b>C<math>\alpha</math></b>	C <sub>1</sub> 0.426	C <sub>20</sub> -0.359	C <sub>34</sub> 0.583	C <sub>54</sub> 0.137	C <sub>65</sub> 0.252	C <sub>77</sub> 0.344	C <sub>101</sub> 0.318	C <sub>125</sub> 0.386	C <sub>146</sub> 0.050	C <sub>165</sub> 0.143	C <sub>184</sub> 0.305	C <sub>194</sub> 0.390
	O <sub>22</sub> 0.598	C <sub>22</sub> 0.543	N <sub>32</sub> -0.850	O <sub>59</sub> -0.641	C <sub>70</sub> 0.926	N <sub>75</sub> -0.690	N <sub>99</sub> -0.726	N <sub>123</sub> -0.716	N <sub>144</sub> -0.646	N <sub>163</sub> -0.715	N <sub>182</sub> -0.549	N <sub>192</sub> -0.704
	N <sub>207</sub> -1.048	O <sub>28</sub> -0.820	C <sub>50</sub> 0.525	C <sub>61</sub> 0.671	O <sub>71</sub> -0.685	C <sub>97</sub> 0.737	C <sub>121</sub> -0.774	C <sub>136</sub> 0.787	C <sub>151</sub> 0.555	C <sub>180</sub> 0.691	C <sub>190</sub> 0.746	C <sub>202</sub> 0.907
		C <sub>30</sub> 0.937	O <sub>51</sub> -0.705	O <sub>62</sub> -0.700	O <sub>72</sub> -0.692	O <sub>98</sub> -0.790	O <sub>122</sub> -0.788	N <sub>139</sub> -1.329	C <sub>161</sub> 0.898	O <sub>181</sub> -0.759	O <sub>191</sub> -0.788	O <sub>203</sub> -0.693
		O <sub>31</sub> -0.758			C <sub>73</sub> 0.642			C <sub>142</sub> 0.717	O <sub>162</sub> -0.803			O <sub>204</sub> -0.720
					O <sub>74</sub> -0.635			O <sub>143</sub> -0.713				C <sub>205</sub> 0.828
												O <sub>206</sub> -0.687
												H <sub>211</sub> 0.510
												O <sub>212</sub> -0.719
												H <sub>213</sub> 0.508

Cargas atómicas del Pep-C con efecto citotóxico a nivel B3LYP/6-31+G (d, p).

Péptido C	E17	T18	F19	S20	D21	W22	W23	K24	L25	L26	V27	E28
<b>Aminoácido</b>	0.122	-0.063	-0.103	0.147	0.043	-0.053	-0.003	0.052	0.010	-0.089	0.040	-0.102
<b>Cadena lateral</b>	0.097	0.066	-0.122	0.055	-0.082	0.047	0.107	0.170	-0.009	0.038	0.103	-0.072
<b>Cadena Principal</b>	0.025	-0.130	0.019	0.092	0.125	-0.101	-0.110	-0.118	0.019	-0.127	-0.064	-0.030
<b>C<math>\alpha</math></b>	C <sub>1</sub> 0.108	C <sub>15</sub> 0.070	C <sub>29</sub> 0.716	C <sub>49</sub> -0.064	C <sub>60</sub> 0.203	C <sub>71</sub> 0.353	C <sub>95</sub> 0.297	C <sub>119</sub> -0.095	C <sub>140</sub> -0.041	C <sub>159</sub> -0.010	C <sub>178</sub> -0.060	C <sub>194</sub> 0.494
	C <sub>9</sub> 0.852	N <sub>13</sub> -0.757	N <sub>27</sub> -0.940	O <sub>54</sub> -0.773	N <sub>58</sub> -0.714	N <sub>69</sub> -0.768	N <sub>93</sub> -0.563	N <sub>133</sub> -0.976	C <sub>145</sub> 0.842	N <sub>157</sub> -0.540	C <sub>190</sub> 0.800	N <sub>192</sub> -0.644
	O <sub>10</sub> -0.697	O <sub>23</sub> -0.808	C <sub>45</sub> 0.522	C <sub>56</sub> 0.896	C <sub>65</sub> 0.922	N <sub>79</sub> -0.630	C <sub>115</sub> 0.599	C <sub>136</sub> 0.624	C <sub>155</sub> 0.818	C <sub>164</sub> 0.736	O <sub>191</sub> -0.796	C <sub>202</sub> 0.809
	C <sub>11</sub> 0.890	C <sub>25</sub> 0.823	O <sub>46</sub> -0.692	O <sub>57</sub> -0.743	O <sub>66</sub> -0.713	C <sub>91</sub> 0.586	O <sub>116</sub> -0.696	O <sub>137</sub> -0.627	O <sub>156</sub> -0.763	C <sub>174</sub> -0.737		O <sub>203</sub> -0.625
	O <sub>12</sub> -0.738	O <sub>26</sub> -0.754			C <sub>67</sub> 0.747	C <sub>92</sub> -0.674				O <sub>175</sub> -0.766		C <sub>204</sub> 0.748
	N <sub>206</sub> -1.172				O <sub>68</sub> -0.682							O <sub>205</sub> -0.657
					O <sub>211</sub> -0.721							O <sub>213</sub> -0.707
					H <sub>212</sub> 0.503							H <sub>214</sub> 0.504
												O <sub>215</sub> -0.716
												H <sub>216</sub> 0.509

Cargas atómicas del Pep-D con efecto citotóxico a nivel B3LYP/6-31+G (d, p).

Pep-D	E17	T18	F19	S20	D21	L22	W23	K24	L25	L26	P27	E28
<b>Aminoácido</b>	0.240	-0.098	-0.037	-0.072	-0.033	0.124	-0.151	-0.024	0.023	-0.195	0.126	0.097
<b>Cadena lateral</b>	0.102	0.104	-0.093	0.085	-0.049	0.045	-0.009	0.009	0.025	-0.014	0.221	0.136
<b>Cadena principal</b>	0.138	-0.202	0.056	-0.157	0.015	0.079	-0.142	-0.033	-0.002	-0.181	-0.095	-0.039
<b>C<math>\alpha</math></b>	C <sub>1</sub> 0.201	C <sub>16</sub> 0.058	C <sub>30</sub> 0.421	C <sub>50</sub> -0.124	C <sub>61</sub> 0.185	C <sub>73</sub> -0.034	C <sub>92</sub> 0.517	C <sub>116</sub> 0.124	C <sub>137</sub> 0.015	C <sub>156</sub> 0.246	C <sub>183</sub> 0.032	C <sub>189</sub> 0.218
	C <sub>9</sub> 0.770	N <sub>14</sub> -0.661	N <sub>28</sub> -0.574	C <sub>52</sub> 0.508	C <sub>66</sub> 0.888	N <sub>71</sub> -0.534	N <sub>90</sub> -0.991	N <sub>130</sub> -1.197	C <sub>142</sub> 0.567	N <sub>154</sub> -0.697	C <sub>185</sub> 0.755	N <sub>187</sub> -0.539
	O <sub>10</sub> -0.591	O <sub>24</sub> -0.754	C <sub>46</sub> 0.659	O <sub>55</sub> -0.821	O <sub>67</sub> -0.696	C <sub>78</sub> 0.686	H <sub>91</sub> 0.550	C <sub>133</sub> 0.757	C <sub>152</sub> 0.849	C <sub>161</sub> 0.682	C <sub>186</sub> -0.778	C <sub>197</sub> 0.877
	O <sub>11</sub> -0.699	C <sub>26</sub> 0.669	O <sub>47</sub> -0.808	C <sub>57</sub> 0.639	O <sub>68</sub> -0.745	C <sub>88</sub> 0.979	N <sub>100</sub> -0.630	O <sub>134</sub> -0.798	O <sub>153</sub> -0.761	C <sub>171</sub> 0.550		O <sub>198</sub> -0.744
	C <sub>12</sub> 0.808	O <sub>27</sub> -0.743		O <sub>58</sub> -0.692	C <sub>69</sub> 0.645	O <sub>89</sub> -0.799	C <sub>112</sub> 0.512			O <sub>172</sub> -0.749		O <sub>199</sub> -0.520
	O <sub>13</sub> -0.636				O <sub>70</sub> -0.658		O <sub>113</sub> -0.711					C <sub>200</sub> 0.776
	N <sub>202</sub> -1.158				H <sub>206</sub> 0.515							O <sub>201</sub> -0.661
	H <sub>205</sub> 0.543											H <sub>207</sub> 0.535
												O <sub>208</sub> -0.702
												H <sub>209</sub> 0.505

Cargas atómicas del Pep-E con efecto citotóxico a nivel B3LYP/6-31+G (d, p).

Pep-E	E17	T18	F19	S20	D21	L22	W23	N24	L25	L26	T27	E28
<b>Aminoácido</b>	0.251	-0.074	0.041	-0.204	0.037	0.122	-0,085	0,067	0,007	-0,019	-0,065	-0,078
<b>Cadena lateral</b>	0.078	0.142	-0.082	-0.059	-0.106	0.099	0.012	-0,035	0,052	0,094	0,134	0,031
<b>Cadena principal</b>	0.173	-0.216	0.123	-0.145	0.143	0.023	-0,097	0,102	-0,045	-0,113	-0,200	-0,108
<b>C<math>\alpha</math></b>	C <sub>2</sub> 0.282	C <sub>17</sub> -0.019	C <sub>31</sub> 0.379	C <sub>51</sub> 0.172	C <sub>62</sub> 0.372	C <sub>74</sub> -0.214	C <sub>93</sub> 0.416	C <sub>117</sub> 0.259	C <sub>131</sub> -0.011	C <sub>150</sub> -0.060	C <sub>169</sub> -0.077	C <sub>183</sub> 0.242
	N <sub>1</sub> -0.721	N <sub>15</sub> -0.521	N <sub>29</sub> -0.558	N <sub>49</sub> -0.522	N <sub>60</sub> -0.605	C <sub>79</sub> 0.569	N <sub>91</sub> -0.891	C <sub>122</sub> 1.005	C <sub>136</sub> 0.658	N <sub>148</sub> -0.558	C <sub>171</sub> 0.723	N <sub>181</sub> -0.574
	C <sub>10</sub> 0.870	C <sub>19</sub> 0.574	C <sub>47</sub> 0.597	C <sub>53</sub> 0.512	C <sub>67</sub> 0.918	C <sub>89</sub> 1.002	C <sub>113</sub> 0.626	O <sub>123</sub> -0.768	C <sub>146</sub> 0.816	C <sub>165</sub> 0.762	C <sub>173</sub> -0.527	C <sub>191</sub> 0.874
	O <sub>11</sub> -0.756	O <sub>25</sub> -0.869	O <sub>48</sub> -0.663	O <sub>56</sub> -0.850	O <sub>68</sub> -0.715	C <sub>90</sub> -0.818	O <sub>114</sub> -0.701	N <sub>124</sub> -1.049	O <sub>147</sub> -0.785	O <sub>166</sub> -0.754	O <sub>177</sub> -0.804	O <sub>192</sub> -0.693
	O <sub>12</sub> -0.665	H <sub>26</sub> 0.506		C <sub>58</sub> 0.538	O <sub>69</sub> -0.713			C <sub>127</sub> 0.587			C <sub>179</sub> 0.776	O <sub>193</sub> -0.684
	C <sub>13</sub> 0.584	C <sub>27</sub> 0.671		O <sub>59</sub> -0.669	C <sub>70</sub> 0.537			O <sub>128</sub> -0.631			O <sub>180</sub> -0.765	C <sub>194</sub> 0.724
	O <sub>14</sub> -0.584	O <sub>28</sub> -0.748			O <sub>71</sub> -0.610							O <sub>195</sub> -0.609
					H <sub>199</sub> 0.506							O <sub>201</sub> -0.662