



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE CIENCIAS

CARACTERIZACIÓN DE AMINOÁCIDOS MEDIANTE EL  
CÁLCULO COMPUTACIONAL DE ÍNDICES DE  
QUIRALIDAD.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

FÍSICO

PRESENTA:

CARLOS JOSAFAT CORDERO SILIS

TUTOR:

DR. IGNACIO LUIS GARZÓN SOSA

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2021





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## 1. Datos del Alumno

Cordero

Silis

Carlos Josafat

7772342235

josafat.silis@ciencias.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

308633720

## 2. Datos del Tutor

Dr.

Ignacio Luis

Garzón

Sosa

garzon@fisica.unam.mx

## 3. Datos del Sinodal 1

Dra.

Bertha

Molina

Brito

## 4. Datos del Sinodal 2

Dr.

Lauro Oliver

Paz

Borbón

## 5. Datos del Sinodal 3

Dra.

Penélope

Rodríguez

Zamora

## 6.- Datos del Sinodal 4

Dr.

José Eduardo

Barrios

Vargas

## 7. Datos del Trabajo Escrito

Caracterización de Aminoácidos Mediante el Cálculo  
Computacional de Índices de Quiralidad.

108 pp.

2021

# Dedicatoria

A mi familia:

Juan Carlos, mi padre. Ejemplo de fuerza inagotable, quien con su trabajo incansable ha construido una vida digna para su familia. Gracias a ti es que hemos podido crecer con la posibilidad de forjar nuestro camino. Con tu apoyo y palabras hemos podido construir las bases de nuestro futuro. Cada día un paso nuevo, juntos.

Gabriela Margarita, mi madre. Bastión de fe. Es por tu ejemplo que hemos crecido para convertirnos en personas de bien. Por el tiempo y la atención, no solo en nuestro bienestar físico, sino en nuestro crecimiento espiritual. Gracias a ti es que vivo cada día a resguardo en mi hogar, sin importar la distancia. Cada día una plegaria, juntos.

Cédric Alexander, mi hermano. Es por tu confianza en mí, no solo como hermano y persona, sino como hombre de ciencia que este trabajo es posible. Es tu espíritu, tu dedicación y tu entrega al trabajo, la que cada día me inspiran. Gracias a tu ejemplo pude reencontrar mi fuerza. Cada día una respuesta, juntos.

Lila Margarita, León, mi hermana. Es por tu espíritu de vocación, tu curiosidad y pasión que puedo vislumbrar otros mundos, todo desde el marco de tu puerta. Gracias por tu dedicación, en los tiempos difíciles que hemos vivido tu mente y tu fuerza han sido un pilar para nuestra familia. Cada día una risa, juntos.

Este trabajo es por y para ustedes.

“Y aquel camino duramente errado  
volvió, con la verdad, a ser camino.”

- Neruda.

# Agradecimientos

A la UNAM y la Facultad de Ciencias, forja infinita. Por todo el conocimiento, por darme el espacio para desarrollarme como miembro de la comunidad científica y como persona. Por tenderme siempre la mano y haberme ofrecido todos los recursos y oportunidades para continuar creciendo en cuerpo y mente. A todos los académicos, profesores, ayudantes, técnicos, médicos, trabajadores administrativos y personal de apoyo que forman parte de la comunidad universitaria.

Al Dr. Ignacio Luis Garzón Sosa, por su confianza, guía y apoyo invaluable en la realización de este trabajo, del mismo modo al Instituto de Física, y aquellos quienes a pesar de las circunstancias siguen trabajando día con día, sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

A mis sinodales: Dra. Bertha Molina Brito, Dr. Oliver Paz Borbón, Dr. José Eduardo Barrios Vargas. Por su tiempo y consejos para la corrección de este trabajo, por su inagotable paciencia durante este proceso.

A la Dra. Penélope Rodríguez Zamora, por el apoyo que nos ha brindado a Cédric y a mí, nuestro desarrollo como científicos no hubiera sido el mismo sin su confianza y dedicación.

Al Sistema Nacional de Investigadores, por el apoyo económico recibido como parte del programa de Ayudantes de Investigador Nacional Nivel III o Emérito. Gracias a este estímulo pude concentrarme en mi trabajo académico, sin descuidar mi bienestar personal ni el de mi familia. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por su apoyo al Proyecto 285821 "Quiralidad en Cúmulos y Nanopartículas Metálicas". A la DGTIC-UNAM Proyecto LANCADUNAM-DGTIC-049.

A la Dra. Elizabeth Chavira, por su apoyo en mi formación como un físico más completo, en el área de la investigación práctica y en la interpretación y presentación de resultados. Por su apoyo en uno de los tiempos más difíciles de mi carrera, nunca me dejo perder de vista la perspectiva humana de la ciencia.

Al Instituto de Investigaciones en Materiales, a la Dra. Monserrat Bizarro y al Dr. Ateet Dutt, de la mano de ustedes fue que desarrolle mi pasión por la Nanociencia y la Ciencia de Materiales.

Al Profesor Ismael Oviedo, y mi grupo de Dinámica de Medios Deformables, por la oportunidad de desempeñarme como su ayudante, complementando y enriqueciendo mi perspectiva como académico.

Al Departamento de Salud Mental de la Facultad de Medicina, y sus doctores y trabajadores, por apoyarme a recuperar mi salud y mi fuerza.

A mis amigos: Snaider, Víctor, Mariana, David, Rafa, Regina. Ustedes compartieron conmigo una de las épocas más difíciles de mi carrera, sepan que sin su apoyo, sin su consejo, su inteligencia, sin las risas, me hubiera sido imposible sobrellevar todas las dificultades.

A mis amigos: Katia, Edgar, David, Marcos, Emilia, Darío, Abuelo (doble para ti como: amigo y ayudante), Gaby, Ernesto, Viejo, Laura, Paulina, Mauricio, Arturo, James, Chris, Anya. Por todo lo que compartimos, sepan que a pesar de la distancia siempre tendrán un lugar importante en mi vida.

A Marian, Cristina, Gisela, Eva. Por todo.

Nuevamente a mi familia: mis padres y hermanos, a mis tíos, tías, primos, primas y abuelos. No sería el hombre que soy de no ser por ustedes.

A todos ustedes, sin quienes yo no estaría aquí hoy.

Gracias.

# Resumen

El objetivo de este trabajo de Tesis es el análisis y caracterización de un grupo de moléculas, llamados aminoácidos, mediante la aplicación de un cálculo computacional para la medición de la Distancia de Hausdorff (definida entre conjuntos de puntos) la cual, normalizada por el valor de la Distancia Máxima entre átomos para cada molécula, nos permite definir un Índice de Quiralidad.

La quiralidad es una propiedad geométrica, observada en objetos de diferentes tipos y escalas, se dice que un objeto es quiral si no puede ser sobrepuesto con su imagen reflejada. Es de gran interés, ya que se relaciona con diversos procesos físicos y químicos, aplicables en la ciencia o industria, por otro lado, moléculas quirales forman parte de procesos indispensables para la vida.

La estructura geométrica de las moléculas depende de características como su constitución, configuración y conformación. En casos específicos podemos encontrar moléculas enantiómeras quirales, este es el caso para los aminoácidos, las unidades monoméricas que se ensamblan para formar polipéptidos y proteínas, encargadas de funciones diversas de catálisis, protección, regulación metabólica, etc. Esta familia de moléculas se compone de una estructura común conocida como “*backbone*”, formada por grupos carboxilo (COOH) y amino (NH<sub>2</sub>), un átomo de hidrógeno y un carbono  $\alpha$ , el cual es el vértice de una estructura tetraédrica compuesta por los grupos restantes y una cadena lateral o Grupo R, el cual es diferente para todos los aminoácidos y les confiere sus propiedades generales.

A partir de los cálculos, los valores de los Índices de Quiralidad y las distancias para los 20 aminoácidos, se realiza una serie de análisis comenzando con la estructura geométrica de los aminoácidos, los ángulos de enlace y ángulos diedros en distintos puntos de las moléculas, buscando características comunes para distintos valores de quiralidad.

Adicionalmente se realiza un análisis comparativo. Utilizando las propiedades físico-químicas de los aminoácidos reportados en la literatura se busca alguna correspondencia entre estas y la medida de quiralidad. Este tipo de correspondencias ya han sido reportadas para otras familias de moléculas.

Hemos obtenido los valores de los Índices de Quiralidad para los 20 aminoácidos, datos nunca antes reportados. El análisis realizado nos proporciona una visión general de las propiedades de la estructura de las moléculas de esta familia. Complementado por análisis adicionales, la Distancia de Hausdorff podría resultar una herramienta de mucha utilidad en el estudio y comprensión de las causas y consecuencias de la estructura de diversas moléculas, permitiendo inclusive determinar correspondencias específicas entre los grados de quiralidad y diversas propiedades físico-químicas.

# Índice general

Dedicatoria	II
Agradecimientos	III
Resumen	V
Índice de figuras	IX
Índice de tablas	XIII
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Quiralidad . . . . .	1
1.2. Importancia de la Quiralidad . . . . .	3
<b>2. Quiralidad Molecular</b>	<b>4</b>
2.1. Estructura Molecular . . . . .	4
2.1.1. Constitución . . . . .	4
2.1.2. Configuración . . . . .	5
2.1.3. Conformación . . . . .	6
2.2. Isomería . . . . .	6
<b>3. Índice de Quiralidad Geométrica</b>	<b>9</b>
3.1. Distancia de Hausdorff . . . . .	9
3.2. La Distancia de Hausdorff como medida de Quiralidad . . . . .	11

3.2.1. Normalización . . . . .	12
3.2.2. Análisis Computacional . . . . .	13
<b>4. Aminoácidos</b>	<b>17</b>
4.1. L - $\alpha$ -Aminoácidos: Estructura . . . . .	18
4.1.1. L - $\alpha$ -Aminoácidos: Propiedades . . . . .	21
4.1.2. Propiedades Físicas Adicionales - Espectroscopía Infrarroja . . . . .	24
4.1.3. Propiedades Físicas Adicionales - Dicroísmo Circular Vibracional . . . . .	26
4.2. Los 20 Aminoácidos . . . . .	30
4.2.1. Alanina - $C_3H_7NO_2$ . . . . .	30
4.2.2. Arginina - $C_6H_{15}N_4O_2$ . . . . .	31
4.2.3. Asparagina - $C_4H_8N_2O_3$ . . . . .	32
4.2.4. Ácido Aspártico - $C_4H_7NO_4$ . . . . .	33
4.2.5. Cisteína - $C_3H_7NO_2S$ . . . . .	34
4.2.6. Ácido Glutámico - $C_5H_9NO_4$ . . . . .	35
4.2.7. Glutamina - $C_5H_{10}N_2O_3$ . . . . .	36
4.2.8. Glicina - $C_2H_5NO_2$ . . . . .	37
4.2.9. Histidina - $C_6H_9N_3O_2$ . . . . .	38
4.2.10. Isoleucina - $C_6H_{13}NO_2$ . . . . .	39
4.2.11. Leucina - $C_6H_{13}NO_2$ . . . . .	40
4.2.12. Lisina - $C_6H_{15}N_2O_2$ . . . . .	41
4.2.13. Metionina - $C_5H_{11}NO_2S$ . . . . .	42
4.2.14. Fenilalanina - $C_9H_{11}NO_2$ . . . . .	43
4.2.15. Prolina - $C_5H_9NO_2$ . . . . .	44
4.2.16. Serina - $C_3H_7NO_3$ . . . . .	45
4.2.17. Treonina - $C_4H_9NO_3$ . . . . .	46
4.2.18. Triptófano - $C_{11}H_{12}N_2O_2$ . . . . .	47
4.2.19. Tirosina - $C_9H_{11}NO_3$ . . . . .	48

4.2.20. Valina - C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> . . . . .	49
4.3. Propiedades Generales . . . . .	50
<b>5. Resultados y Análisis</b>	<b>52</b>
5.1. Un Análisis Geométrico . . . . .	55
5.1.1. Estructura Tetraédrica Nuclear . . . . .	55
5.1.2. Ángulos Diedros . . . . .	58
5.1.3. Glicina - Índice de Quiralidad: 0 . . . . .	62
5.1.4. Ácido Aspártico (Asp) - Índice de Quiralidad: 0.1842 . . . . .	63
5.1.5. Alanina (Ala) - Índice de Quiralidad: 0.1753 . . . . .	64
5.1.6. Serina (Ser)- Índice de Quiralidad: 0.1744 . . . . .	65
5.1.7. Histidina (His) - Índice de Quiralidad: 0.1048 . . . . .	66
5.1.8. Ácido Glutámico (Glu) - Índice de Quiralidad: 0.1258 . . . . .	67
5.1.9. Metionina (Met) - Índice de Quiralidad: 0.1262 . . . . .	68
5.2. Un Análisis Comparativo - Propiedades Fisicoquímicas Generales . . . . .	69
5.3. Espectroscopía IR y	
Dicroísmo Circular Vibracional . . . . .	80
<b>6. Conclusiones y perspectivas</b>	<b>86</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>90</b>

# Índice de figuras

1.1. La mano humana como un objeto Quiral. . . . .	2
1.2. Quiralidad en diferentes escalas. . . . .	3
2.1. Etanol y Dimetil-éter, moléculas isómeras . . . . .	5
2.2. Moléculas tetraédricas de carbono, Enantiómeras. . . . .	5
2.3. Clasificación General de los Isómeros. . . . .	7
3.1. Distancia de Hausdorff entre dos conjuntos de puntos. . . . .	11
3.2. Hausdorff Chirality Measure - Código utilizado para el cálculo de los Índices de Quiralidad. . . . .	15
4.1. Formación de un dipéptido. . . . .	18
4.2. Estructura básica de un aminoácido $\alpha$ . . . . .	19
4.3. Definición de ángulos diedros por convención. . . . .	20
4.4. Benceno y tolueno, estructuras aromáticas. . . . .	23
4.5. Espectro Electromagnético y procesos moleculares representativos. . . . .	24
4.6. Modos de vibración molecular. . . . .	25
4.7. Espectro de Absorción IR del Tolueno . . . . .	26
4.8. Luz polarizada circularmente. . . . .	27
4.9. Espectros IR y VCD - Alanina y Glicina. . . . .	28
4.10. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Alanina y D-Alanina . . . . .	30
4.11. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Arginina y D-Arginina . . . . .	31

4.12. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Asparagina y D-Asparagina . . . . .	32
4.13. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Ácido Aspártico y D-Ácido Aspártico . . . . .	33
4.14. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Cisteína y D-Cisteína . . . . .	34
4.15. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Ácido Glutámico y D-Ácido Glutámico . . . . .	35
4.16. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Glutamina y D-Glutamina . . . . .	36
4.17. Estructura química y modelo tridimensional de la Glicina, exhibiendo su plano de simetría. . . . .	37
4.18. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Histidina y D-Histidina . . . . .	38
4.19. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Isoleucina y D-Isoleucina . . . . .	39
4.20. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Leucina y D-Leucina . . . . .	40
4.21. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Lisina y D-Lisina . . . . .	41
4.22. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Metionina y D-Metionina . . . . .	42
4.23. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Fenilalanina y D-Fenilalanina . . . . .	43
4.24. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Prolina y D-Prolina . . . . .	44
4.25. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Serina y D-Serina . . . . .	45
4.26. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Treonina y D-Treonina . . . . .	46

4.27. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Triptófano y D-Triptófano . . . . .	47
4.28. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Tirosina y D-Tirosina . . . . .	48
4.29. Estructura química y modelo tridimensional de los enantiómeros L-Valina y D-Valina . . . . .	49
5.1. Estructura tetraédrica de enlaces del carbono $\alpha$ . . . . .	56
5.2. Ángulos diedros para el <i>backbone</i> y el Grupo R en la molécula de Alanina. . . . .	59
5.3. Aminoácidos con ángulos diedros del <i>backbone</i> con valor 0 y $-180^\circ$ . . . . .	61
5.4. Glicina - Plano de Simetría $\sigma$ . . . . .	62
5.5. Ácido Aspártico (Asp) - Ángulo de enlace del <i>backbone</i> . . . . .	63
5.6. Ácido Aspártico (Asp) - Ángulo diedro (cadena de carbonos). . . . .	63
5.7. Alanina (Ala) - Ángulos de configuración tetraédrica. . . . .	64
5.8. Serina (Ser) - Ángulos de configuración tetraédrica. . . . .	65
5.9. Histidina (His) - Ángulo diedro (carbono $\alpha$ y Grupo R) . . . . .	66
5.10. Ácido Glutámico (Glu) - Ángulos diedros (carbono $\alpha$ y Grupo R) . . . . .	67
5.11. Metionina (Met) - Ángulos diedros (carbono $\alpha$ , Grupo Carboxilo y Grupo R) . . . . .	68
5.12. Índices de Quiralidad, identificando alifaticidad y aromaticidad de los aminoácidos. . . . .	70
5.13. Distancia de Hausdorff, identificando alifaticidad y aromaticidad de los aminoácidos. . . . .	70
5.14. Distancia Máxima, identificando alifaticidad y aromaticidad de los aminoácidos. . . . .	71
5.15. Índices de Quiralidad, identificando la polaridad de los aminoácidos. . . . .	72
5.16. Distancia de Hausdorff, identificando la polaridad de los aminoácidos. . . . .	72
5.17. Distancia Máxima, identificando la polaridad de los aminoácidos. . . . .	73
5.18. Índices de Quiralidad, identificando la hidrofobicidad e hidrofiliidad de los aminoácidos. . . . .	74

5.19. Distancia de Hausdorff, identificando la hidrofobicidad e hidroflicidad de los aminoácidos. . . . .	74
5.20. Distancia Máxima, identificando la hidrofobicidad e hidroflicidad de los aminoácidos. . . . .	75
5.21. Índices de Quiralidad, identificando la carga de los aminoácidos. . . . .	76
5.22. Distancia de Hausdorff, identificando la carga de los aminoácidos. . . . .	76
5.23. Distancia Máxima, identificando la carga de los aminoácidos. . . . .	77
5.24. Índices de Quiralidad, identificando la esencialidad de los aminoácidos. . .	78
5.25. Distancia de Hausdorff, identificando la esencialidad de los aminoácidos. . .	78
5.26. Distancia de Hausdorff, identificando la esencialidad de los aminoácidos. . .	79
5.27. Espectros IR y VCD - Ácido Aspártico (Asp) . . . . .	81
5.28. Espectros IR y VCD - Alanina (Ala) . . . . .	81
5.29. Espectros IR y VCD - Serina (Ser) . . . . .	82
5.30. Espectros IR y VCD - Histidina (His) . . . . .	82
5.31. Espectros IR y VCD - Ácido Glutámico (Glu) . . . . .	83
5.32. Espectros IR y VCD - Metionina (Met) . . . . .	83

# Índice de tablas

4.1. Los 20 Aminoácidos - Descripción General . . . . .	50
4.2. Los 20 Aminoácidos - Propiedades Generales . . . . .	51
5.1. Valores obtenidos: Índice de Quiralidad, Distancia Máxima y Distancia de Hausdorff. . . . .	53
5.2. Valores para el Índice de Quiralidad, Distancia Máxima y Distancia de Hausdorff, ordenados de mayor a menor. . . . .	54
5.3. Índices de Quiralidad calculados para el “núcleo” tetraédrico de cada aminoácido. . . . .	57
5.4. Relación de Índices de Quiralidad y Ángulos Diedros ( <i>backbone</i> y Grupo R) . . . . .	60
5.5. Glicina (Gly) - Frecuencias Vibracionales y Valores de Fuerza Rotacional por análisis de VCD . . . . .	80
5.6. Ácido Aspártico (Asp), Alanina (Ala) y Serina (Ser) - Frecuencias Vibracionales y Valores de Fuerza Rotacional por análisis de VCD . . . . .	84
5.7. Histidina (His), Ácido Glutámico (Glu) y Metionina (Met) - Frecuencias Vibracionales y Valores de Fuerza Rotacional por análisis de VCD . . . . .	85

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Quiralidad

“I call any geometrical figure, or any group of points, chiral, and say that it has chirality, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself.”

- W.H. Thompson, The Lord Kelvin.

La Quiralidad es una propiedad geométrica, se dice que un objeto es Quiral cuando no podemos sobreponerlo con su imagen simétrica especular, por lo que no tiene elementos de simetría  $S_n$ , como planos espejo o simetría de inversión. El término Quiral tiene como etimología el vocablo griego *Kheir*, que significa "Mano", uno de los objetos ejemplo representativos de esta propiedad. Kant, en sus observaciones sobre la distinción preferencial en el uso de las manos, debate la naturaleza de la forma y el espacio que estas ocupan, y las declara objetos no-congruentes. En 1848, Pasteur descubre una contraparte análoga en términos moleculares, estudiando las propiedades de cristales de tartrato de amonio y sodio ópticamente inactivos, observa que no todos son idénticos. Pasteur separa dos cristales no sobreponibles, imágenes reflejadas y encuentra que el valor de la rotación óptica para cada uno es igual pero con signo opuesto. Los dos cristales enantiómeros (del griego *Enantios Meros*, "forma opuesta"), surgían espontáneamente durante el proceso de cristalización en proporciones similares, lo que adicionalmente lo hacía un tartrato racémico.<sup>1</sup>

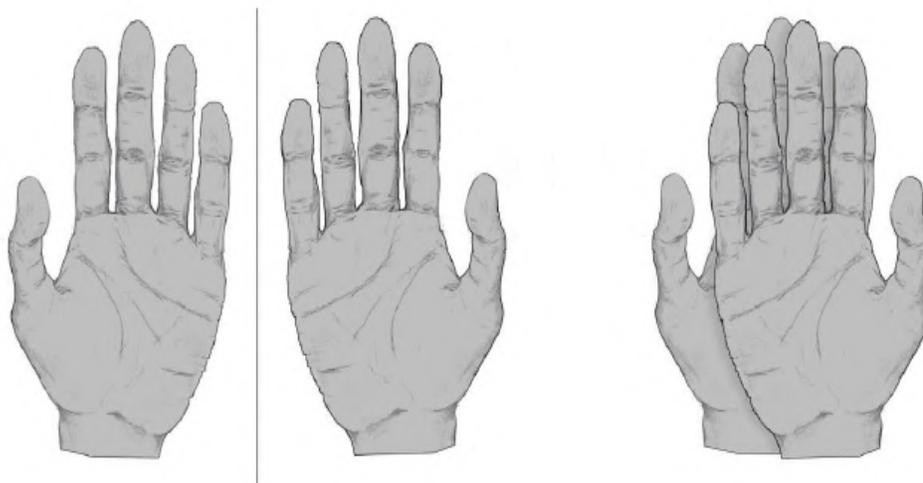


Figura 1.1: Imagen de una mano humana y su imagen simétrica especular, en términos simples, su “imagen espejo”, podemos observar de inmediato que es imposible sobreponer una sobre la otra, por lo que podemos decir que la mano es un objeto quiral.<sup>1</sup>

La quiralidad, como una propiedad estrictamente geométrica, es ubicua en todos los rincones del universo, se observa en todas las escalas desde moléculas hasta galaxias y es un prerequisite para el desarrollo de la vida como la comprendemos. Los ácidos Nucleicos, componentes fundamentales del ADN y ARN, están conformados exclusivamente por azúcares derechos (D), mientras que las proteínas se forman por 20 aminoácidos izquierdos (L), los cuales son materia de estudio en este trabajo.

Como Pasteur ya lo había observado, la forma en que la luz interacciona con ciertas moléculas es una de las maneras más sencillas de observar y distinguir las propiedades de quiralidad de estas. Cuando tenemos moléculas quirales en solución y se hace incidir luz circularmente polarizada sobre ellas, observamos una diferencia en la absorción de luz polarizada izquierda y derecha, lo que nos permite generar un espectro característico. Esta técnica se conoce como análisis por Dicroísmo Circular y se discute más adelante.<sup>2</sup>



Figura 1.2: Bosquejos de dos especies de caracol marino, respectivamente *Neptunea Angulata* y *Neptunea Despecta*, las cuales se caracterizan por la formación de espirales en sentido opuesto. Adicionalmente se observa una imagen tomada por el telescopio Hubble de la galaxia espiral NGC-3344. Los objetos con geometría espiral son un claro ejemplo de objetos quirales en la naturaleza, aunque no son los únicos.<sup>3,4</sup>

## 1.2. Importancia de la Quiralidad

La quiralidad es de gran importancia en diversas áreas de la ciencia. En la biología, como se ha descrito, se presenta en moléculas indispensables para los procesos metabólicos de los organismos vivos, también se encuentra como parte de diversos procesos de síntesis y catálisis, fundamentales para el desarrollo de la vida y procesos evolutivos.

En la medicina, la quiralidad se utiliza en procesos de detección de enfermedades y en el diseño de medicamentos, ya que permite la identificación y separación de los distintos enantiómeros de una sustancia activa, los cuales pueden tener una actividad biológica distinta (esto es de gran importancia en estudios de farmacología, patología, toxicología, etc.).

Varias áreas de la industria se han beneficiado de avances en la tecnología química que han surgido del análisis de la quiralidad, entre estos están la síntesis enantio-selectiva, procesos de separación, catálisis, sensores quirales, entre otros. Adicionalmente, varios nano materiales quirales se han diseñado con propiedades que los hacen útiles para aplicaciones de biomedicina, sensores ópticos, entre otros.<sup>1,2</sup>

# Capítulo 2

## Quiralidad Molecular

La idea de la Quiralidad Molecular surge del estudio de la estructura geométrica de las moléculas, abarcando en un análisis más complejo el estudio de los átomos que la conforman y las posiciones de estos en un espacio tridimensional. A continuación se describen algunos conceptos químicos importantes para la descripción de una molécula quiral.

### 2.1. Estructura Molecular

De acuerdo a la estereoquímica, podemos realizar una descripción general de una molécula a partir de tres características principales. Constitución, configuración y conformación.

#### 2.1.1. Constitución

El término constitución se refiere a la cantidad, tipo y conectividad de los átomos de una molécula. La conectividad describe la forma en que los átomos están unidos entre sí, una manera sencilla de observar esta idea son los diagramas de moléculas bidimensionales, donde podemos observar a los átomos representados por sus símbolo, unidos entre sí por líneas que representan los enlaces.

Dos moléculas pueden estar constituidas por el mismo tipo y cantidad de átomos, pero con diferente conectividad entre ellos.<sup>5</sup>

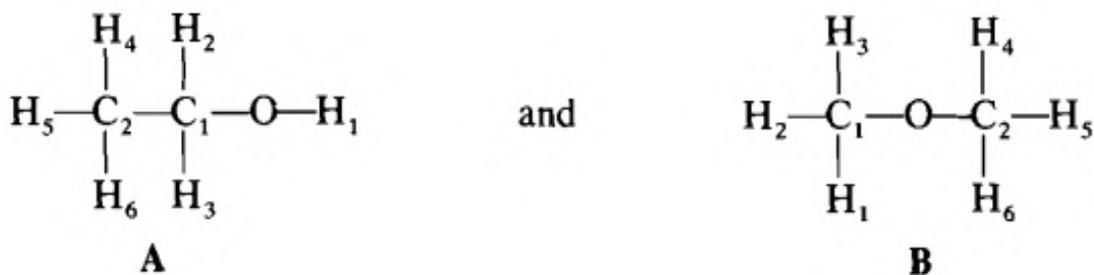


Figura 2.1: Representadas en forma de gráficos bidimensionales, las moléculas de **A**) Etanol ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) y **B**) Dimetil-éter ( $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ ), podemos observar que ambas tienen el mismo tipo y cantidad de átomos, pero difieren en la forma en que estas están enlazadas, por lo que son moléculas isómeras.<sup>5</sup>

### 2.1.2. Configuración

La configuración de los átomos en una molécula determina la posición de estos en el espacio. Moléculas con la misma constitución e inclusive la misma conectividad pueden tener configuración distinta.

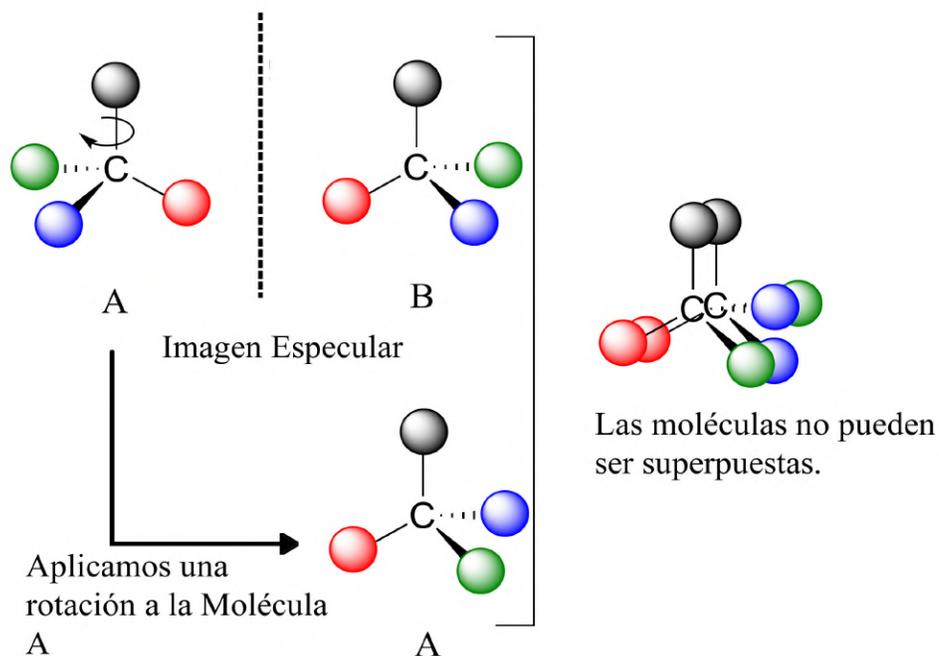


Figura 2.2: Podemos observar un ejemplo similar al de las manos como objetos quirales, las imágenes reflejadas y rotadas de estas moléculas tetraédricas, no pueden ser superpuestas, por lo que son quirales y entre sí enantiómeras.<sup>6</sup>

El ejemplo más conveniente de este comportamiento son las moléculas enantiómeras. Como se observa en la figura 2.2, podemos pensar en términos de moléculas sencillas, en este caso un átomo enlazado a cuatro grupos diferentes, al que llamaremos carbono “quiral”, es fácil observar, identificando los diferentes grupos con distintos colores, que sin importar el desplazamiento o rotación que apliquemos a la molécula inicial, esta nunca podrá ser superpuesta con su contraparte reflejada. Estas moléculas son entre sí estereoisómeras, moléculas que difieren en la configuración de sus componentes, la posición de estos en el espacio. Adicionalmente, a los estereoisómeros que guardan entre sí una relación de imágenes especulares se les conoce como enantiómeros.<sup>7</sup>

### 2.1.3. Conformación

Ciertas moléculas, particularmente aquellas que contienen átomos de carbono con enlaces simples, son susceptibles a un cierto grado de rotación alrededor de estos, lo que permite que la molécula adquiera diferentes posiciones en el espacio, diferentes conformaciones.

Este hecho es de gran importancia en estudios de bioquímica, ya que en la mayor parte de los casos los cambios conformacionales ocurren como una respuesta a un estímulo externo, como cambios en PH, voltaje, exposición a radiación electromagnética, interacción con algún ligando, etc. Esto se presenta en macromoléculas como polipéptidos, polinucleótidos y otros biopolímeros.<sup>7</sup>

## 2.2. Isomería

En este punto es conveniente subrayar el concepto de Isomería, dos compuestos que contienen el mismo tipo y cantidad de átomos, con un ordenamiento en general distinto se denominan isómeros, del griego *isos* “igual” y *meros* “parte”. Los isómeros son entonces sustancias con fórmula idéntica, pero distintas propiedades, consecuencia de sus distintas estructuras. Como se observa en la figura 2.3, tenemos dos moléculas con los mismos componentes atómicos en las mismas cantidades, uno de ellos es el isómero  $C_2H_6O$  etanol, un líquido a temperatura ambiente, componente en disoluciones acuosas (junto con otros componentes) de la mayoría de las bebidas alcohólicas consumidas regularmente con rela-

tiva seguridad. Por otro lado el isómero  $C_2H_6O$  es el dimetil éter, un compuesto gaseoso a temperatura ambiente, que es altamente tóxico. Podemos observar una clasificación simple que distingue los diferentes tipos de isómeros.<sup>7</sup>

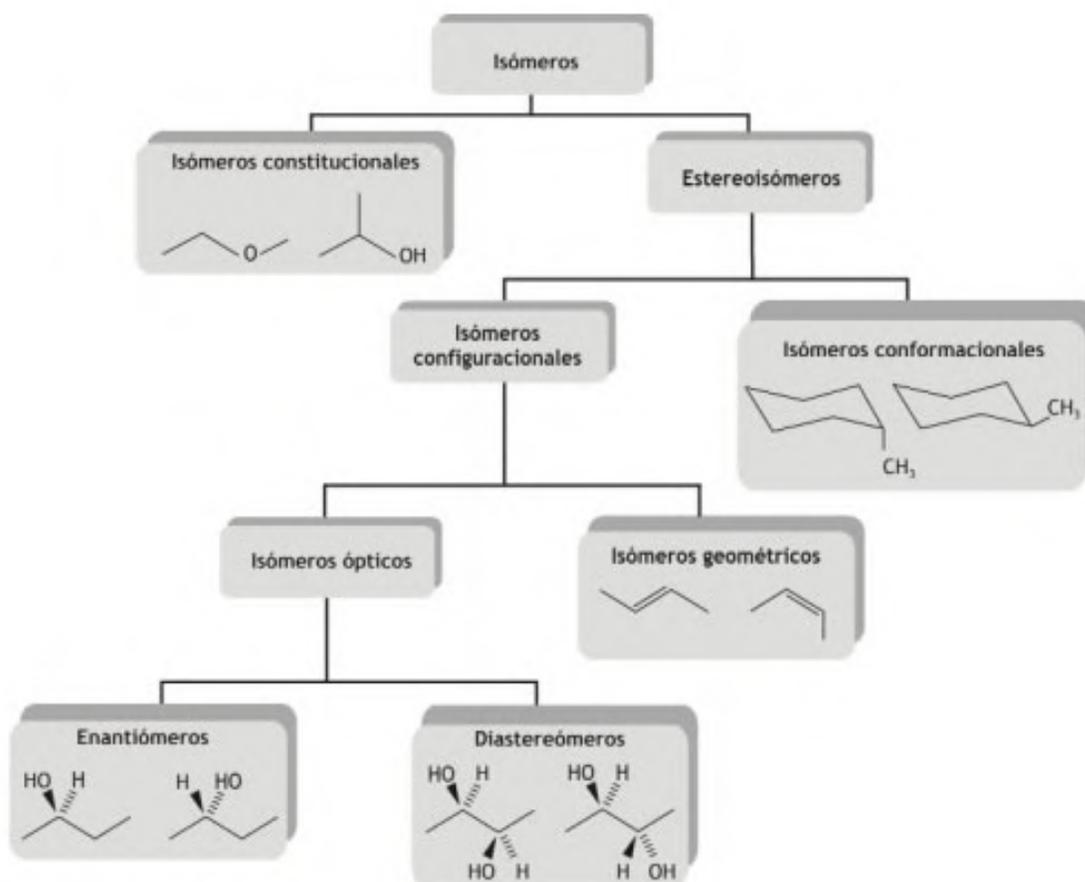


Figura 2.3: Una clasificación de los diferentes tipos de Isómeros, es decir, las diferencias en constitución, configuración y conformación que distinguen a una molécula de su correspondiente isómera.<sup>7</sup>

### Isomería constitucional o planar

En este caso la fórmula de los isómeros es igual, sin embargo sus átomos están ligados en un orden diferente, se distinguen como Isómeros de cadena, de posición o de función, Un ejemplo claro es el descrito en la figura 2.3.

## Estereoisomería

Los isómeros estereoquímicos o estereoisómeros difieren solo en la posición espacial de sus átomos, no en la conectividad entre ellos, se distinguen en general en dos clases, *Isómeros Conformacionales*: los que pueden ser interconvertidos mediante rotaciones simples sobre los enlaces, e *Isómeros Configuracionales*: los que solamente pueden ser interconvertidos mediante la ruptura de los enlaces presentes y la formación de nuevos, en general estos se dividen dependiendo de su composición en:

### Isómeros Configuracionales Geométricos

Aquellos en los que la rotación restringida de un enlace múltiple o enlace de anillo determina la posición relativa de los átomos.

### Isómeros Configuracionales Ópticos

Aquellos que difieren en la posición tridimensional relativa de los grupos constituyentes en torno a uno o más átomos de carbono, estos se subdividen en *diastereoisómeros*, aquellos que no son imagen especular uno del otro y *enantiómeros* aquellos que son imagen especular uno del otro y no pueden ser superpuestos, esta propiedad geométrica es la que les confiere quiralidad y será el tipo de isómero pertinente al grupo de moléculas (aminoácidos) que se estudiarán más adelante.<sup>7</sup>

# Capítulo 3

## Índice de Quiralidad Geométrica

### 3.1. Distancia de Hausdorff

La Distancia de Hausdorff, nombrada por Félix Hausdorff, presentada por primera vez en el libro *Grundzüge der Mengenlehre* en 1914, es una medida de distancia entre elementos de dos conjuntos, en principio similar a la distancia Euclidiana tridimensional común, restringida por la posición relativa de los elementos de los conjuntos dados.<sup>8,9</sup>

Dado un espacio métrico cualquiera  $S$  y un espacio  $X$  conformado por todos los subconjuntos cerrados no-vacíos de  $S$ , tal que:

$$X = \{A \subset S \mid A \text{ subconjunto no-vacío, cerrado y acotado}\} \quad (3.1)$$

Así, la Distancia de Hausdorff, definida para dos elementos  $(A, B)$  de  $X$  es como sigue:

$$D_h(A, B) = \max \left[ \sup_{a \in A} \inf_{b \in B} d(a, b), \sup_{b \in B} \inf_{a \in A} d(a, b) \right] \quad (3.2)$$

O análogamente para conjuntos discretos:

$$D_h(A, B) = \max \left[ \max_{a_i \in A} \left( \min_{b_j \in B} d(a_i, b_j) \right), \max_{b_i \in B} \left( \min_{a_i \in A} d(a_i, b_j) \right) \right] \quad (3.3)$$

En términos simples y aplicables al trabajo pertinente, sean dos conjuntos de puntos  $A$  y  $B$ , dadas las distancias euclidianas entre uno de los puntos cualesquiera del conjunto  $A$ , llámese  $a_i$  y todos los distintos puntos en  $B$ , llámense  $b_j$ , seleccionamos la mínima de estas.

$$d(a_i, B) = \min_{b_j \in B} d(a_i, b_j) \quad (3.4)$$

Repetimos este procedimiento para todos los puntos  $a_i$  de  $A$  y seleccionamos la máxima de todas las distancias mínimas encontradas.

$$d_h(A, B) = \max_{a_i \in A} \left( d(a_i, B) \right) = \max_{a_i \in A} \left( \min_{b_j \in B} d(a_i, b_j) \right) \quad (3.5)$$

Esta será la distancia de Hausdorff de  $A$  a  $B$ . Sin pérdida de generalidad podemos encontrar la distancia de Hausdorff análoga de  $B$  a  $A$  repitiendo los mismos pasos para cada punto  $b_i$  de  $B$ , tal que:

$$d_h(B, A) = \max_{b_j \in B} \left( d(b_j, A) \right) = \max_{b_j \in B} \left( \min_{a_i \in A} d(b_j, a_i) \right) \quad (3.6)$$

En general, la distancia de  $A$  a  $B$  no es necesariamente igual a la distancia de  $B$  a  $A$ .

$$d_h(A, B) \neq d_h(B, A) \quad (3.7)$$

Definimos la distancia de Hausdorff entre dos conjuntos  $A$  y  $B$  como la máxima entre estas dos distancias.<sup>8,9</sup>

$$D_h(A, B) = \max \left( d_h(A, B), d_h(B, A) \right) \quad (3.8)$$

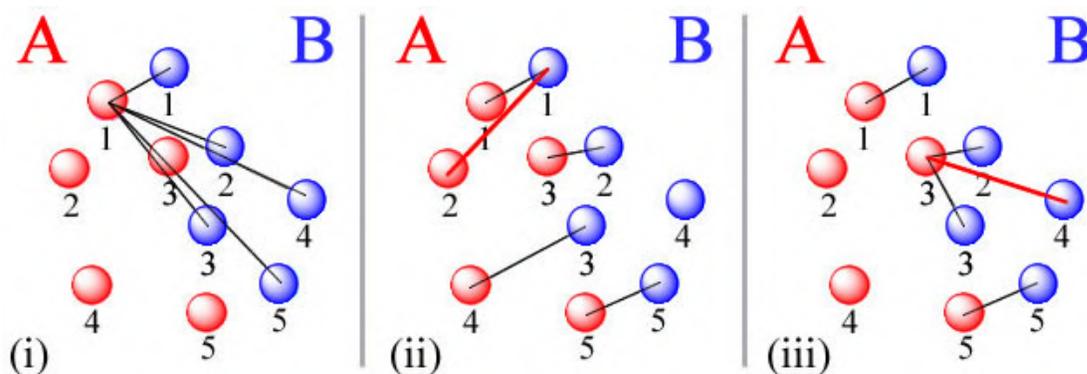


Figura 3.1:

Representados dos conjuntos de puntos,  $A$  en color Rojo y  $B$  en Azul:

- (I) Dado el punto  $A_1$ , se observa la medida de la distancia entre este y cada uno de los puntos de  $B_j$  de  $B$ .
- (II) Se selecciona la menor distancia y se repite para todos los puntos de  $A$ , de entre estas distancias mínimas, la máxima distancia (en rojo) es la ***distancia de Hausdorff de A a B***.
- (III) Análogamente, la máxima de las distancias mínimas para cada punto de  $B$  (en rojo), es la ***distancia de Hausdorff de B a A***.

La ***distancia de Hausdorff global*** entre ambos conjuntos será la máxima entre las dos distancias determinadas en (ii) y (iii), la máxima entre la distancia de  $A$  a  $B$  y la distancia de  $B$  a  $A$ .

## 3.2. La Distancia de Hausdorff como medida de Quiralidad

El uso de la Distancia de Hausdorff como una medida de la quiralidad requiere de encontrar la “distancia mínima” entre un objeto y su imagen reflejada, en el caso de moléculas quirales se piensa en los átomos que las conforman como los “puntos” de cada conjunto, calculando la distancia entre ellos dados los dos enantiómeros. Aquí es donde surge la necesidad de usar métodos numéricos para el cálculo de todos los posibles empalmes (variando su posición relativa en el espacio) entre los enantiómeros.<sup>10-12</sup>

Al usar la distancia de Hausdorff como medida de quiralidad para el caso de moléculas enantiómeras es importante notar algunos detalles:

- Definidos los conjuntos  $A$  y  $B$  conformados por los elementos y posiciones del objeto quiral y su enantiómero, la distancia entre  $A$  y  $B$  será idéntica a la distancia entre  $B$  y  $A$ , por lo que basta con calcular una de ellas.
- La distancia de Hausdorff entre un objeto y su enantiómero será cero únicamente para el caso de objetos (moléculas) aquirales, lo que permite establecer un parámetro base para cuantificar la quiralidad.
- Utilizando la distancia de Hausdorff como índice de quiralidad molecular (una medida estrictamente geométrica) es importante considerar que el análisis no incluye las propiedades físicas de la molécula, masa, carga, etc., ya que se interpretan como puntos en un espacio tridimensional abstracto.

### 3.2.1. Normalización

La Distancia de Hausdorff obtenida nos provee información sobre la estructura y la geometría particular de la molécula analizada, sin embargo, por si misma no puede ser utilizada como medio de comparación entre distintas moléculas, la razón es que este factor no está normalizado, moléculas de gran tamaño tendrán un valor de Distancia de Hausdorff grande, mientras que moléculas pequeñas tendrán un valor pequeño.<sup>13</sup>

Existen varios métodos para establecer un parámetro de normalización: utilizando el promedio de las distancias de los átomos al centro de masa, utilizando la máxima distancia entre los átomos y el centro de masa o la distancia máxima entre dos átomos cualesquiera. La familia de moléculas que se analiza en este trabajo comparte una estructura general básica, sin embargo estas varían de tamaño significativamente dadas las diferencias en su cadena lateral. Es por esta razón que se utiliza la Distancia Máxima entre átomos para cada una de ellas como factor de normalización, en el interés de obtener un Índice de Quiralidad comparable entre todas ellas.

### 3.2.2. Análisis Computacional

Este trabajo hace uso de un método de análisis numérico para obtener el valor de la distancia de Hausdorff y la Distancia Máxima entre puntos para una molécula y su enantiómera, en términos simples, se realiza un análisis de la estructura geométrica de la molécula y obtenemos como resultado un valor de Índice de Quiralidad. El proceso básico de este análisis se describe a continuación:

Las posiciones relativas de un conjunto de puntos en un espacio tridimensional (átomos de la molécula) pueden ser fácilmente parametrizados por medio de seis variables, tres coordenadas y tres ángulos, determinando respectivamente posición y orientación. El mejor “empalme” entre las moléculas puede estimarse examinando una discretización de todas las posiciones rotadas de uno de los conjuntos (respecto al otro), a la vez que este es desplazado alrededor de una vecindad discreta alrededor del centro del otro (el centro de masa para el caso de moléculas).

Se desea que las moléculas se encuentren lo más cerca posible, por lo que se superponen los centros de masa, eliminando el desplazamiento y reduciendo nuestro análisis a tres parámetros descriptivos de la rotación. En términos de recursos computacionales, esto permite reducir significativamente el tiempo de cálculo y obtener resultados de manera más eficiente, particularmente para conjuntos de puntos (moléculas) de gran tamaño.

Se utiliza un programa escrito en Fortran llamado “Hausdorff Chirality Measure”, desarrollado por un equipo de trabajo del Instituto de Física UNAM, de la mano de varios colaboradores incluyendo al Dr. Ignacio Luis Garzón Sosa.<sup>2,14</sup>

En términos simples, el código desarrolla una serie de pasos que traducen el cálculo de la distancia de Hausdorff a un algoritmo que repite el procedimiento al tiempo que realiza rotaciones sobre los conjuntos de puntos analizados, buscando el mejor empalme tridimensional. Los pasos en general son los siguientes:

- El código recibe la estructura atómica, la cantidad de átomos y sus posiciones en los ejes  $x, y$  y  $z$ .
- Se calcula la distancia máxima entre los posibles pares de átomos.
- Se calcula la imagen reflejo, aplicando una transformación sobre uno de los ejes coordenados.
- Se realiza una traslación sobre la imagen reflejo sobreponiéndolo con el conjunto original.
- Definidos ciertos parámetros de ángulo, se rota la imagen reflejo y se calcula la distancia de Hausdorff entre los conjuntos. Este último paso se repite completando las posibles rotaciones sobre los tres ejes.

Este código se corre en una terminal Bash, y requiere de archivos de texto configurados para implementar las coordenadas tridimensionales del conjunto de puntos por analizar y los parámetros para los diferentes ángulos de rotación. Adicionalmente se cuenta con un código ejecutable que facilita al usuario la operación del programa funcionando a modo de “pregunta y respuesta”, de modo que basta con introducir el nombre de los archivos de texto previamente preparados para ejecutar el cálculo. \*

Este código analiza el número de átomos (puntos) y las posiciones de estos en un espacio cartesiano tridimensional simple. Estos datos han sido reportados en literatura e investigación existente, como ejemplo a partir de archivos .PDB del Protein Data Bank. En este trabajo se hace uso de archivos .PDB provistos por la Biblioteca de Estructuras Moleculares Tridimensionales de la Universidad de Nueva York (Library of 3D Molecular Structures - NYU/ACF Scientific Visualization Laboratory).<sup>15</sup> Estos archivos se reestructuran en la forma de archivos .xyz que contiene el número de átomos y la posición de estos en ejes  $x, y, z$ , ordenados en tres columnas.

---

\*Para mayor información sobre los detalles del uso, aplicaciones y disponibilidad de este código, sírvase el lector comunicarse directamente con el autor o con el Dr. Ignacio Luis Garzón Sosa (Instituto de Física UNAM), mediante la información de contacto disponible en este texto.



Realizando la medida entre cada posible par de átomos, usando cada posible configuración de rotación, el software obtiene la medida de Hausdorff y la Distancia Máxima entre átomos en la molécula. De la razón entre estas cantidades obtenemos el Índice de Quiralidad.

$$\text{Índice de Quiralidad} = \frac{\text{Distancia de Hausdorff}}{\text{Distancia Máxima}} \quad (3.9)$$

# Capítulo 4

## Aminoácidos

Las proteínas (polímeros de aminoácidos), son el tipo de compuesto orgánico más abundante en el cuerpo humano, constituyendo más de la mitad de su peso molecular seco. Entre sus funciones bioquímicas se encuentran la catálisis, transporte, protección, estructuración y regulación metabólica.

Los aminoácidos son unidades monoméricas, bloques individuales, que unidos a través de enlaces covalentes específicos, construyen las proteínas. La polimerización de los aminoácidos requiere la eliminación de moléculas de agua. La reacción del grupo carboxilo (COOH) de un aminoácido con el grupo amino (NH<sub>2</sub>) del siguiente, forma un enlace covalente tipo amida (enlaces peptídicos) entre ellos. La repetición continua de este proceso construye cadenas llamadas polipéptidos. La secuencia de aminoácidos en una proteína está dictada por los nucleótidos en cada segmento de ADN para los distintos organismos vivos, de modo que los múltiples aminoácidos se combinan para formar proteínas especializadas para la realización de diferentes funciones en diferentes tipos de tejido.<sup>16</sup>

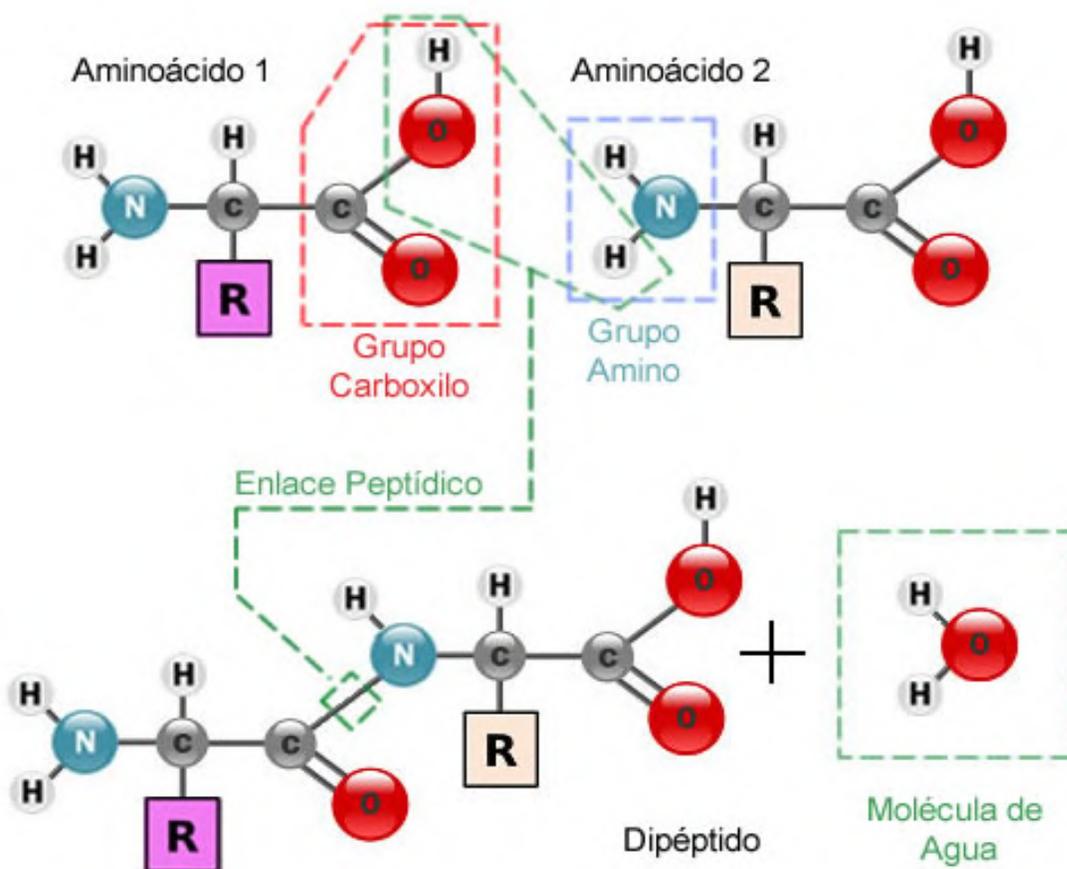


Figura 4.1: Formación de un enlace peptídico entre el grupo Carboxilo de un aminoácido y el grupo Amino de otro, el resultado es un dipéptido y una molécula de agua. Largas cadenas (polipéptidos) se unen para formar proteínas.

## 4.1. L - $\alpha$ -Aminoácidos: Estructura

La mayoría de los aminoácidos que ocurren naturalmente en las proteínas son L- $\alpha$ -Aminoácidos. Los principales 20 aminoácidos, aquellos que son el material de estudio de este trabajo, están formados por un grupo carboxilo (COOH), un grupo amino (NH<sub>2</sub>), un átomo de hidrógeno (H) y un Grupo R (también llamado cadena lateral) enlazados a un carbono central (llamado carbono  $\alpha$ ) formando una estructura tetraédrica.

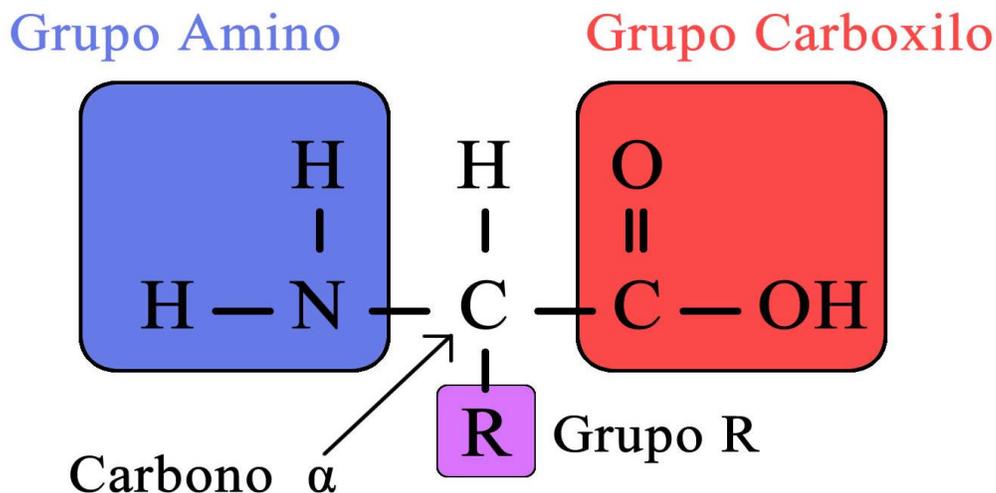


Figura 4.2: Estructura básica de un aminoácido alfa.

La excepción a esta regla es la Prolina, que debido a su estructura cíclica contiene un grupo amino secundario, también llamado grupo Imino, esto se describe detalladamente más adelante.<sup>16</sup>

Se define como *backbone* (inglés para *columna vertebral*) a la cadena formada por el grupo amino, el grupo carboxilo y el átomo de carbono  $\alpha$ , excluyendo al Grupo R y el átomo de hidrógeno adicional.<sup>17</sup> La geometría general de los aminoácidos ha sido determinada a partir de estudios de estructuras cristalinas. Se han medido la longitud de los enlaces y se ha observado que los ángulos son muy similares, excepto por el ángulo  $\tau$  definido en la sección  $N - C_\alpha - C$  del backbone. El carbono  $\alpha$  tiene enlaces de estructura tetraédrica, lo que comúnmente resulta en ángulos de enlace de  $109.5^\circ$ , sin embargo estos ángulos cambian para equilibrar otros esfuerzos presentes en la estructura molecular.<sup>18,19</sup>

Estas modificaciones en los ángulos que determinan la conformación de las moléculas son muy importantes y afectan las propiedades físicas y químicas que éstas presentan en sistemas biológicos, particularmente cuando los aminoácidos se combinan en polipéptidos y estos en proteínas. Una herramienta muy útil en el análisis conformacional es la medición de los Ángulos Diedros, o “Ángulos de Torsión”, definidos entre dos enlaces a partir de cadenas de cuatro átomos. En otras palabras, el ángulo entre un primer plano, formado por la secuencia de los primeros tres átomos y un segundo plano, formado por la secuencia de los últimos tres átomos.<sup>20,21</sup>

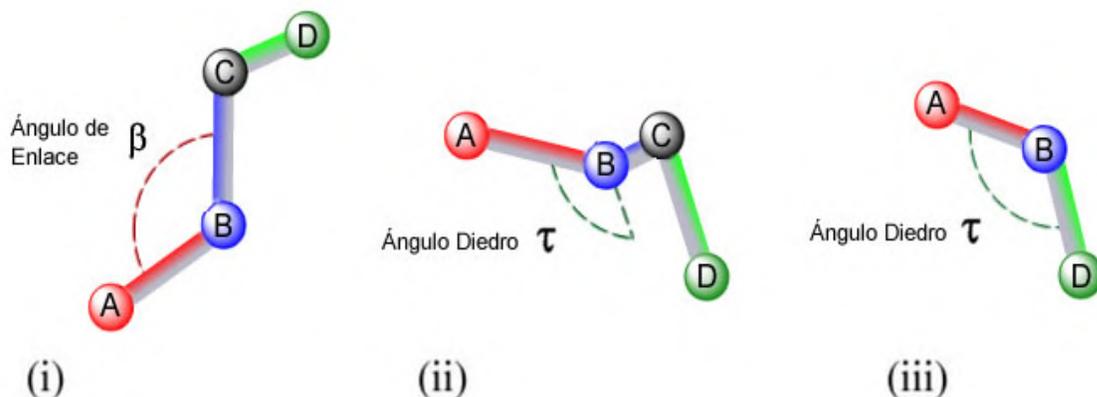


Figura 4.3: (i) Dados los cuatro átomos A, B, C y D, observamos el ángulo de enlace común  $\beta$  entre A y B. (ii) Por otro lado, el ángulo diedro (ángulo de torsión)  $\tau$ , se define entre los planos ABC y DCB. (iii) Alternativamente mirando a lo largo del eje formado entre los átomos B y C, la posición del átomo A se toma como cero y se mide el ángulo diedro en sentido anti-horario hasta la posición relativa del átomo D.<sup>20,21</sup>

Todos los aminoácidos (a excepción de la Glicina (Gly)) pueden ocurrir en dos formas isoméricas, formando dos diferentes enantiómeros (estereoisómeros) alrededor del carbono  $\alpha$ . Por convención se les llama L-Aminoácidos y D-Aminoácidos, análogo a configuraciones izquierda y derecha. No debe confundirse con la descripción de la dirección de rotación Levo (izquierda) o Dextro (derecha) de luz polarizada en un plano, presente por la asimetría de la molécula. Solamente L-Aminoácidos son sintetizados en las células e incorporadas en proteínas. Algunos D-Aminoácidos ocurren en la pared celular de algunas bacterias, pero no en sus proteínas.

Cada par de aminoácidos L y D tienen (bajo la mayoría de las condiciones) propiedades físicas y químicas idénticas (color, solubilidad, punto de fusión, etc.). Sin embargo en el contexto bioquímico (que es de naturaleza quiral) estos se comportan de manera distinta. Un ejemplo es el bajo valor nutricional de los D-Aminoácidos para el cuerpo humano debido a la dificultad de procesarlos en la digestión. Otro efecto es el reconocimiento quiral, una interacción química frecuente (pero no exclusivamente) entre sistemas vivos, en la que una molécula quiral (receptor) reconoce un estereoisómero particular (substrato).<sup>14,22</sup>

### 4.1.1. L - $\alpha$ -Aminoácidos: Propiedades

Podemos construir una clasificación básica para los aminoácidos, estos se diferencian entre sí de acuerdo a la estructura de sus grupos R, lo que les confiere propiedades físicas y químicas específicas.

Así, podemos distinguirlos de acuerdo a características como:

- Polares - No Polares
- Carga Positiva, Negativa o Neutra
- Hidrofóbicos - Hidrofilicos
- Esenciales - No Esenciales
- Aromáticos - Alifáticos

Entre otros.

## Polaridad

Se describe como una molécula polar aquella que dada la distribución y electronegatividad de los átomos que la conforman, presentan una distribución de carga similar a la de un dipolo, mientras que en una molécula no-polar la electronegatividad es similar en todos los átomos que la conforman y tienen una distribución simétrica de electrones, por lo que no hay dipolo. La polaridad es uno de los factores más importantes en la formación de proteínas. Adicionalmente se relaciona íntimamente con las propiedades de hidrofobia/hidrofilia. La polaridad en el Grupo R limita las capacidades de los aminoácidos de interactuar entre ellos y con otras moléculas.<sup>23</sup>

## Carga

Considerando las propiedades del Grupo R de los aminoácidos y un pH (potencial de hidrógeno, que mide la acidez o alcalinidad de un medio) fisiológico (valor promedio en el cuerpo humano de 7.4), los aminoácidos pueden existir con carga positiva (protonados, con

un protón adicional), carga negativa (desprotonados, con un protón menos) o con carga neutra. Para este trabajo es importante notar que se utilizan las formas no-zwitterionicas  $\text{NH}_2\text{-CH(R)COOH}$  de los aminoácidos, las cuales están asociadas al comportamiento de estos como moléculas individuales y de las que se cuenta más datos sobre su estructura tridimensional.<sup>24</sup>

## **Hidrofobia/Hidrofilia**

Las propiedades de hidrofobia/hidrofilia son una extensión de las propiedades de carga presentes en las moléculas. Dada una molécula no polar, sin carga, esta carece de las interacciones carga-carga que le permitan interactuar con agua y son insolubles en soluciones acuosas, a estas moléculas se les llama hidrofóbicas. Las moléculas hidrofílicas tienen un comportamiento opuesto, interaccionan fácilmente con medios acuosos. Esta distinción diferencia la manera en que diversos aminoácidos interactúan entre ellos y con otros átomos y moléculas en el cuerpo humano.<sup>23</sup>

## **Esencial/No-esencial**

Se le llama no-esenciales a los aminoácidos que son sintetizados en el cuerpo humano en los procesos metabólicos comunes, mientras que los esenciales no son sintetizados, por lo que deben ser suministrados como parte de la dieta para que el cuerpo pueda realizar sus funciones de forma saludable. Por otro lado se le llama condicionalmente esenciales o semi-esenciales, a aquellos aminoácidos que a pesar de ser generados en el cuerpo humano pueden requerir suplementación adicional bajo ciertas condiciones o procesos fisiológicos, tales como el embarazo.<sup>16</sup>

## **Propiedades como Hidrocarburo**

Los hidrocarburos son compuestos orgánicos compuestos únicamente por carbono e hidrógeno. Los aminoácidos no están clasificados como hidrocarburos, sin embargo su Grupo R o cadena lateral variable puede ser en sí un hidrocarburo, los cuales en general se dividen por su estructura y propiedades en compuestos aromáticos y alifáticos.

## Aromáticos

Se le considera aromáticos a aquellos aminoácidos que tienen en su estructura compuestos o “anillos” aromáticos, estos se caracteriza por tener configuración cíclica, ser coplanares y por tener nubes deslocalizadas de electrones- $\pi$  operando como enlaces alternados dobles y sencillos. Los ejemplos mejor conocidos de este tipo de estructuras son el benceno y tolueno.<sup>25</sup>

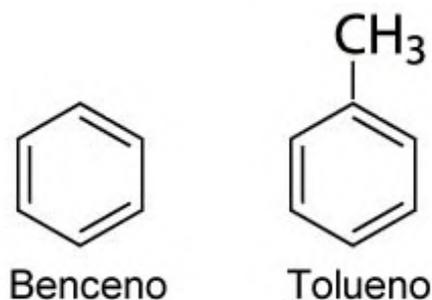


Figura 4.4: Benceno y tolueno, estructuras aromáticas. Se observa la estructura de anillo hexagonal, las líneas representando las posiciones de los enlaces dobles conjugados.

## Alifático

Los aminoácidos alifáticos son aquellos en los que el Grupo R o cadena lateral es alifática, es decir, está compuesta estrictamente por átomos de carbono e hidrógeno y tienen cadenas abiertas (contrario a las cadenas cíclicas de los compuestos aromáticos).

### 4.1.2. Propiedades Físicas Adicionales - Espectroscopía Infrarroja

La espectroscopía es el análisis de la interacción de la materia con radiación electromagnética. Existen diversos métodos de estudio relacionados con las múltiples formas en que se expresa esta interacción, como ejemplo: absorción, emisión, difracción, esparcimiento, etc. De este modo la espectroscopía puede utilizarse como método de detección y caracterización para la materia a diferentes escalas: moléculas, átomos, incluso núcleos, basado en la formación de espectros, dada la variación de la intensidad en las diferentes formas de interacción.<sup>26</sup>

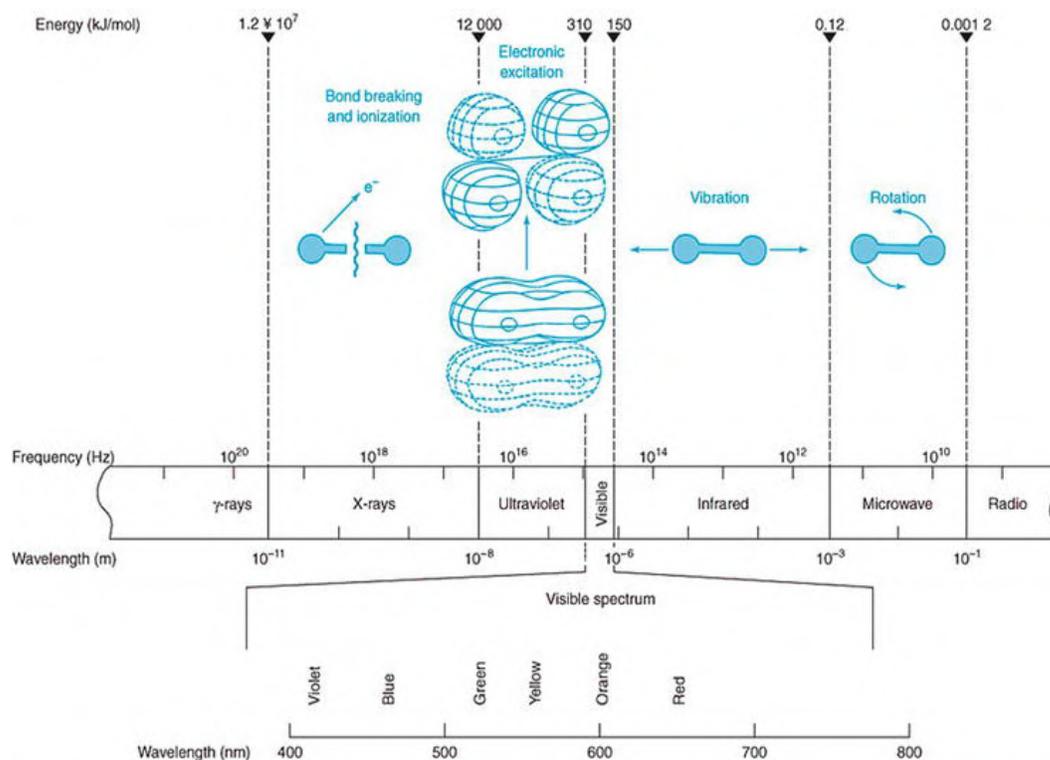


Figura 4.5: Esquema general del espectro electromagnético y sus diferentes regiones, en conjunto a los procesos moleculares comunes correspondientes.<sup>26</sup>

De Izquierda a Derecha.

*Sección Superior:* Energía - Ionización y Rompimiento de Enlaces - Excitación Electrónica - Vibración - Rotación.

*Sección Media:* Frecuencia - Longitud de Onda - Rayos Gamma - Rayos X - Ultravioleta - Visible - Infrarrojo - Microondas - Radio.

*Sección Inferior:* Espectro Visible - Violeta - Azul - Verde - Amarillo - Naranja - Rojo.

La región del espectro que se extiende desde  $10^{-3}$  hasta 780 nanómetros se denomina como radiación infrarroja (IR), invisible al ojo humano, tiene longitud de onda mayor a la luz visible y una frecuencia menor, tal que posee una energía que puede generar vibraciones moleculares, instigando oscilaciones en las posiciones atómicas alrededor de sus enlaces, mientras que la molécula completa se encuentra en continuo movimiento traslacional y rotacional.

La Espectroscopia Infrarroja mide la absorción de la radiación infrarroja en una muestra y determina información sobre los componentes presentes en esta. La absorción de la radiación ocurre junto con un cambio en el momento dipolar dado un cambio en el movimiento vibracional o rotacional. La fluctuación en el momento dipolar molecular crea un campo eléctrico asociado a la radiación electromagnética, si la frecuencia de la radiación iguala una de las frecuencias vibracionales naturales de la molécula, ocurre una transferencia de energía, y en consecuencia una absorción de la radiación. Un fenómeno análogo se presenta debido a la rotación de moléculas alrededor de sus centros de masa, lo que genera una fluctuación en el momento dipolar.<sup>26,27</sup>

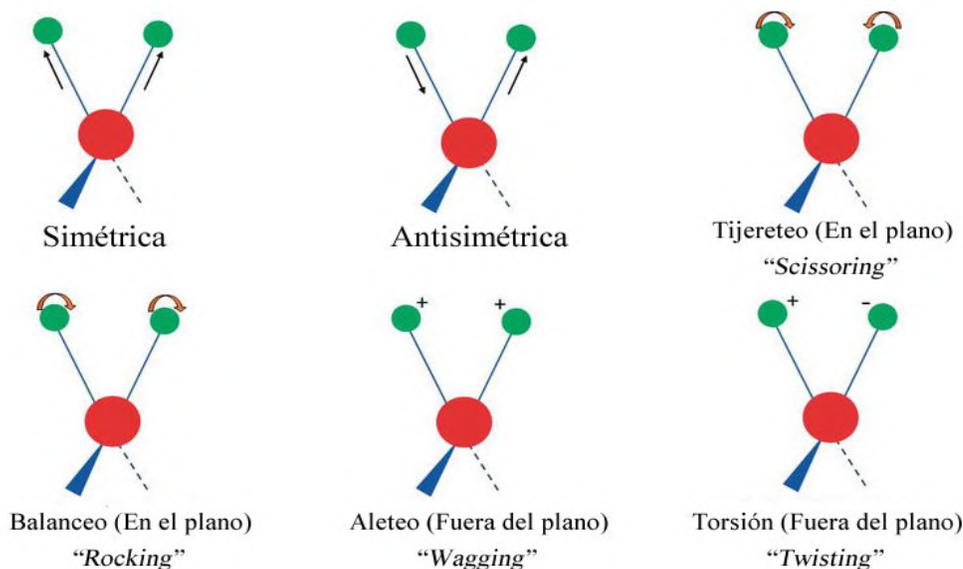


Figura 4.6: Modos de vibración molecular, de dos tipos generales: Tensión (Simétrica y Anti simétrica), caracterizadas por el cambio en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre átomos. Torsión (Tijereteo, Balanceo, Aleteo, Torsión) debido al cambio en el ángulo entre los enlaces de la molécula.<sup>26</sup>

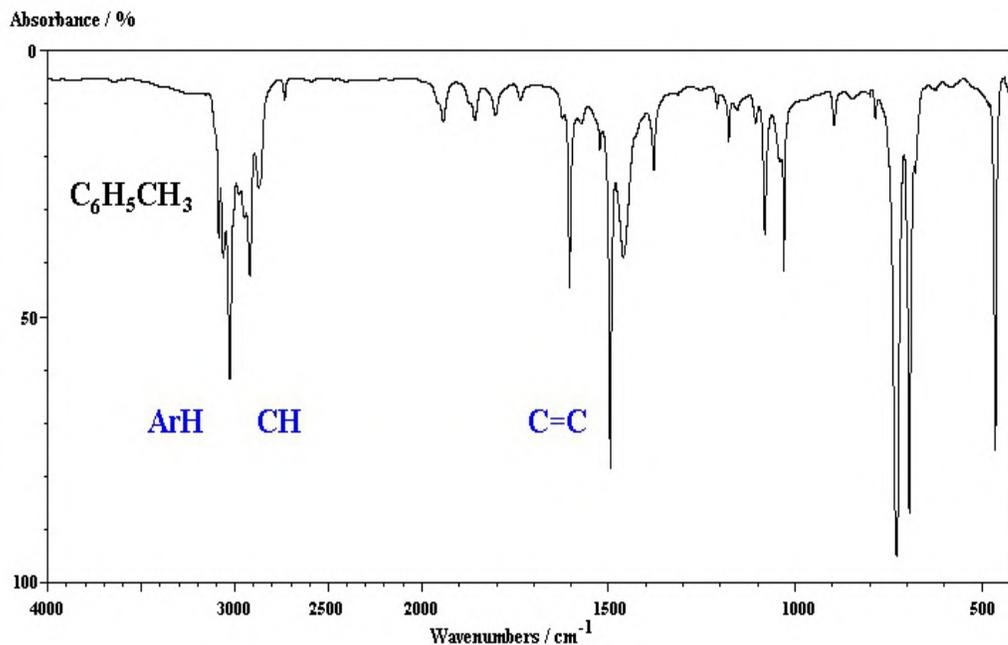


Figura 4.7: Espectro de Absorción IR del hidrocarburo Tolueno (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>). Podemos observar los estiramientos alifático y aromático CH y dos absorciones para C=C.<sup>27</sup>

La gráfica se expresa como el porcentaje de Absorbancia (*Absorbance %*), que relaciona la intensidad de la luz después de atravesar la muestra contra la intensidad original dada una longitud de onda

$$A_{\lambda} = -\log_{10}(I/I_0) \quad (4.3)$$

contra el número de onda (en inglés “*Wavenumber*”) o frecuencia espacial, que mide el número de ciclos por unidad de distancia, que corresponde al inverso de la longitud de onda.

$$\text{No. de Onda} = 1/\lambda \quad (4.4)$$

### 4.1.3. Propiedades Físicas Adicionales -

#### Dicroísmo Circular Vibracional

Diferentes características de una onda pueden ser filtradas en una dirección preferencial, cuando esto ocurre decimos que se observa un efecto de polarización. Este hecho es de particular interés en el caso de radiación electromagnética, donde la polarización permite aprovechar la energía asociada para fines de detección o estimulación específicos.

La radiación electromagnética, una onda transversal, tiene un vector de polarización en el plano perpendicular a la dirección de propagación, dado este hecho, suponiendo la

superposición de dos haces de luz que oscilan perpendicularmente entre sí, propagándose con una diferencia de fase de  $\pi/2$  radianes, la magnitud del vector de campo eléctrico del haz resultante se mantiene constante, girando alrededor del eje de la dirección de propagación, formando una hélice. Se dice que esta hélice es dextrógira o levógira si el giro ocurre hacia la derecha e izquierda respectivamente.<sup>28</sup>

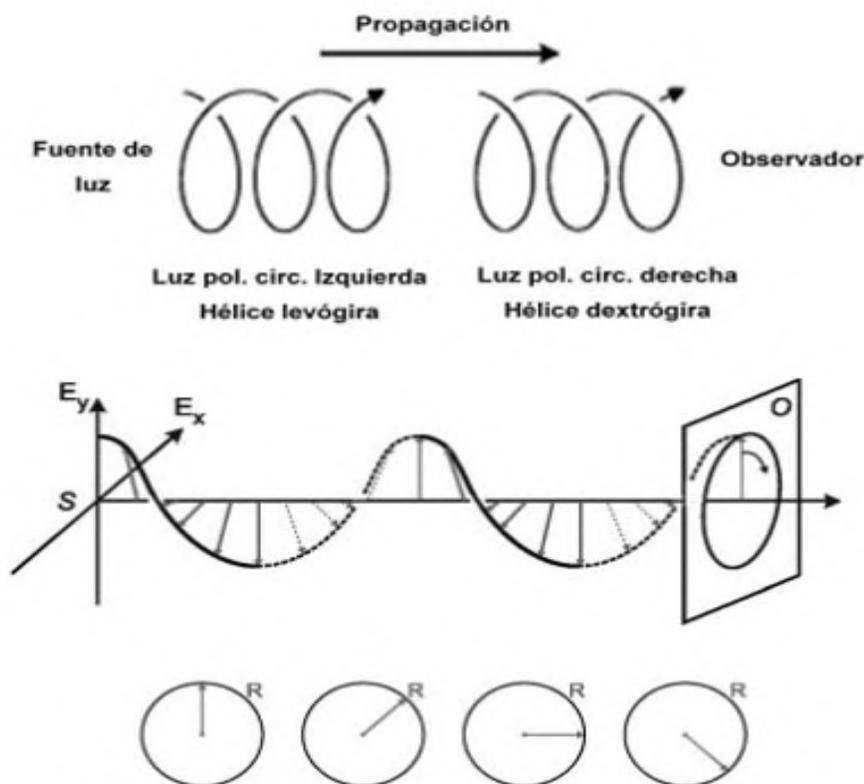


Figura 4.8: Luz polarizada circularmente a la izquierda y derecha. En el caso derecho, dada una fuente  $S$  y un observador  $O$ , la hélice se mueve a lo largo de la dirección de propagación de la onda  $E_z$ , mientras que el vector de la luz polarizada se mueve en sentido horario describiendo un círculo.<sup>28</sup>

Este fenómeno es de particular importancia en el análisis de compuestos quirales, ya que debido a su configuración molecular estos presentan diferentes índices de refracción ante luz polarizada circular izquierda o derecha, es decir, haces de luz se desplazan a través de un medio quiral a diferentes velocidades y son absorbidos en diferente medida, en particular en el rango infrarrojo, el cual está relacionado con el comportamiento vibracional de la molécula.

Los estudios de espectroscopía por absorción infrarroja son de mucha utilidad para el estudio de la estructura y dinámica de biomoléculas, ya que proporcionan información sobre las fuerzas que mantienen unidas a las moléculas. Esta espectroscopía ha sido utilizada para estudiar gran variedad de aminoácidos, péptidos, proteínas, así como las interacciones entre ellas. Análogamente el análisis de Dicroísmo Circular Vibracional, dada la naturaleza quiral de los aminoácidos, ha sido de mucha utilidad en el estudio de las características conformacionales de su estructura molecular.

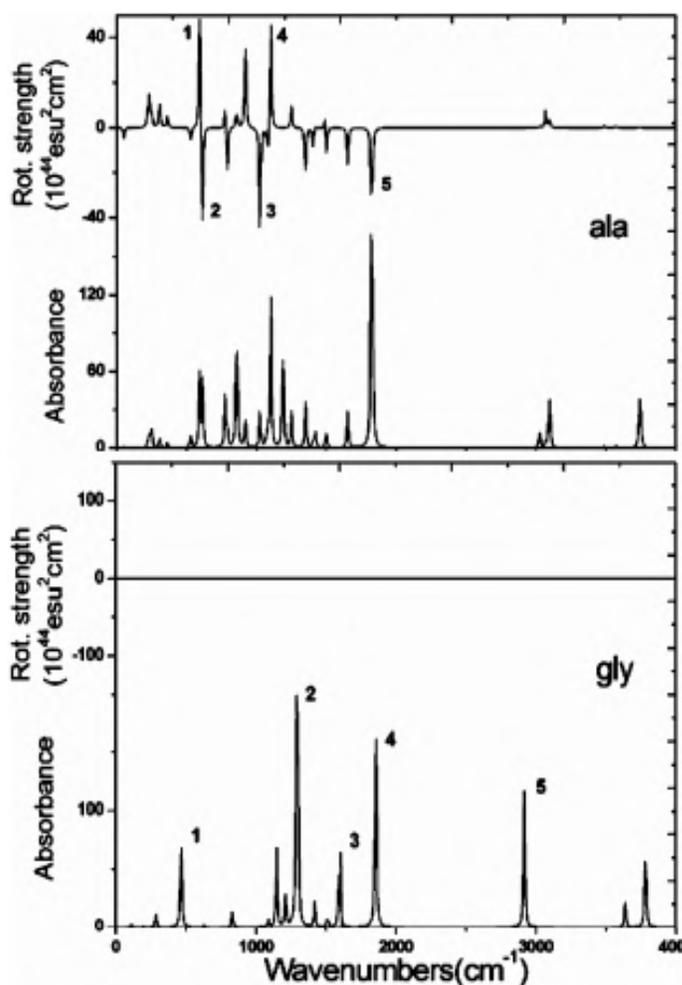


Figura 4.9: Espectros calculados por DFT para la Absorbancia IR y Dicroísmo Circular Vibracional (VCD) en términos de la Fuerza Rotacional (una cantidad proporcional a la diferencia de absorción, dependiente de las transiciones de los momentos dipolares eléctrico y magnético), contra el número de onda de los intervalos de radiación utilizados. Se observan los espectros para dos aminoácidos Alanina (Ala) y Glicina (Gly). Un resultado obvio es el hecho de que la Glicina no tiene un espectro de VCD, ya que como se describe más adelante, es una molécula aquiral.<sup>29</sup>

No se ha reportado un análisis de Dicroísmo Circular Vibracional en el espectro infrarrojo completo comparando todos los aminoácidos, en parte debido a las diversas dificultades experimentales, incluyendo los límites en los materiales para el arreglo óptico, las características ópticas de los solventes utilizados, entre otros. Es por eso que métodos de análisis como cálculos por DFT (Teoría del Funcional de la Densidad) son de gran importancia.<sup>29</sup>

## 4.2. Los 20 Aminoácidos

A continuación se lista una breve descripción para los 20 aminoácidos que son materia de este trabajo, detallando su estructura y modelo tridimensional para los isómeros L y D (excepto donde estos no ocurren), sus propiedades y sus funciones biológicas.

### 4.2.1. Alanina - $C_3H_7NO_2$

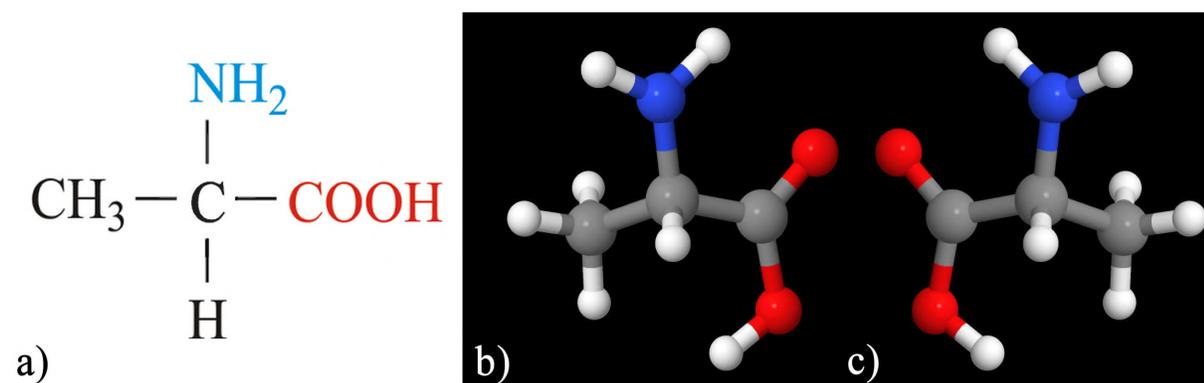


Figura 4.10: a) Estructura química de la L-Alanina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Alanina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno y en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Alanina, la imagen reflejada, podemos observar con claridad los grupos que conforman al aminoácido y la quiralidad geométrica de la molécula.

La Alanina, abreviada como Ala o A, es un aminoácido alfa, comúnmente utilizado en la biosíntesis de proteínas. Adicional al grupo amino y el grupo carboxilo, su carbono alfa se encuentra enlazado al Grupo R metil ( $\text{CH}_3$ ). Es un aminoácido hidrofóbico, no polar y alifático. Se considera no esencial para el cuerpo humano, ya que es sintetizada metabólicamente por este.<sup>24</sup>

El enantiómero izquierdo, la L-Alanina, es el que toma parte de la formación de proteínas, mientras que el derecho, la D-Alanina, ocurre en polipéptidos presentes en las paredes celulares de algunas bacterias, así como en algunos antibióticos.<sup>31</sup>

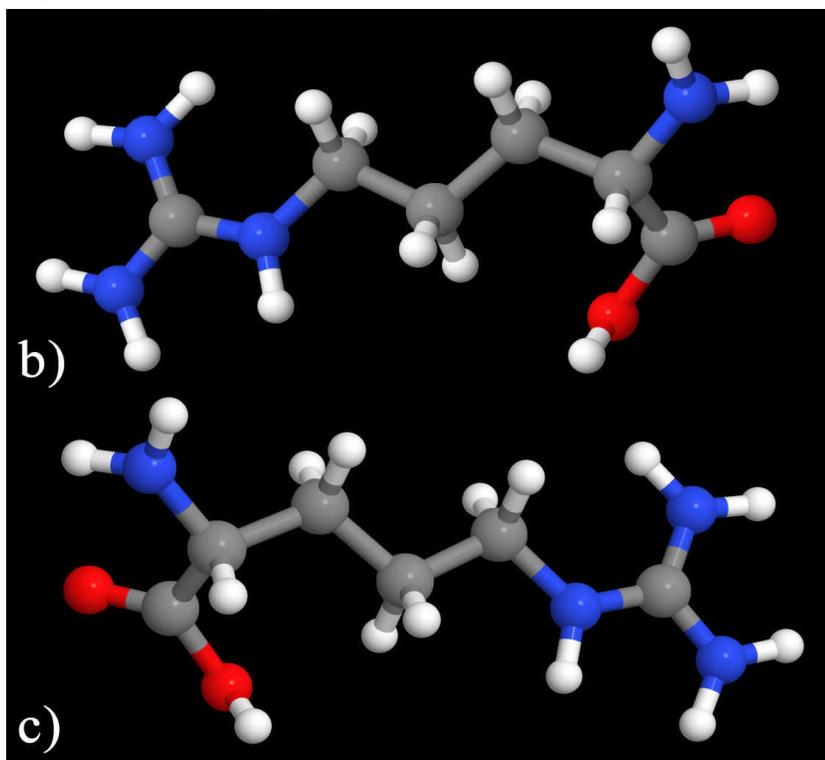
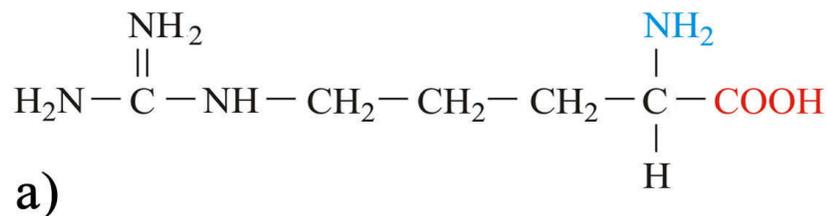
4.2.2. Arginina - C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Figura 4.11: a) Estructura química de la L-Arginina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Arginina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno y en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Arginina, la imagen reflejada.

La Arginina, abreviada como Arg o R, es un aminoácido alfa utilizado en la biosíntesis de proteínas. Adicional al grupo amino y al grupo carboxilo, el carbono  $\alpha$  se encuentra enlazado al Grupo R formado por una cadena alifática de 3 carbonos, terminando en un grupo guanidino ( $\text{HN}_2=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3$ ). Es un aminoácido hidrofílico, semi-esencial, polar, con carga positiva y alifático.<sup>30,32</sup> Solamente el enantiómero L-Arginina es fisiológicamente activo, es parte de varios procesos importantes en el funcionamiento del cuerpo humano como la división celular, así como varios procesos inmunológicos y hormonales.<sup>33</sup>

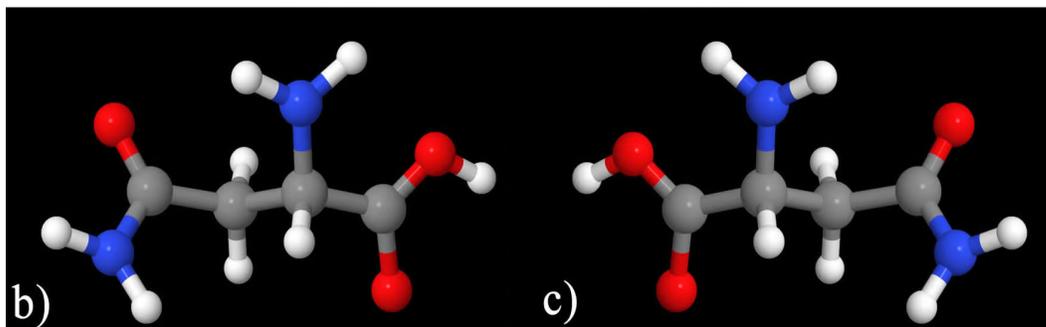
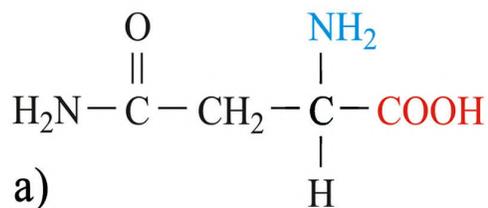
4.2.3. Asparagina -  $C_4H_8N_2O_3$ 

Figura 4.12: a) Estructura química de la L-Arginina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Asparagina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno y en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Asparagina, la imagen reflejada.

La Asparagina, abreviada como Asn o N, es un aminoácido alfa, intervienen en el proceso de biosíntesis de proteínas, está constituido por los grupos amino y carboxilo, así como un Grupo R carboxamida ( $H_2N-CO-CH_2$ ). Se categoriza como un aminoácido hidrofílico, polar, con carga neutra y alifático.<sup>24</sup> La Asparagina es un aminoácido no esencial, ya que es sintetizado en el proceso metabólico común del cuerpo humano. La Asparagina se deriva del Ácido Aspártico (Asp) y actúa como punto de fijación para los carbohidratos en las glicoproteínas y como un portador no tóxico de amoniaco residual, para ser eliminada del cuerpo.<sup>30</sup>



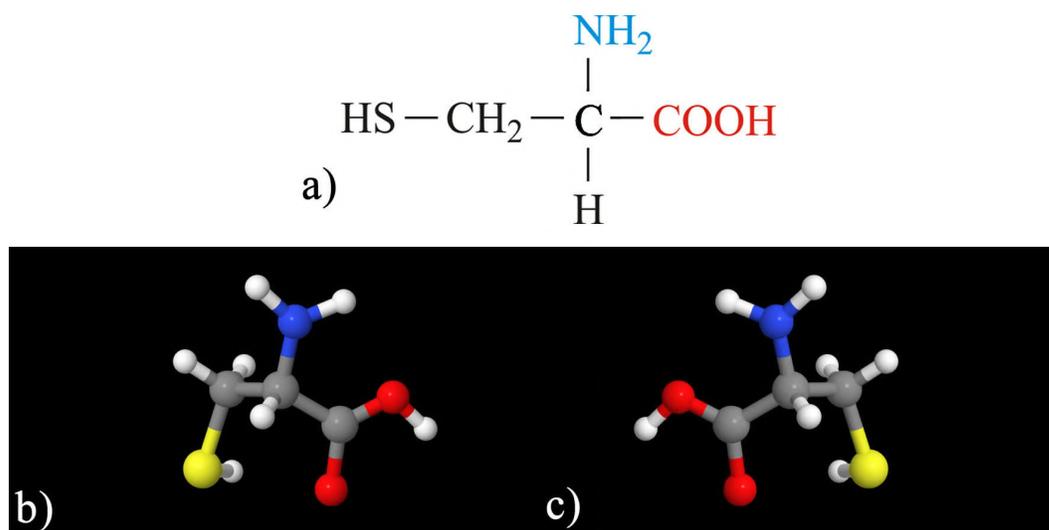
4.2.5. Cisteína - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S

Figura 4.14: a) Estructura química de la L-Cisteína.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Cisteína. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno y en Amarillo los átomos de azufre. c) El enantiómero D-Cisteína.

La Cisteína, abreviada como Cys o C, es un aminoácido alfa, conformado por los grupos amino y carboxilo, adicional a un Grupo R formado por un grupo metileno y terminando en un grupo tiol (CH<sub>2</sub>-SH). La cisteína se considera como un aminoácido hidrofóbico, semi-esencial, polar y de carga neutra.<sup>30</sup>

La función de la cisteína es dependiente de su localización, dentro de proteínas se oxida para formar enlaces covalentes, lo que permite estabilizar la estructura proteínica, alternativamente, también son comunes en sitios activos y de ligadura, donde pueden ligarse con metales importantes para el funcionamiento de ciertas enzimas, actuando como nucleófilos.<sup>24</sup>





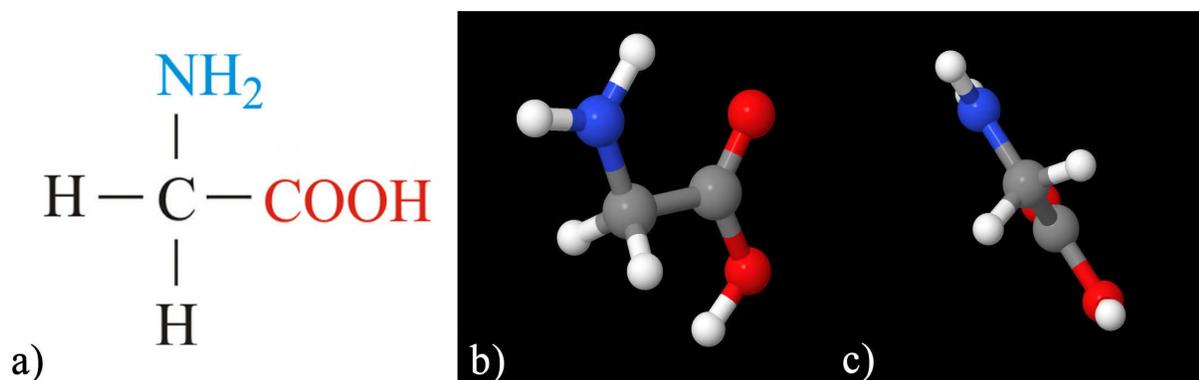
4.2.8. Glicina -  $C_2H_5NO_2$ 

Figura 4.17: a) Estructura química de la Glicina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional de la molécula de Glicina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno y en blanco los átomos de hidrógeno. c) La molécula rotada para exhibir su plano de simetría, la Glicina es el único aminoácido aquiral.

La Glicina, abreviada como Gly o G, es un aminoácido constituido por los grupos amino y carboxilo y un Grupo R que contiene solamente un átomo de hidrógeno (H), se caracteriza por ser el más pequeño de los aminoácidos, además de ser el único que no presenta quiralidad, esto se observa de la posibilidad de seleccionar un plano de simetría y a diferencia del resto de los aminoácidos, no presenta actividad óptica.<sup>24,30</sup>

Este aminoácido es no esencial, no polar, de carga neutra y alifático. Adicionalmente las características de su Grupo R resultan en interacciones ligeramente hidrofóbicas. La glicina actúa como un neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central, su tamaño y estructura le permiten enlazarse en partes de las proteínas comúnmente prohibidas para los demás aminoácidos.<sup>30,35</sup>

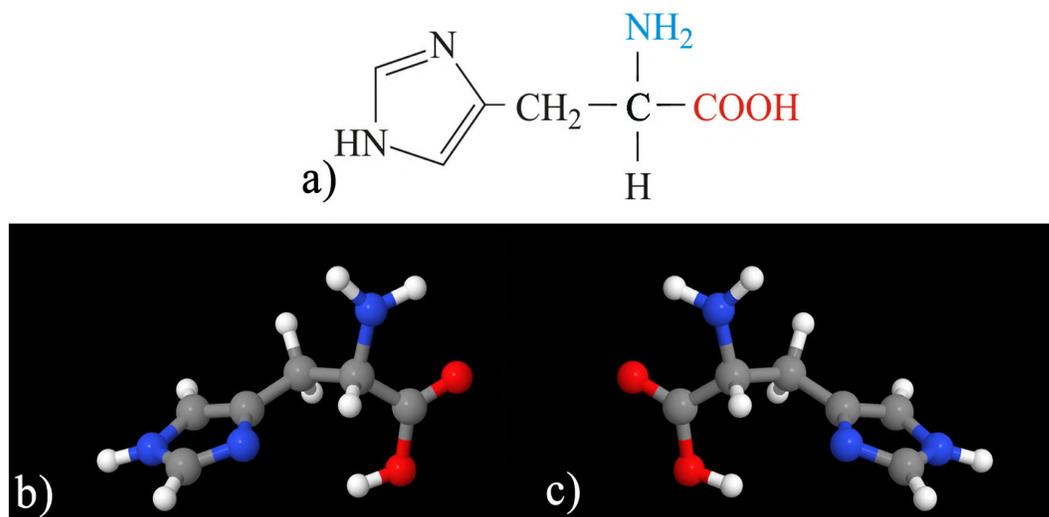
4.2.9. Histidina -  $C_6H_9N_3O_2$ 

Figura 4.18: a) Estructura química del L-Histidina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Histidina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Histidina.

La Histidina, abreviada como His o H, es un aminoácido alfa que forma parte de la biosíntesis de proteínas. Constituido por los grupos amino y carboxilo, tiene en su Grupo R un anillo de imidazol unido a un grupo metileno ( $CH_2NH-CH=N-CH=C$ ). Es un aminoácido esencial, polar, con carga positiva, hidrofílico y aromático (dada la presencia del imidazol). La Histidina es uno de los aminoácidos más comunes en los sitios activos o de ligadura de las proteínas, normalmente forman enlaces con metales, actuando en conjunto con cisteína y otros aminoácidos.<sup>24,30</sup>

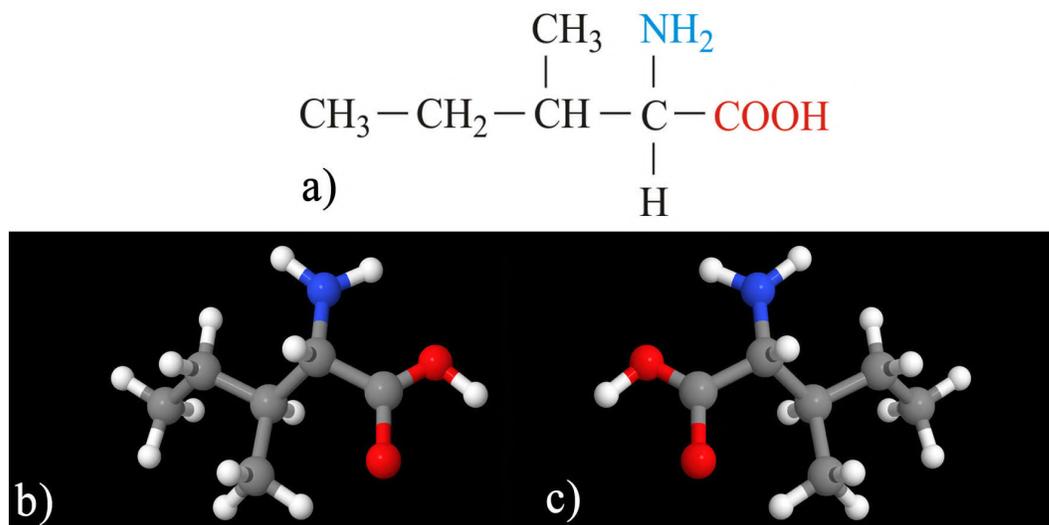
4.2.10. Isoleucina -  $C_6H_{13}NO_2$ 

Figura 4.19: a) Estructura química del L-Isoleucina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Isoleucina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Isoleucina.

La Isoleucina, abreviada como Ile o I, es un aminoácido alfa, constituido por los grupos amino y carboxilo y un grupo sec-butilo ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ) como su Grupo R.<sup>30</sup>

Es un aminoácido esencial, alifático, hidrofóbico, no polar y de carga neutra. La isoleucina cumple una variedad de funciones en el cuerpo humano, como es asistir en la curación de heridas, remoción de restos tóxicos de nitrógeno, regulación del azúcar en la sangre y niveles de energía. El sistema muscular contiene las mayores concentraciones de este aminoácido en el cuerpo humano; al ser no esencial, este debe ser consumido en la dieta.<sup>24,30,36</sup>

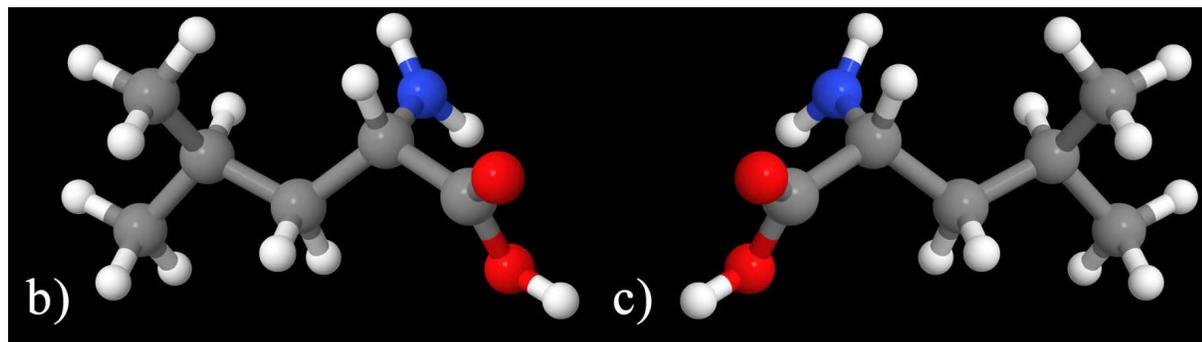
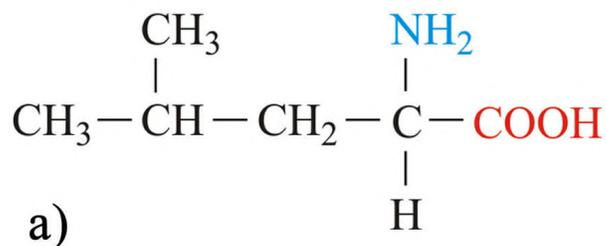
4.2.11. Leucina - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

Figura 4.20: a) Estructura química del L-Leucina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Leucina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Leucina.

Leucina, abreviado como Leu o L, es un aminoácido alfa, constituido por grupos amino, carboxilo y un grupo isobutilo (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> como Grupo R. Se caracteriza por tener la misma composición química que la Isoleucina (Ile), con una configuración distinta.<sup>30</sup>

Es un aminoácido esencial, alifático, hidrofóbico, no polar y de carga neutra. Desarrolla varios papeles importantes en el cuerpo humano: contribuye a la regulación de niveles de azúcar en la sangre, en la producción y crecimiento de tejido óseo y hormona de crecimiento, además de prevenir la degradación de proteínas musculares que han sido sometidas a trauma severo.<sup>16,21,37</sup>

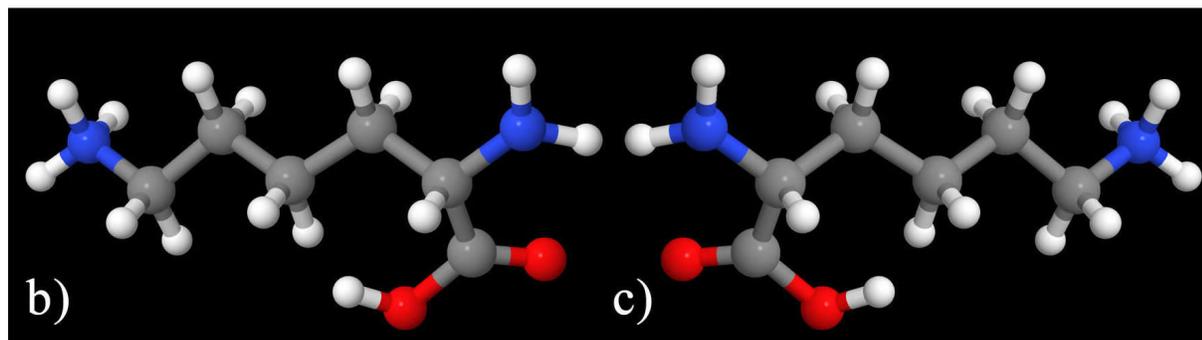
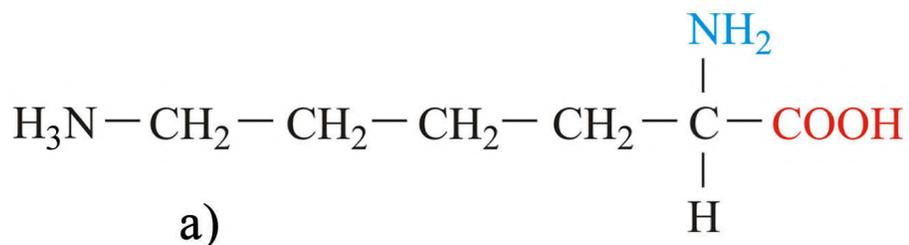
4.2.12. Lisina - C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Figura 4.21: a) Estructura química del L-Lisina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Lisina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Lisina.

La Lisina, abreviado como Lys o K, es un aminoácido alfa, constituido por los grupos amino y carboxilo, así como un grupo lisilo (“*lysyl*” en inglés) (NH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>) en su cadena lateral.<sup>30</sup>

Es un aminoácido esencial, alifático, hidrofílico, polar y de carga positiva. Forma parte de varios procesos metabólicos importantes y está involucrada en la formación de enlaces de hidrógeno con átomos (no-proteínas) cargados negativamente.<sup>16,24</sup>

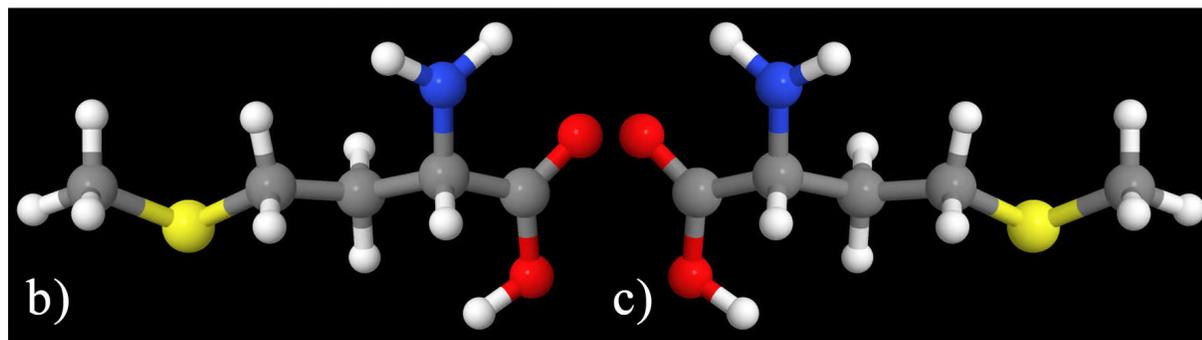
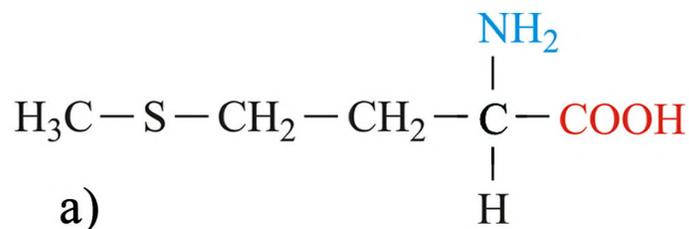
4.2.13. Metionina -  $C_5H_{11}NO_2S$ 

Figura 4.22: a) Estructura química del L-Metionina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Metionina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno, en amarillo los átomos de azufre. c) El enantiómero D-Metionina.

La Metionina, abreviada Met o M, es un aminoácido alfa, constituido por los grupos amino y carboxilo, con un grupo S-metil-tioéter ( $\text{CH}_3\text{-S-(CH}_2\text{)}_2$ ) como Grupo R. Uno de dos aminoácidos (el otro siendo la Cisteína (Cys)) con átomos de azufre.<sup>16,30</sup> Esencial, no polar y de carga neutra, opera como donador de grupo metilo en varias reacciones de síntesis (epinefrina, melatonina, etc.). A pesar de su contenido de azufre, en la literatura se le considera como alifático. Es poco reactivo y actúa como un sustituto adecuado de otros aminoácidos alifáticos en los procesos de enlace. A diferencia de la Cisteína (Cys), el átomo de azufre de la Metionina está ligado a un grupo metilo en lugar de un hidrógeno, por lo que sus funciones proteínicas son limitadas. Es parte de procesos metabólicos, como la formación de vasos sanguíneos, la absorción de elementos como selenio y zinc. La mayoría de los compuestos de azufre presentes en el cuerpo se derivan de la Metionina.<sup>16,24,38</sup>

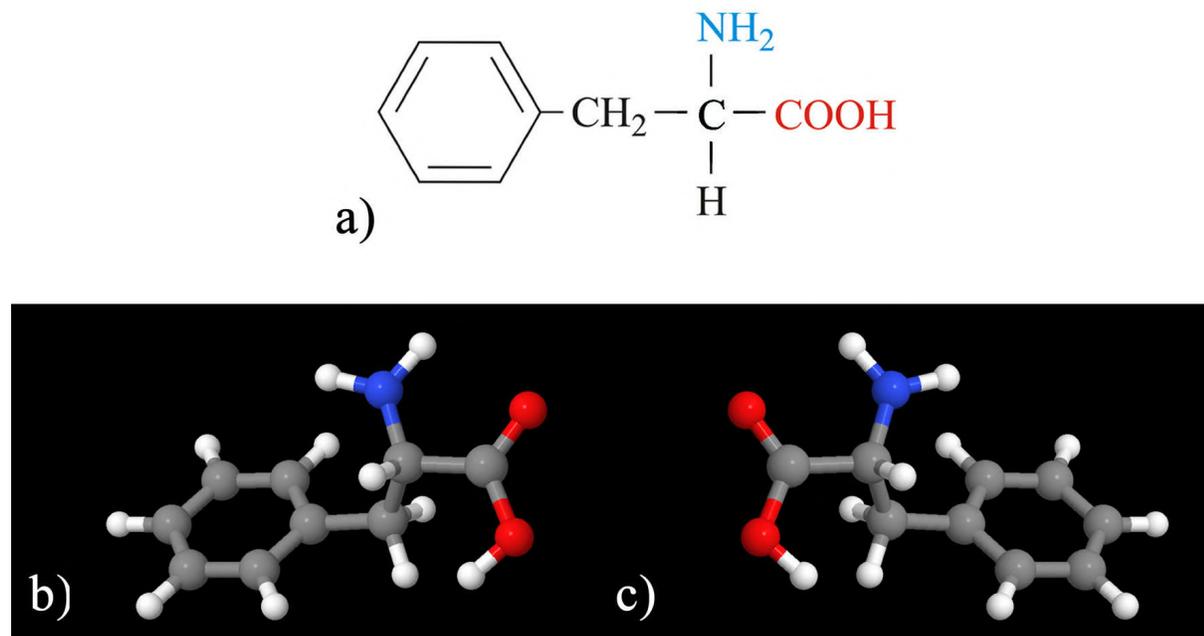
4.2.14. Fenilalanina -  $C_9H_{11}NO_2$ 

Figura 4.23: a) Estructura química del L-Fenilalanina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Fenilalanina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Fenilalanina.

La Fenilalanina, abreviada como Phe o F, es un aminoácido alfa constituido por los grupos comunes amino y carboxilo, así como un grupo bencilo ( $Ph-CH_2$ ), un anillo de benceno unido a un grupo metileno en su cadena lateral.<sup>30</sup>

La Fenilalanina es un aminoácido esencial, aromático, hidrofóbico, no-polar y de carga neutra. Junto con la Tirosina (Tyr) y Triptófano (Trp), son los aminoácidos que contienen grupos aromáticos y son los únicos capaces de absorber radiación UV, propiedad que se utiliza para cuantificar la presencia de ciertas proteínas. El enantiómero L-Fenilalanina forma parte de la biosíntesis de otros aminoácidos y ciertos neurotransmisores como la dopamina y norepinefrina, mientras que el enantiómero D-Fenilalanina es utilizado en la industria farmacéutica como analgésico.<sup>16,24,39</sup>

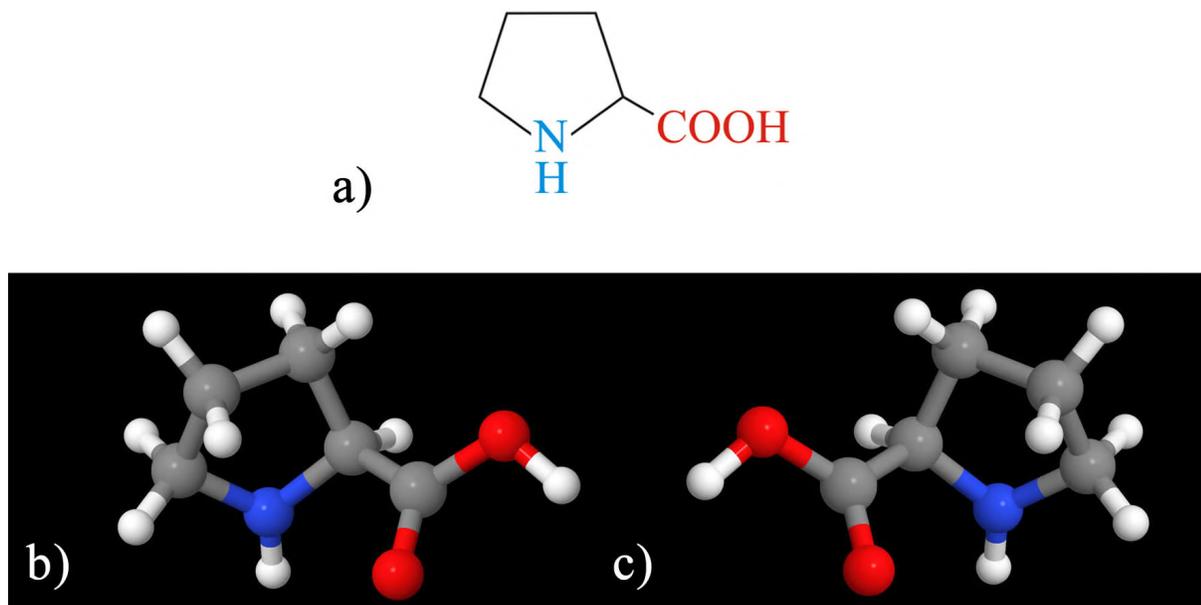
4.2.15. Prolina -  $C_5H_9NO_2$ 

Figura 4.24: a) Estructura química del L-Prolina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Prolina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno, se observa la característica estructura cíclica. c) El enantiómero D-Prolina.

La Prolina, abreviada como Pro o P, es un aminoácido alfa que forma parte de la biosíntesis de proteínas. Está conformado por un grupo imino y carboxilo, así como un grupo pirrolidina  $((CH_2)_4NH)$  en su Grupo R, del cual tres carbonos están ligados al grupo imino, esta conformación cíclica le da una estructura de anillo rígido, rotacionalmente restringido, única entre todos los aminoácidos.<sup>16,30</sup>

La Prolina es un iminoácido no-esencial, alifático, hidrofóbico y no-polar. Su peculiar estructura le impide ocupar posiciones en cadenas normalmente ocupadas por otros aminoácidos y comúnmente se encuentra en la superficie de las proteínas, por lo que juega un papel importante en funciones de reconocimiento molecular. Se encuentra en altas concentraciones en el colágeno, proteína que forma parte del tejido de la piel, tendones, huesos y otros tejidos conectivos.<sup>24,40</sup>

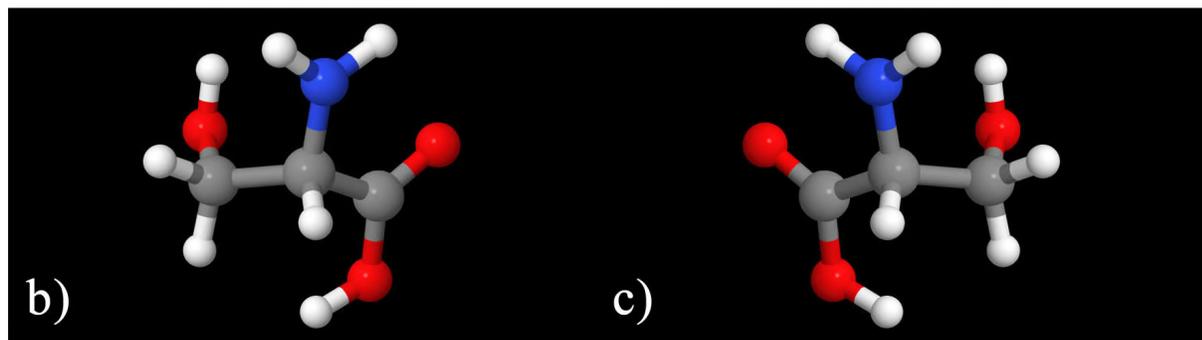
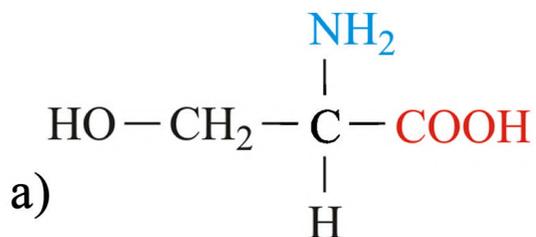
4.2.16. Serina -  $C_3H_7NO_3$ 

Figura 4.25: a) Estructura química del L-Serina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Serina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Serina.

La Serina, abreviada como Ser o S, es un aminoácido alfa, compuesto por un grupo amino y un grupo carboxilo, así como un grupo hidroximetil ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ) como Grupo R.<sup>30</sup>

La Serina es un aminoácido no-esencial, hidrofílico, polar y de carga neutra. Puede encontrarse tanto en el interior como en el exterior de las proteínas, aunque son mucho más comunes en los centros funcionales, desarrolla un papel importante en los procesos de fosforilación y desfosforilación que regulan la actividad bioquímica de las proteínas.<sup>16,24,30</sup>

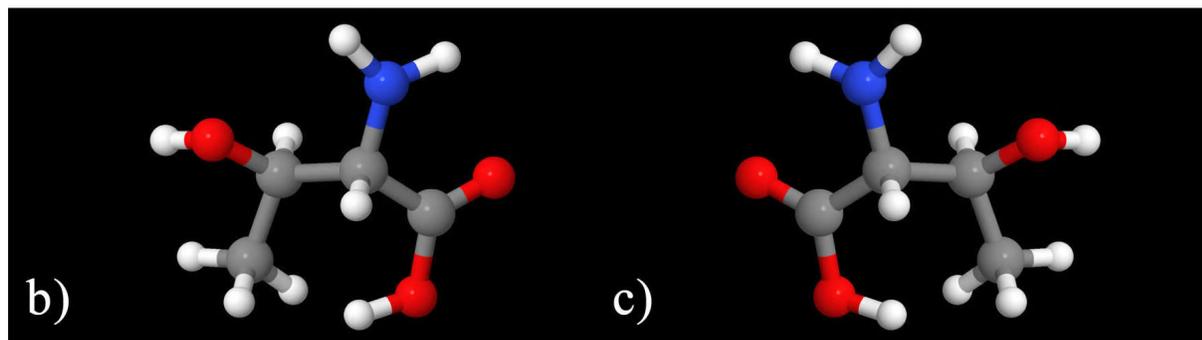
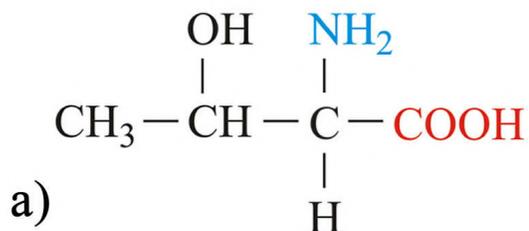
4.2.17. Treonina - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>

Figura 4.26: a) Estructura química del aminoácido L-Treonina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Treonina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Treonina.

La Treonina es un aminoácido alfa, abreviado como Thr o T, compuesto por un grupo amino y un grupo carboxilo y una cadena lateral que termina en un grupo metil (CH<sub>3</sub>-CH(OH)).<sup>30</sup>

La Treonina se considera un aminoácido esencial, hidrofílico, polar y de carga neutral. Junto con la Serina (Ser) forma parte de los procesos de fosforilación y desfosforilación, adicionalmente interacciona con azúcares residuales.<sup>24</sup>

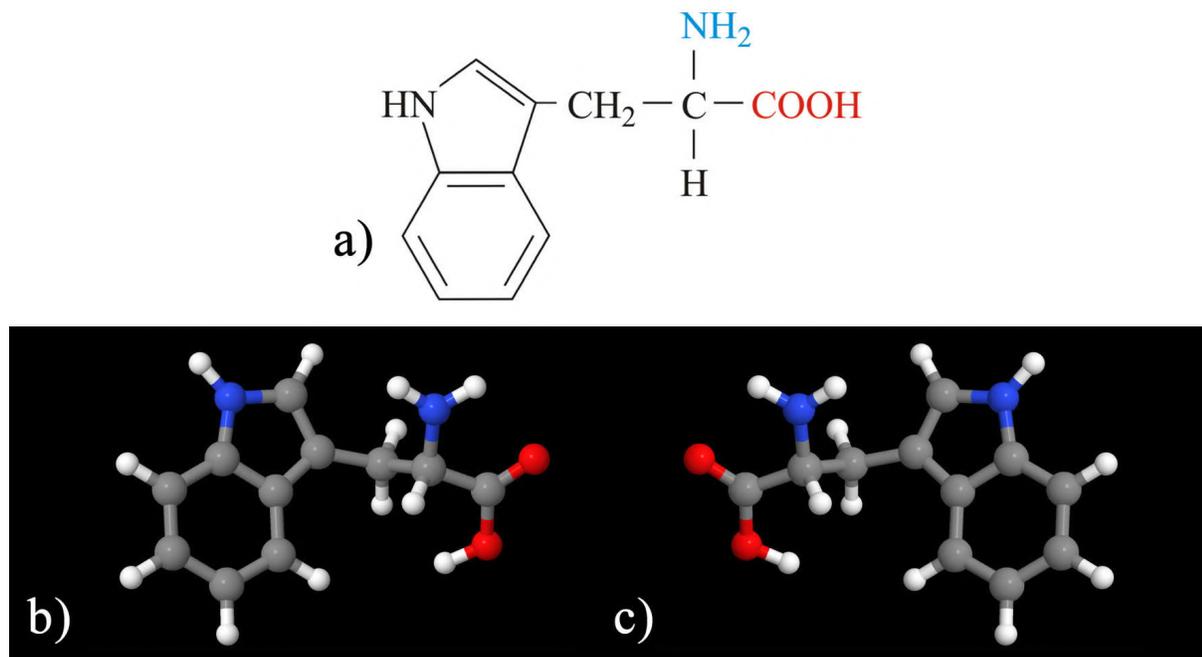
4.2.18. Triptófano -  $C_{11}H_{12}N_2O_2$ 

Figura 4.27: a) Estructura química del aminoácido L-Triptófano.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Triptófano. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Triptófano.

El Triptófano, abreviado Trp o W, es un aminoácido esencial con un grupo indol ( $Ph-NH-CH=C-CH_2$ ), un grupo heterocíclico, de estructura bicíclica formado por un anillo benceno unido a un anillo pirrol en su cadena lateral, adicional a los grupos amino y carboxilo comunes en todos los aminoácidos.<sup>30</sup>

Se considera un aminoácido esencial, hidrofóbico, aromático, no-polar y de carga neutra. Actúa como precursor de neurotransmisores como la serotonina, melatonina, nicotinamida, etc. El grupo indol absorbe radiación UV, propiedad que se utiliza para realizar mediciones de concentración de proteínas mediante espectrofotometría.<sup>16,24</sup>

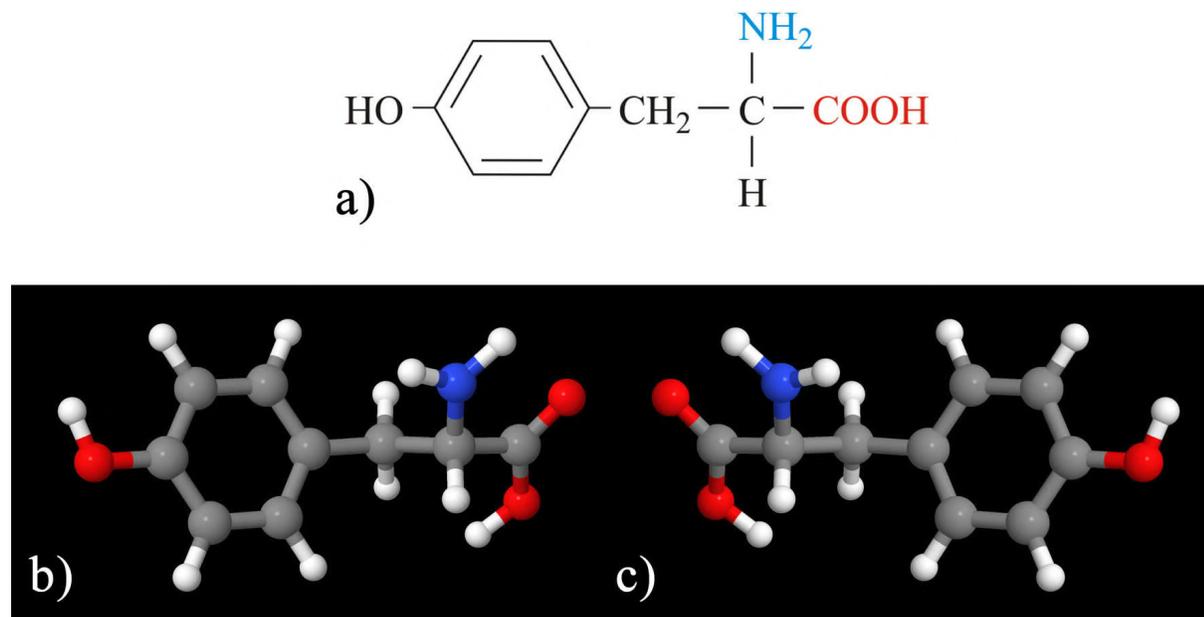
4.2.19. Tirosina -  $C_9H_{11}NO_3$ 

Figura 4.28: a) Estructura química del aminoácido L-Tirosina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Tirosina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Tirosina.

La Tirosina, abreviada como Tyr o Y, es uno de los 20 aminoácidos que forman las proteínas, se compone de un grupo amino, un grupo carboxilo y un grupo fenólico (OH-Ph-CH<sub>2</sub>) como cadena lateral.<sup>30</sup>

Es un aminoácido no-esencial, hidrofóbico, aromático, polar con carga neutra. Se encuentra comúnmente en el interior de las proteínas, donde contribuyen a la estabilidad estructural de estas, adicionalmente forman parte del proceso de fosforilación y el proceso de transmisión de señales por enzimas conocidas como quinasas.<sup>16,24,30</sup>

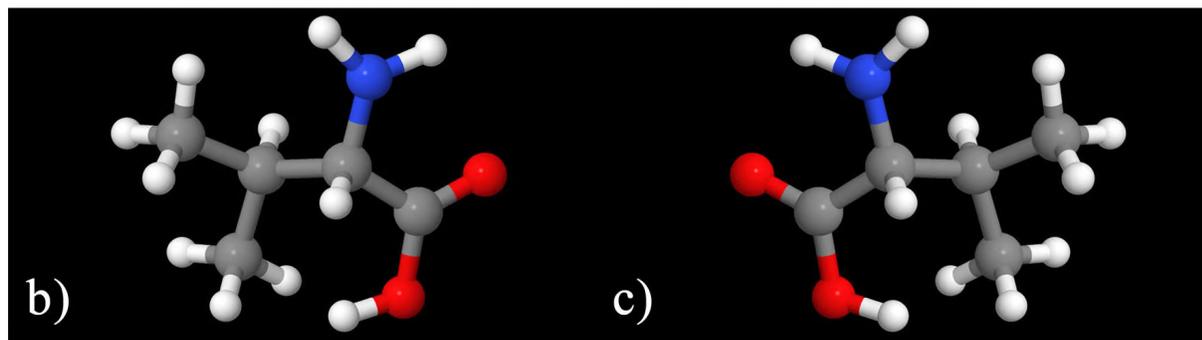
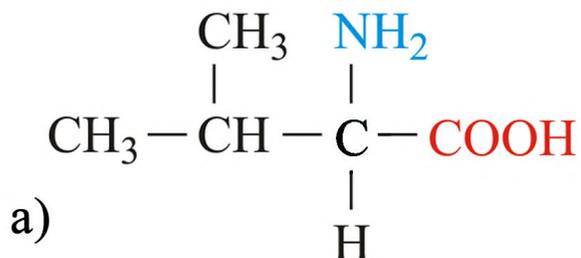
4.2.20. Valina -  $C_5H_{11}NO_2$ 

Figura 4.29: a) Estructura química del aminoácido L-Valina.<sup>30</sup> b) Modelo tridimensional del enantiómero L-Valina. En gris los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno, en rojo los átomos de oxígeno, en blanco los átomos de hidrógeno. c) El enantiómero D-Valina.

La Valina, abreviada como Val o V, es un aminoácido compuesto por los grupos comunes amino y carboxilo, además de un grupo isopropil  $((CH_3)_2-CH)$  como Grupo R.<sup>30</sup>

Aminoácido esencial, hidrofóbico, alifático, no-polar y de carga neutra. Dada la naturaleza poco reactiva de su Grupo R, forma parte de pocos procesos que involucran las funciones proteínicas, por otro lado juega un papel importante en el reconocimiento de substratos y ligandos hidrofóbicos como son los lípidos. Estas mismas interacciones ocurren en el interior de las proteínas donde este aminoácido se agrupa para proveer estabilidad estructural a la proteína.<sup>24,30</sup>

### 4.3. Propiedades Generales

En el interés de poder observar las propiedades descritas para todos los aminoácidos, se presentan de manera simplificada en las siguientes tablas. La tabla 4.1 describe la cantidad de átomos y mediante la Fórmula Lineal, el Grupo R o Cadena Lateral que distingue a un aminoácido de otro y es responsable de sus diferentes propiedades.

La tabla 4.2 describe de manera resumida las propiedades físicas y químicas generales de las moléculas para todos los aminoácidos, como fueron presentadas individualmente.

Tabla 4.1: Los 20 Aminoácidos descritos, su número de átomos y la Fórmula Lineal que describe su Grupo R o cadena lateral.

<b>Aminoácido</b>	<b>No. de Átomos</b>	<b>Grupo R Fórmula Lineal</b>
<i>Alanina (Ala)</i>	13	CH <sub>3</sub>
<i>Arginina (Arg)</i>	27	HN <sub>2</sub> =C(NH <sub>2</sub> )-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
<i>Asparagina (Asn)</i>	17	H <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub>
<i>Ácido Aspártico (Asp)</i>	15	CH <sub>2</sub> -COOH
<i>Cisteína (Cys)</i>	14	CH <sub>2</sub> -SH
<i>Ácido Glutámico (Glu)</i>	19	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH
<i>Glutamina (Gln)</i>	20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-H <sub>2</sub> N
<i>Glicina (Gly)</i>	10	H
<i>Histidina (His)</i>	20	CH <sub>2</sub> -NH-CH=N-CH=C
<i>Isoleucina (Ile)</i>	22	CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
<i>Leucina (Leu)</i>	22	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>
<i>Lisina (Lys)</i>	25	NH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
<i>Metionina (Met)</i>	20	CH <sub>3</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
<i>Fenilalanina (Phe)</i>	23	Ph-CH <sub>2</sub>
<i>Prolina (Pro)</i>	17	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH
<i>Serina (Ser)</i>	14	CH <sub>2</sub> -OH
<i>Treonina (Thr)</i>	17	CH <sub>3</sub> -CH(OH)
<i>Triptófano (Trp)</i>	27	Ph-NH-CH=C-CH <sub>2</sub>
<i>Tirosina (Tyr)</i>	24	OH-Ph-CH <sub>2</sub>
<i>Valina (Val)</i>	19	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH

Tabla 4.2: Propiedades físicas y químicas generales para los 20 aminoácidos, como fueron descritas individualmente.

<b>Aminoácido</b>	<b>Esencial / No-esencial</b>	<b>Hidrofóbico / Hidrofílico</b>	<b>Polar / No-Polar</b>	<b>Carga</b>	<b>Aromático / Alifático</b>
<i>Alanina (Ala)</i>	No-Esencial	Hidrofóbico	No-polar	Neutral	Alifático
<i>Arginina (Arg)</i>	Semi-Esencial	Hidrofílico	Polar	Positivo	Alifático
<i>Asparagina (Asn)</i>	No-Esencial	Hidrofílico	Polar	Neutral	Alifático
<i>Ácido Aspártico (Asp)</i>	No-Esencial	Hidrofílico	Polar	Negativo	n/a
<i>Cisteína (Cys)</i>	No-Esencial	Hidrofóbico	Polar	Neutral	n/a
<i>Ácido Glutámico (Glu)</i>	No-Esencial	Hidrofílico	Polar	Negativo	n/a
<i>Glutamina (Gln)</i>	Semi-Esencial	Hidrofílico	Polar	Neutral	n/a
<i>Glicina (Gly)</i>	No-Esencial	Hidrofóbico	No-polar	Neutral	Alifático
<i>Histidina (His)</i>	Semi-Esencial	Hidrofílico	Polar	Positivo	Aromático
<i>Isoleucina (Ile)</i>	Esencial	Hidrofóbico	No-polar	Neutral	Alifático
<i>Leucina (Leu)</i>	Esencial	Hidrofóbico	No-polar	Neutral	Alifático
<i>Lisina (Lys)</i>	Esencial	Hidrofílico	Polar	Positivo	n/a
<i>Metionina (Met)</i>	Esencial	Hidrofóbico	No-polar	Neutral	n/a
<i>Fenilalanina (Phe)</i>	Esencial	Hidrofóbico	No-polar	Neutral	Aromático
<i>Prolina (Pro)</i>	No-Esencial	Hidrofóbico	No-polar	Neutral	Alifático
<i>Serina (Ser)</i>	No-Esencial	Hidrofílico	Polar	Neutral	n/a
<i>Treonina (Thr)</i>	Esencial	Hidrofílico	Polar	Neutral	n/a
<i>Triptófano (Trp)</i>	Esencial	Hidrofóbico	No-polar	Neutral	Aromático
<i>Tirosina (Tir)</i>	No-Esencial	Hidrofóbico	Polar	Neutral	Aromático
<i>Valina (Val)</i>	Esencial	Hidrofóbico	Non-polar	Neutral	Alifático

Tomando en cuenta estas propiedades generales, físicas y químicas, podemos pasar al análisis de los resultados obtenidos mediante el método computacional numérico.

# Capítulo 5

## Resultados y Análisis

Dados los valores para la posición espacial de los átomos para cada uno de los 20 aminoácidos, se realizó el proceso de cálculo numérico computacional para cada uno de ellos. A continuación se presentan los resultados obtenidos en varias tablas. El propósito general de este trabajo es calcular los valores del Índice de Quiralidad para la familia de los aminoácidos y de ser posible encontrar correlaciones entre estos valores y las propiedades físicas y químicas de estos.

El programa utilizado para realizar los cálculos numéricos nos da como resultado dos cantidades explícitas, el valor para el Índice de Quiralidad y la Distancia Máxima [ $\text{\AA}$ ] utilizada como valor de normalización. Adicionalmente podemos obtener de la relación de estos valores (ecuación 3.9) la Distancia de Hausdorff [ $\text{\AA}$ ].

En la tabla 5.1 se presentan los resultados de estas tres cantidades para los 20 aminoácidos, redondeados a la diezmilésima. En la tabla 5.2, se observan individualmente ordenados de mayor a menor, lo que será de utilidad más adelante al analizar los casos extremos de manera comparativa.

Tabla 5.1: Valores obtenidos para el Índice de Quiralidad, Distancia Máxima y Distancia de Hausdorff para los 20 Aminoácidos.

Aminoácido	Índice de Quiralidad	Distancia Máxima [Å]	Distancia de Hausdorff [Å]
<i>Alanina (Ala)</i>	0.1753	4.6895	0.8221
<i>Arginina (Arg)</i>	0.1304	10.2434	1.3357
<i>Asparagina (Asn)</i>	0.1589	7.3511	1.1681
<i>Ácido Aspártico (Asp)</i>	0.1842	5.4742	1.0083
<i>Cisteína (Cys)</i>	0.1626	5.2421	0.8524
<i>Ácido Glutámico (Glu)</i>	0.1258	6.5618	0.8255
<i>Glutamina (Gln)</i>	0.1612	7.4742	1.2048
<i>Glicina (Gly)</i>	0.0000	4.6891	0.0000
<i>Histidina (His)</i>	0.1084	7.8825	0.8545
<i>Isoleucina (Ile)</i>	0.1376	7.7764	1.0700
<i>Leucina (Leu)</i>	0.1354	7.311	0.9899
<i>Lisina (Lys)</i>	0.1297	9.2165	1.1954
<i>Metionina (Met)</i>	0.1262	8.4902	1.0715
<i>Fenilalanina (Phe)</i>	0.1592	8.4967	1.3527
<i>Prolina (Pro)</i>	0.1575	6.2813	0.9893
<i>Serina (Ser)</i>	0.1744	4.6896	0.8179
<i>Treonina (Thr)</i>	0.1736	5.511	0.9567
<i>Triptófano (Trp)</i>	0.1465	9.3132	1.3644
<i>Tirosina (Tyr)</i>	0.1586	9.1196	1.4464
<i>Valina (Val)</i>	0.1507	5.6902	0.8575

Tabla 5.2: Las tres medidas relevantes, ordenadas de mayor a menor con su respectivo aminoácido.

	<b>Aminoácido</b>	<b>Índice de Quiralidad</b>	<b>Aminoácido</b>	<b>Distancia Máxima [Å]</b>	<b>Aminoácido</b>	<b>Distancia de Hausdorff [Å]</b>
1.-	<i>Ácido Aspártico (Asp)</i>	0.1842	<i>Arginina (Arg)</i>	10.2434	<i>Tirosina (Tyr)</i>	1.4464
2.-	<i>Alanina (Ala)</i>	0.1753	<i>Triptófano (Trp)</i>	9.3132	<i>Triptófano (Trp)</i>	1.3644
3.-	<i>Serina (Ser)</i>	0.1744	<i>Lisina (Lys)</i>	9.2165	<i>Fenilalanina (Phe)</i>	1.3527
4.-	<i>Treonina (Thr)</i>	0.1736	<i>Tirosina (Tyr)</i>	9.1196	<i>Arginina (Arg)</i>	1.3357
5.-	<i>Cisteína (Cys)</i>	0.1626	<i>Fenilalanina (Phe)</i>	8.4967	<i>Glutamina (Gln)</i>	1.2048
6.-	<i>Glutamina (Gln)</i>	0.1612	<i>Metionina (Met)</i>	8.4902	<i>Lisina (Lys)</i>	1.1954
7.-	<i>Fenilalanina (Phe)</i>	0.1592	<i>Histidina (His)</i>	7.8825	<i>Asparagina (Asn)</i>	1.1681
8.-	<i>Asparagina (Asn)</i>	0.1589	<i>Isoleucina (Ile)</i>	7.7764	<i>Metionina (Met)</i>	1.0715
9.-	<i>Tirosina (Tyr)</i>	0.1586	<i>Glutamina (Gln)</i>	7.4742	<i>Isoleucina (Ile)</i>	1.0700
10.-	<i>Prolina (Pro)</i>	0.1575	<i>Asparagina (Asn)</i>	7.3511	<i>Ácido Aspártico (Asp)</i>	1.0083
11.-	<i>Valina (Val)</i>	0.1507	<i>Leucina (Leu)</i>	7.3110	<i>Leucina (Leu)</i>	0.9899
12.-	<i>Triptófano (Trp)</i>	0.1465	<i>Ácido Glutámico (Glu)</i>	6.5618	<i>Prolina (Pro)</i>	0.9893
13.-	<i>Isoleucina (Ile)</i>	0.1376	<i>Prolina (Pro)</i>	6.2813	<i>Treonina (Thr)</i>	0.9567
14.-	<i>Leucina (Leu)</i>	0.1354	<i>Valina (Val)</i>	5.6902	<i>Valina (Val)</i>	0.8575
15.-	<i>Arginina (Arg)</i>	0.1304	<i>Treonina (Thr)</i>	5.5110	<i>Histidina (His)</i>	0.8545
16.-	<i>Lisina (Lys)</i>	0.1297	<i>Ácido Aspártico (Asp)</i>	5.4742	<i>Cisteína (Cys)</i>	0.8524
17.-	<i>Metionina (Met)</i>	0.1262	<i>Cisteína (Cys)</i>	5.2421	<i>Ácido Glutámico (Glu)</i>	0.8255
18.-	<i>Ácido Glutámico (Glu)</i>	0.1258	<i>Serina (Ser)</i>	4.6896	<i>Alanina (Ala)</i>	0.8221
19.-	<i>Histidina (His)</i>	0.1084	<i>Alanina (Ala)</i>	4.6895	<i>Serina (Ser)</i>	0.8179
20.-	<i>Glicina (Gly)</i>	0.0000	<i>Glicina (Gly)</i>	4.6891	<i>Glicina (Gly)</i>	0.0000

## 5.1. Un Análisis Geométrico

Una vez obtenidos del cálculo los Índices de Quiralidad y los valores para la Distancia Máxima y de Hausdorff, podemos comenzar comparando los resultados obtenidos con las diferentes propiedades y características de la estructura geométrica de las moléculas. Se busca encontrar características similares entre aminoácidos con valores de quiralidad similares, tal que se pudiera construir una clasificación dadas sus propiedades geométricas.

Podemos notar de la tabla 5.2 la utilidad e importancia de la normalización mediante la Distancia Máxima, considerando que ésta varía desde valores de 4 a 10 Å, mientras que la Distancia de Hausdorff solo varía entre 0.8 y 1.5 Å. Notamos que la Arginina (Arg) tiene una distancia máxima de 10.2434 Å, el máximo valor entre los aminoácidos, virtualmente duplicando el tamaño de la Glicina (Gly) (4.6891 Å), sin embargo, a pesar de su gran tamaño tiene un índice de quiralidad de 0.1314, uno de los valores más bajos. Por otro lado, la Alanina (Ala), con una de las menores distancias máximas (4.6895 Å), tiene el segundo mayor índice de quiralidad (0.1753). Esto asegura que podemos analizar y comparar las diferencias en la estructura de los aminoácidos, aún dada la diferencia en sus tamaños.

### 5.1.1. Estructura Tetraédrica Nuclear

La propuesta original del uso de la Medida de Hausdorff como un Índice de Quiralidad, parte del estudio de la geometría tetraédrica (modelos clásicos de átomos de carbono tetra coordinados). Como se puede observar, una estructura similar está presente en la geometría tridimensional básica de los aminoácidos, por lo que puede resultar conveniente analizarla para los diferentes casos, análogo al estudio de nano partículas donde se analizan las propiedades y características de un núcleo común en una familia de moléculas.<sup>10,11</sup>

Suponiendo una estructura tetraédrica ideal compuesta por cinco puntos, ésta presenta múltiples planos de simetría, por lo que se considera un objeto aquiral. Para los aminoácidos los ángulos de enlace cambiarán para equilibrar las fuerzas generadas por estos en el interior de la molécula, estos cambios no serán necesariamente simétricos o uniformes, por lo que en general estos “núcleos tetraédricos” tendrán un Índice de Quiralidad distinto de cero.

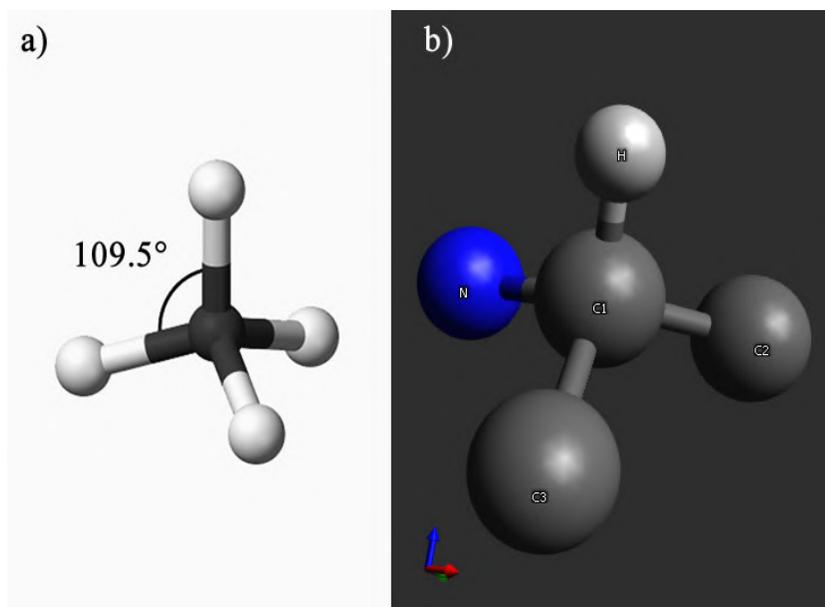


Figura 5.1: **a)** Estructura de enlaces tetraédrica ideal, la longitud de los enlaces se asume igual y todos los ángulos de enlace con el átomo central como vértice son de  $109.5^\circ$ , esta estructura tetraédrica ideal puede considerarse un objeto aquiral.<sup>41</sup> **b)** Estructura de enlaces tetraédricos para el caso de los aminoácidos. Alrededor del carbono  $\alpha$  observamos un átomo de nitrógeno del grupo amino ( $\text{NH}_2$ ), un átomo de carbono del grupo carboxilo ( $\text{COOH}$ ), un átomo de hidrógeno y un átomo de carbono común a los Grupos R (este se reemplaza por un átomo de hidrógeno para el caso de la Glicina (Gly)).

En la tabla 5.3 podemos observar los Índices de Quiralidad de la subestructura tetraédrica para cada aminoácido, junto con los seis ángulos de enlace (considerando el carbono  $\alpha$  como vértice). Podemos observar que estos valores son menores a los obtenidos para los casos de los aminoácidos completos (alrededor del 10% del valor de los índices globales). En general los ángulos de enlace presentan ligeras desviaciones del valor ideal de  $109.5^\circ$  de una estructura tetraédrica ideal (menores al 5%), por lo que podemos suponer que su efecto en la modificación de la estructura de las moléculas (y por lo tanto en el valor de quiralidad) es pequeño.

Tabla 5.3: Índices de Quiralidad de las subestructuras tetraédricas para cada aminoácido, adicionalmente se notan los valores de los cuatro ángulos de enlace alrededor del carbono  $\alpha$  para cada caso.

Aminoácido	Índice de Quiralidad	Ángulo de Enlace [°]					
		$CC_{\alpha}C_R$	$CC_{\alpha}H$	$C_R C_{\alpha}H$	$NC_{\alpha}C_R$	$NC_{\alpha}C$	$NC_{\alpha}H$
<i>Histidina (His)</i>	0.0280	110.38	106.66	114.84	106.34	110.94	107.67
<i>Ácido Aspártico (Asp)</i>	0.0236	112.67	105.84	108.24	104.49	118.72	106.40
<i>Arginina (Arg)</i>	0.0187	111.39	107.59	109.98	111.00	108.77	108.05
<i>Alanina (Ala)</i>	0.0177	112.83	107.27	109.44	107.61	111.02	108.61
<i>Leucina (Leu)</i>	0.0170	112.82	104.98	108.30	110.16	112.31	107.94
<i>Glutamina (Gln)</i>	0.0169	110.98	107.66	109.77	108.71	110.98	108.71
<i>Ácido Glutámico (Glu)</i>	0.0167	111.27	107.76	109.61	108.51	110.96	108.70
<i>Asparagina (Asn)</i>	0.0164	110.70	107.18	109.88	109.53	110.99	108.51
<i>Prolina (Pro)</i>	0.0158	107.97	106.73	111.65	114.32	106.25	109.99
<i>Metionina (Met)</i>	0.0155	110.93	107.08	109.31	109.84	111.00	108.61
<i>Valina (Val)</i>	0.0152	110.83	109.32	107.01	109.84	110.98	108.79
<i>Tirosina (Tyr)</i>	0.0151	108.01	110.10	107.90	110.87	111.01	108.91
<i>Serina (Ser)</i>	0.0147	111.59	106.86	108.41	110.82	111.04	107.93
<i>Triptófano (Trp)</i>	0.0147	109.79	107.61	110.22	109.06	111.03	109.12
<i>Cisteína (Cys)</i>	0.0146	112.48	107.28	109.17	108.56	110.94	108.31
<i>Isoleucina (Ile)</i>	0.0140	111.83	106.46	108.34	111.36	110.99	107.61
<i>Treonina (Thr)</i>	0.0131	110.70	107.36	108.72	110.55	111.02	108.38
<i>Lisina (Lys)</i>	0.0128	110.44	107.18	109.58	110.70	110.98	107.85
<i>Fenilalanina (Phe)</i>	0.0112	108.84	108.05	109.96	110.05	111.02	108.89

Aminoácido	Índice de Quiralidad	$CC_{\alpha}H$	$CC_{\alpha}H$	$HC_{\alpha}H$	$NC_{\alpha}C$	$NC_{\alpha}H$	$NC_{\alpha}H$
<i>Glicina (Gly)</i>	0.0000	109.19	109.19	106.83	110.25	111.03	110.25

Observando los Índices de Quiralidad (tabla 5.3) calculados solo para las secciones tetraédricas de cada aminoácido junto con los ángulos de enlace, podemos notar que estos no tienen una correlación directa con los Índices para los aminoácidos completos (tabla 5.2), sin embargo tenemos algunos detalles interesantes.

El caso de la Glicina (Gly) tiene un Índice con valor 0, sus ángulos son en general muy cercanos al valor ideal de  $109.5^\circ$  y adicionalmente presentan simetría. Dada la estructura común (*backbone*) entre los aminoácidos y el Grupo R simple de la Glicina, la simetría presente en la sección tetraédrica se mantiene en la estructura general de la molécula.

Este comportamiento no se replica en moléculas más complejas. La Histidina (His) tiene la sección tetraédrica con índice de quiralidad más grande y los ángulos más alejados del valor ideal de  $109.5^\circ$  (el ángulo  $C_R C_\alpha H$  con valor de  $114.84^\circ$  varía en un 4.76 %). Como se ha descrito, la conformación de los ángulos de enlace varía para balancear fuerzas presentes en la molécula, por lo que la presencia de enlaces complejos (la histidina tiene uno de los Grupos R más complejos, un anillo de imidazol unido a un grupo metileno) modifica los ángulos e indirectamente el Índice de Quiralidad.

### 5.1.2. Ángulos Diedros

Otro método para el análisis de la estructura de una molécula consiste en la medición de los ángulos diedros entre sus átomos. Este es particularmente útil en el análisis de polipéptidos y proteínas. Las posibles combinaciones de ángulos y enlaces entre aminoácidos y Grupos R son una forma de definir las configuraciones energéticas permitidas para estas moléculas.<sup>20,42</sup>

Los aminoácidos tienen una estructura bien determinada, comparten un *backbone* y difieren en su Grupo R. A su vez, los Grupos R difieren drásticamente entre sí, en algunos casos formando anillos y otras subestructuras secundarias (cadenas, tetraedros, etc.), por lo que es posible identificar una gran cantidad de ángulos diedros para las diferentes moléculas.

Para este análisis seleccionamos dos ángulos comunes para los 20 aminoácidos: un ángulo para el *backbone* formado por el átomo de oxígeno doblemente enlazado del grupo carboxilo, el átomo de carbono contiguo, el átomo de carbono  $\alpha$  y el átomo de nitrógeno

del grupo amino ( $OCC_{\alpha}N$ ); Por otro lado un ángulo que enlaza al grupo carboxilo con el Grupo R partiendo nuevamente del oxígeno doblemente enlazado del grupo carboxilo, el átomo de carbono contiguo, el átomo de carbono  $\alpha$  y el primer átomo de carbono del Grupo R (reemplazado por un átomo de hidrógeno en el caso de la Glicina (Gly)) ( $OCC_{\alpha}C_R$ ).

En ambos casos se selecciona el átomo de carbono doblemente enlazado del grupo carboxilo como punto de partida, ya que se considera un enlace particularmente estable.

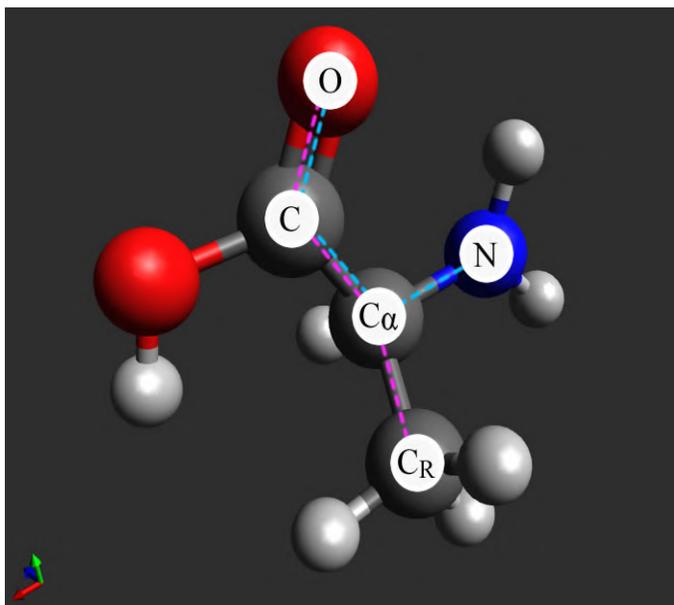


Figura 5.2: Tomando como ejemplo la molécula de Alanina, podemos observar dos diferentes cadenas de átomos que forman los dos ángulos diedros relevantes. Como una línea punteada azul se observan los átomos ( $OCC_{\alpha}N$ ) que forman el ángulo diedro del *backbone*, mientras que en rosa tenemos los átomos ( $OCC_{\alpha}C_R$ ), que forman el ángulo diedro para el Grupo R. Podemos notar inmediatamente las configuraciones opuestas de estas cadenas. Estos ángulos son diferentes para los diferentes aminoácidos y se analizan a detalle a continuación.

Tabla 5.4: Índices de Quiralidad ordenados de mayor a menor y ángulos diedros asociados, definidos sobre el *backbone* del aminoácido ( $OCC_{\alpha}N$ ) y hacia el Grupo R ( $OCC_{\alpha}C_R$ ).

Aminoácido	Índice de Quiralidad	Ángulo Diedro [°]	
		$OCC_{\alpha}N$	$OCC_{\alpha}C_R$
<i>Ácido Aspártico (Asp)</i>	0.1842	2.6	125.2
<i>Alanina (Ala)</i>	0.1753	0.6	121.5
<i>Serina (Ser)</i>	0.1744	0.0	124.2
<i>Treonina (Thr)</i>	0.1736	0.0	123.2
<i>Cisteína (Cys)</i>	0.1626	-180.0	-58.2
<i>Glutamina (Gln)</i>	0.1612	-180.0	-59.0
<i>Fenilalanina (Phe)</i>	0.1592	0.0	121.3
<i>Asparagina (Asn)</i>	0.1589	-180.0	-58.1
<i>Tirosina (Tyr)</i>	0.1586	0.0	121.7
<i>Prolina (Pro)</i>	0.1575	0.0	118.0
<i>Valina (Val)</i>	0.1507	0.0	122.3
<i>Triptófano (Trp)</i>	0.1465	0.0	120.7
<i>Isoleucina (Ile)</i>	0.1376	-180.0	-55.0
<i>Leucina (Leu)</i>	0.1354	118.9	-115.9
<i>Arginina (Arg)</i>	0.1304	-180.0	121.3
<i>Lisina (Lys)</i>	0.1297	0.0	123.2
<i>Metionina (Met)</i>	0.1262	0.0	122.4
<i>Ácido Glutámico (Glu)</i>	0.1258	-180.0	-59.1
<i>Histidina (His)</i>	0.1084	0.0	117.6

Aminoácido	Índice de Quiralidad	$OCC_{\alpha}N$	$OCC_{\alpha}H_R$
<i>Glicina (Gly)</i>	0.0000	0.0	121.8

En la tabla 5.4 observamos los 20 aminoácidos ordenados de mayor a menor según el valor de su índice de quiralidad, junto con el valor de los ángulos diedros seleccionados. Observamos que para el ángulo característico del *backbone* ( $OCC_{\alpha}N$ ) en la mayoría de los casos (17 de los 20 aminoácidos) este tiene un valor de 0 o -180 °, lo que indica que estos son coplanares, con orientaciones distintas. Por otro lado, el ángulo característico para el Grupo R ( $OCC_{\alpha}C_R$ ) varía en valores cercanos a -60 o 120 °. Es importante notar que el signo del ángulo solo varía dependiendo del átomo de partida seleccionado para la medición de este, los ángulos se dejan con valor negativo por consistencia.

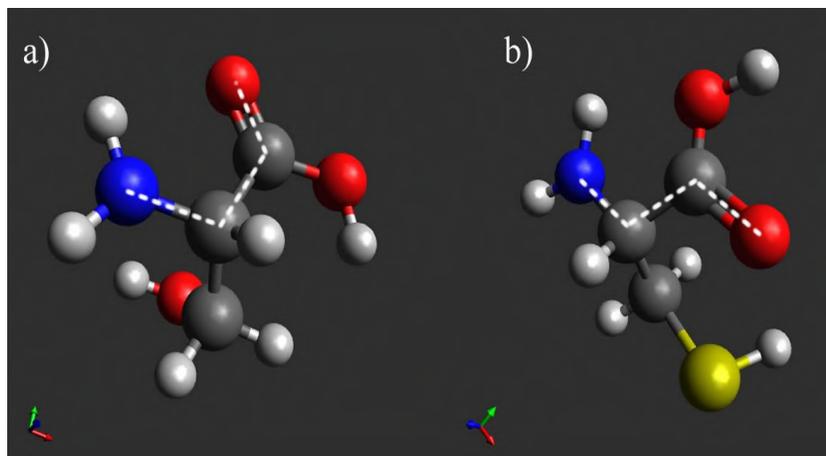


Figura 5.3: Para el ángulo diedro del *backbone* ( $OCC_{\alpha}N$ ), los ángulos  $0$  y  $-180^{\circ}$  indican que los átomos son coplanares, sin embargo en el caso de ángulo  $0^{\circ}$  (a) Serina (Ser)) los átomos extremos están orientados en la misma dirección respecto al eje del ángulo diedro, mientras que para el caso de ángulo  $-180^{\circ}$  (b) Cisteína (Cys)), los átomos extremo se encuentran orientados en direcciones opuestas respecto al eje.

El Ácido Aspártico (Asp) tiene un ángulo diedro  $OCC_{\alpha}N$  de  $2.6^{\circ}$  y la Alanina (Ala) un ángulo de  $0.6^{\circ}$ , podemos notar que estos son los aminoácidos con mayor índice de quiralidad (0.1842 y 0.1753 respectivamente).

La Leucina (Leu) es el único otro aminoácido con un ángulo distinto, con valor de  $118.9^{\circ}$ , sin embargo su índice de Quiralidad es mucho menor (0.1354). Estudiando su estructura (figura: 4.20), observamos la presencia de una sección tetraédrica secundaria, donde podemos definir un plano parcial de simetría para los átomos del Grupo R isobutilo. Es posible que esto tenga un efecto de disminución en el Índice de Quiralidad como se observará en algunos casos específicos más adelante.

Los cuatro aminoácidos con mayor Índice de Quiralidad (Ácido Aspártico (Asp), Alanina (Ala), Serina (Ser) y Treonina (Thr)), tienen diferencias de entre 1.24 a 4.24% en el ángulo del Grupo R ( $OCC_{\alpha}C_R$ ), adicional al hecho de que el Ácido Aspártico y la Alanina también difieren en el ángulo diedro del *backbone*. Es importante notar que otros aminoácidos también tienen diferencias (en general menores) o comportamientos muy particulares. Nuevamente sobresale la Leucina (Leu), con un ángulo de  $-115.9^{\circ}$ .

Esto es evidencia de que el análisis de ángulos de enlace y diedros puede revelar información interesante, particularmente si los definimos cubriendo los enlaces y la estructura de diferentes áreas de los aminoácidos. A continuación se observan algunos casos particulares de aminoácidos, analizando su estructura y ángulos seleccionados, comenzando con el caso de la Glicina, con índice de quiralidad cero y los casos para los tres mayores (Ácido Aspártico (Asp), Alanina (Ala), Serina (Ser)) y los tres menores (Histidina (His), Ácido Glutámico (Glu), Metionina (Met)) valores de Índice de Quiralidad.

### 5.1.3. Glicina - Índice de Quiralidad: 0

La Glicina (Gly) tiene en todos los casos el valor más bajo debido a la presencia de un plano de simetría  $\sigma$  (un plano que la divide en dos partes tales que pueden ser identificadas como imagen especular una de la otra), lo que la hace aquiral, esto se traduce en el cálculo de un valor para la distancia de Hausdorff de cero. Es importante notar que por naturaleza el cálculo no toma en cuenta propiedades físicas de la molécula, es decir, no todas las moléculas quirales compartirán las mismas propiedades físicas y químicas.

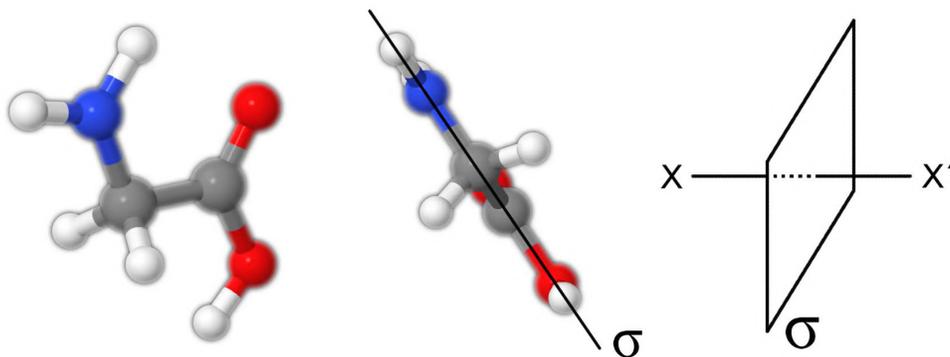


Figura 5.4: Plano de Simetría  $\sigma$  de la molécula de Glicina.

## 5.1.4. Ácido Aspártico (Asp) - Índice de Quiralidad: 0.1842

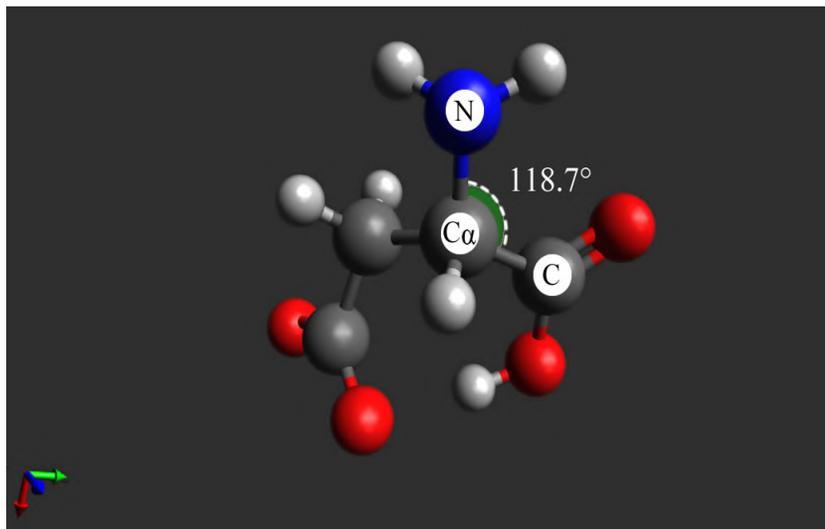


Figura 5.5: Ángulo de enlace del *backbone* (CC $\alpha$ N) de la molécula de Ácido Aspártico (Asp).

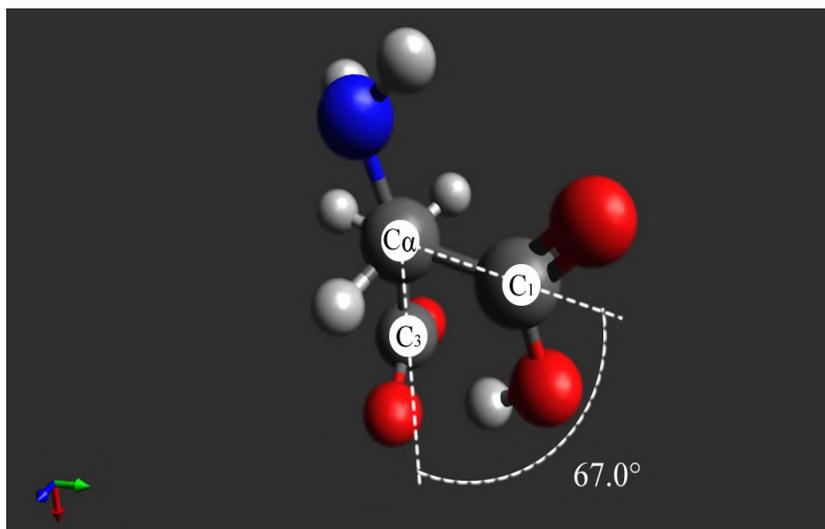


Figura 5.6: Ácido Aspártico (Asp) - Ángulo diedro definido a lo largo de la cadena de carbonos del aminoácido (C<sub>1</sub>C $\alpha$ C<sub>2</sub>C<sub>3</sub>, donde C<sub>1</sub> forma parte del grupo carboxilo (COOH) y C<sub>2</sub>,C<sub>3</sub> del Grupo R (CH<sub>2</sub>-COOH)).

El análisis recae en los ángulos entre enlaces, dado el ángulo de enlace (figura 5.5) de 118.7°, mayor al ángulo de enlace para un carbono tetraédrico (109.5°). Además, un ángulo diedro (figura 5.6) definido desde el grupo carboxilo sobre el Grupo R, de 67.0°, es un posible factor en el grado de quiralidad, ya que reduce las posibles simetrías.

## 5.1.5. Alanina (Ala) - Índice de Quiralidad: 0.1753

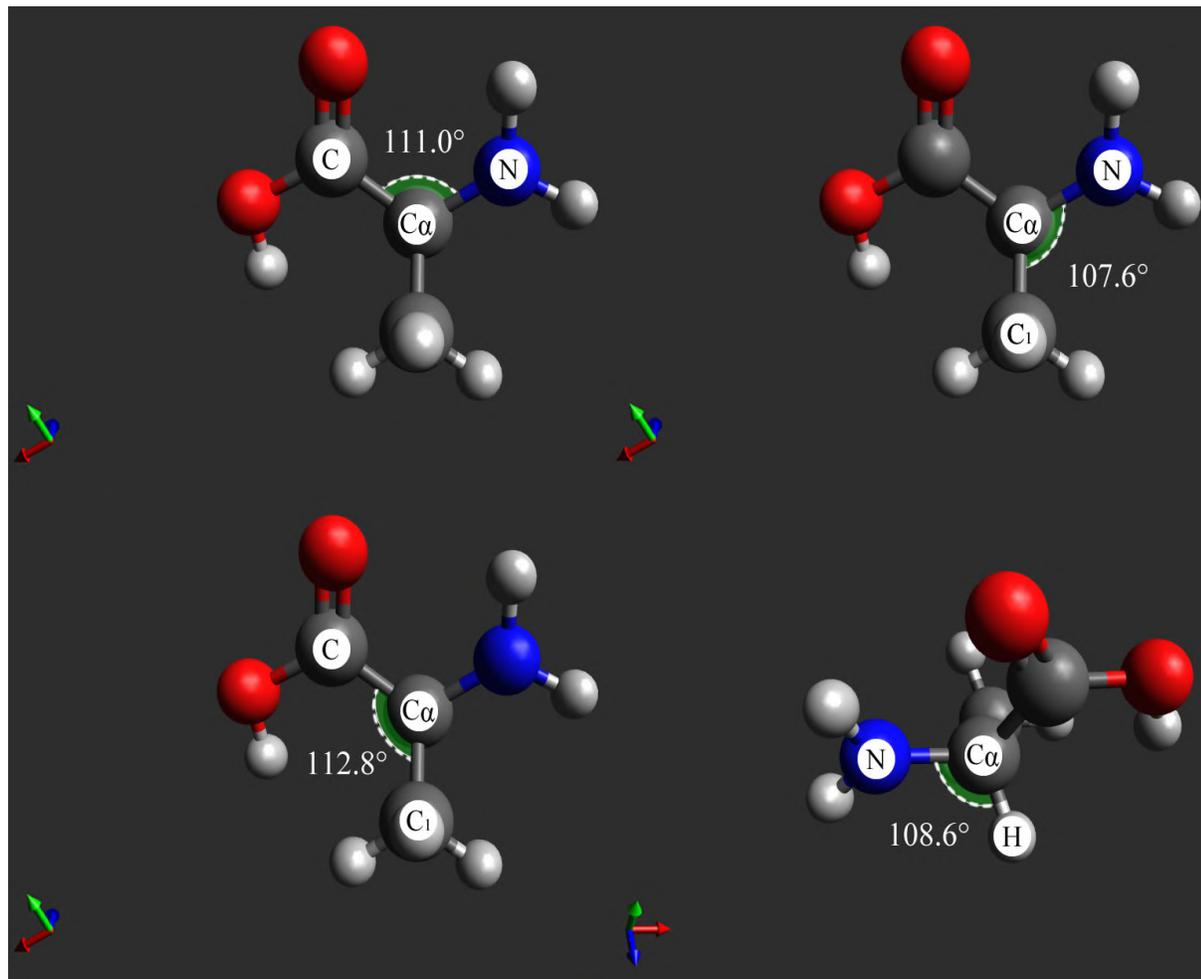


Figura 5.7: Alanina (Ala) - Ángulos de enlace alrededor del carbono  $\alpha$ . Podemos observar que la configuración de la Alanina es casi perfectamente tetraédrica.

En el caso de la Alanina (Ala) tenemos que la configuración del carbono  $\alpha$  es casi perfectamente tetraédrica, con cuatro de los ángulos relativos entre los distintos elementos (Grupos carboxilo, amino, R y el átomo de hidrógeno) con valores  $111^\circ$  ( $CC_\alpha N$ ),  $107.6^\circ$  ( $NC_\alpha C_1$ ),  $112.8^\circ$  ( $C_1 C_\alpha C$ ),  $108.6^\circ$  ( $H_1 C_\alpha N$ ). Esta configuración tetraédrica y dado que los cuatro grupos enlazados tienen constitución y configuración distinta, hace imposible establecer un plano de simetría en la estructura de la molécula, por lo que son factores importantes en el grado de quiralidad.

## 5.1.6. Serina (Ser)- Índice de Quiralidad: 0.1744

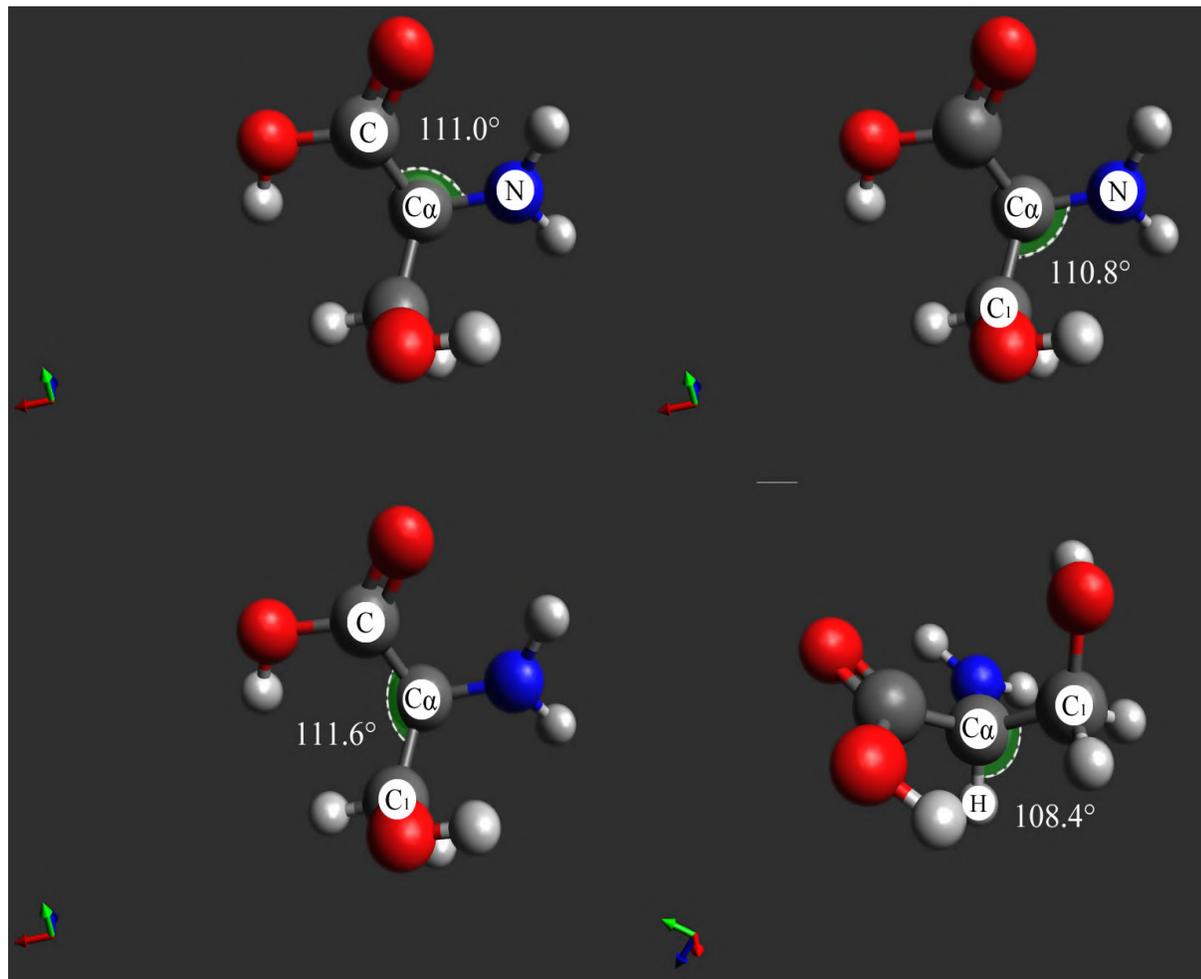


Figura 5.8: Serina (Ser)- Ángulos de enlace alrededor del carbono  $\alpha$ . Podemos observar que la configuración es casi perfectamente tetraédrica, análogo al caso de la Alanina.

La Serina (Ser) es un caso análogo a la Alanina, la configuración del carbono  $\alpha$  es nuevamente casi perfectamente tetraédrica, con ángulos:  $111^\circ$  ( $CC_\alpha N$ ),  $110.8^\circ$  ( $NC_\alpha C_1$ ),  $111.6^\circ$  ( $C_1 C_\alpha C$ ),  $108.4^\circ$  ( $HC_\alpha C_1$ ). Podemos relacionar el alto valor de quiralidad a la constitución y configuración de los distintos elementos de los cuatro enlaces.

Para establecer una comparación podemos analizar las moléculas con menor índice de quiralidad (exceptuando la Glicina (Gly)).

## 5.1.7. Histidina (His) - Índice de Quiralidad: 0.1048

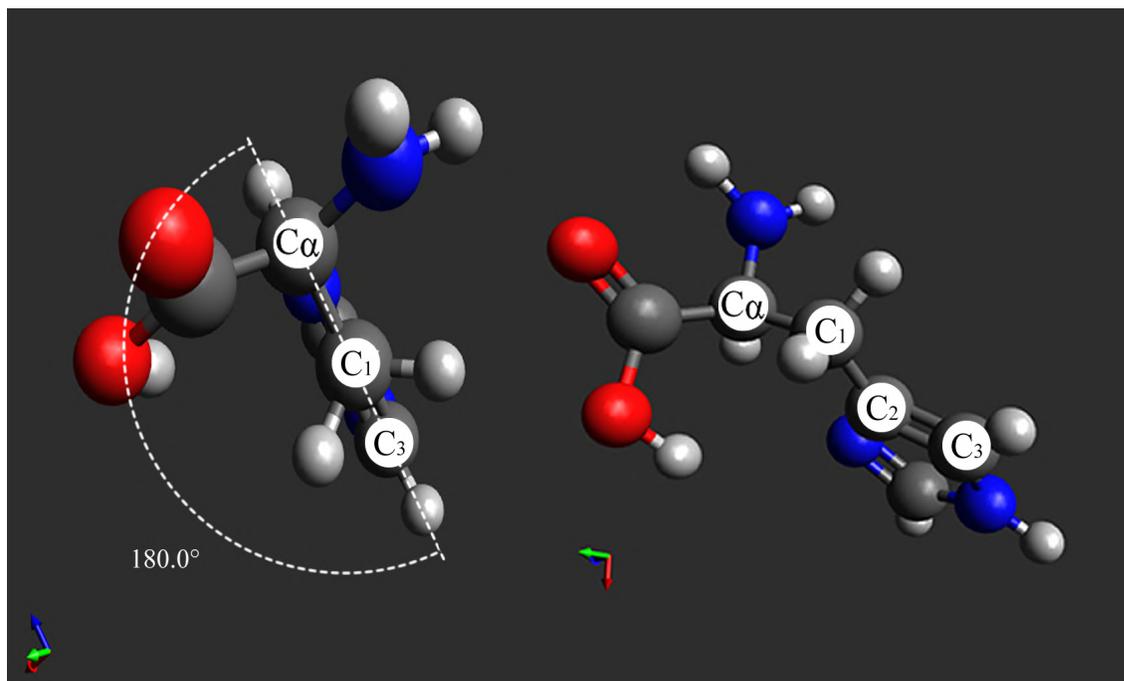


Figura 5.9: Histidina (His) - Ángulo diedro formado por tres carbonos del Grupo R y el carbono  $\alpha$ .

En el caso de la Histidina (His), con el índice de quiralidad más bajo (distinto de cero), observamos que los tres primeros carbonos del Grupo R y el carbono  $\alpha$  forman un ángulo diedro de  $180^\circ$ , dada esta configuración podemos observar un plano parcial donde tenemos simetría especular, que abarca los átomos del Grupo R y el carbono  $\alpha$ .

## 5.1.8. Ácido Glutámico (Glu) - Índice de Quiralidad: 0.1258

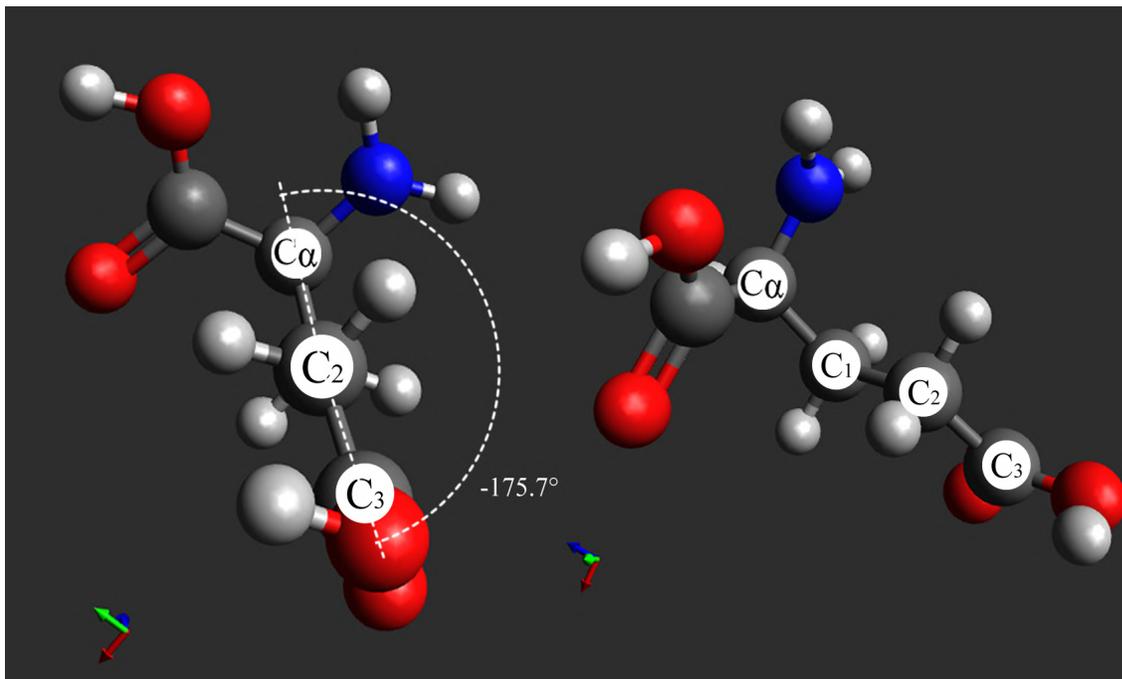


Figura 5.10: Ácido Glutámico (Glu) - Ángulo diedro formado por los tres carbonos del Grupo R y el carbono  $\alpha$ .

En el caso del Ácido Glutámico (Glu) observamos un ángulo diedro formado por los tres átomos de carbono del Grupo R y el carbono  $\alpha$ , con valor de  $-175.7^\circ$ . Nuevamente podemos observar la formación de un plano donde los átomos están muy cercanos a ser simétricos, abarcando el carbono  $\alpha$  y la mayoría de los átomos del Grupo R, exceptuando el hidrógeno final de la cadena.

## 5.1.9. Metionina (Met) - Índice de Quiralidad: 0.1262

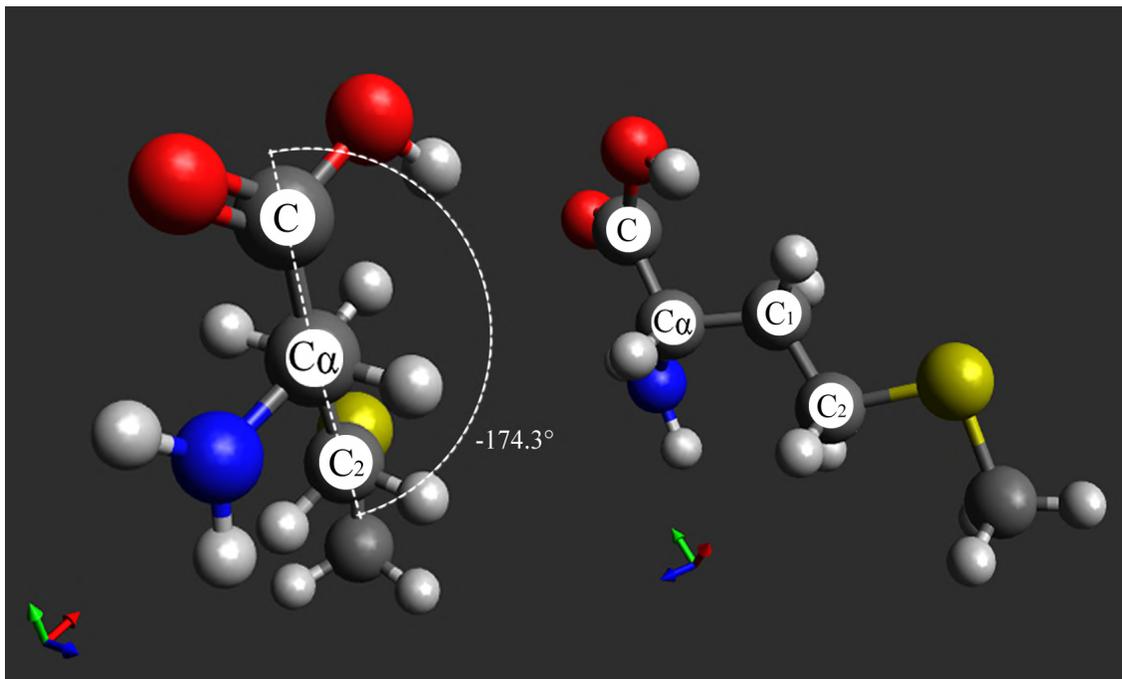


Figura 5.11: Metionina (Met) - Ángulo diedro formado por dos carbonos del Grupo R, el carbono  $\alpha$  y el carbono del Grupo Carboxilo.

Observamos un ángulo diedro con valor de  $174.3^\circ$ , sin embargo no es inmediatamente obvio que podamos establecer simetría parcial en la molécula, otra característica importante es la forma alargada de la molécula, sin embargo este efecto ya está considerado dada la Normalización mediante la Máxima Distancia.

Podemos plantear las siguientes observaciones para los casos con mayores y menores Índice de Quiralidad: los aminoácidos con mayor índice están más cercanos a una configuración tetraédrica simple, donde los elementos en cada enlace tienen todos constitución y configuración distinta. Por otro lado los casos de menor índice son moléculas más alargadas, con secciones donde podemos aproximar una configuración simétrica para la mayoría de los átomos dada la presencia de ángulos diedros cercanos a  $0^\circ$  ó  $180^\circ$ , tomando en cuenta también el efecto de la normalización, dado que las Distancias Máximas (His= $7.8825\text{Å}$ , Glu= $7.4742\text{Å}$ , Met= $8.4902\text{Å}$ ) están en el intervalo medio-superior entre los aminoácidos.

El análisis de la medida de quiralidad mediante la Distancia de Hausdorff es puramente geométrico, interpreta a los átomos como puntos en un espacio tridimensional, sin considerar las propiedades físicas y químicas responsables de los enlaces que dan forma a la molécula.

Analizando la estructura de la molécula desde este punto de vista, podemos observar las pequeñas variaciones en los ángulos entre los enlaces, los cuales modifican la posición relativa de los átomos formando patrones interesantes, observamos secciones coplanares, secciones con simetría parcial, etc.

Del análisis del “núcleo tetraédrico” podemos suponer que el mayor efecto en el valor de la quiralidad viene de las modificaciones en la estructura y posición de los grupos alrededor del carbono  $\alpha$ . Por otro lado, del análisis de ángulos diedros seleccionados observamos que moléculas en las cuales podemos identificar secciones con aproximadamente simétricas y ángulos diedros más cercanos a posiciones de equilibrio ( $0, 180^\circ$ ) tienden a valores de quiralidad menores.

## 5.2. Un Análisis Comparativo - Propiedades Fisicoquímicas Generales

En el análisis de las propiedades físico-químicas generales (tabla: 4.2), se grafica cada una de las propiedades, utilizando los tres valores obtenidos del cálculo computacional (Índice de Quiralidad, Distancia Máxima y Distancia de Hausdorff) ordenados de mayor a menor, con el interés de observar la posible formación de patrones en la distribución de estas propiedades, de acuerdo al aumento o disminución en los valores.

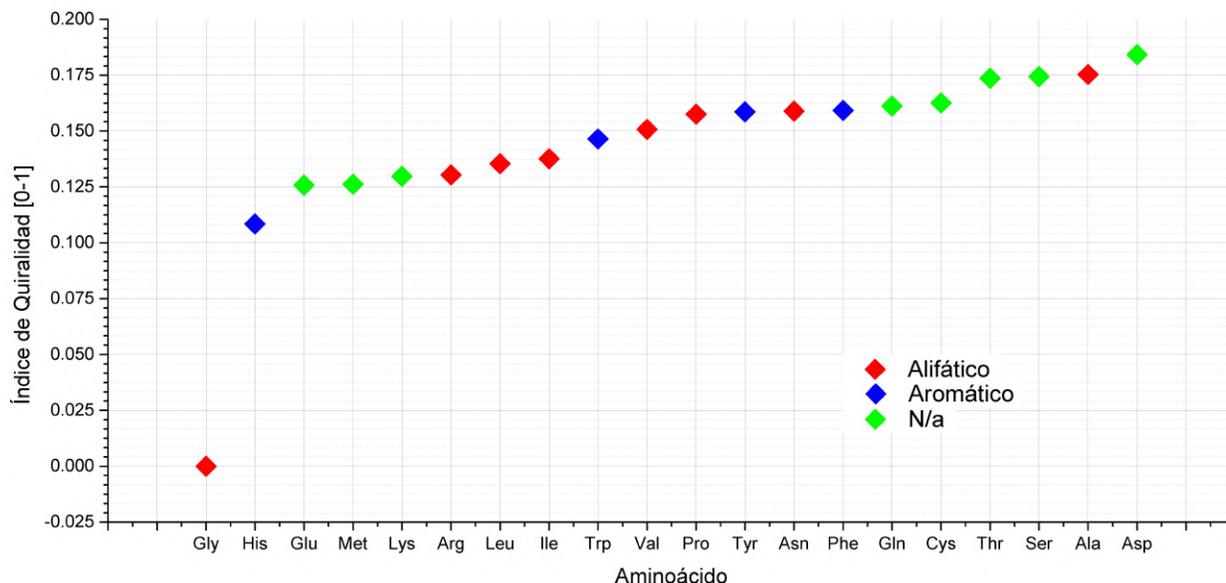


Figura 5.12: Índices de Quiralidad [0-1] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica a los aminoácidos como aromáticos o alifáticos, según sus características.

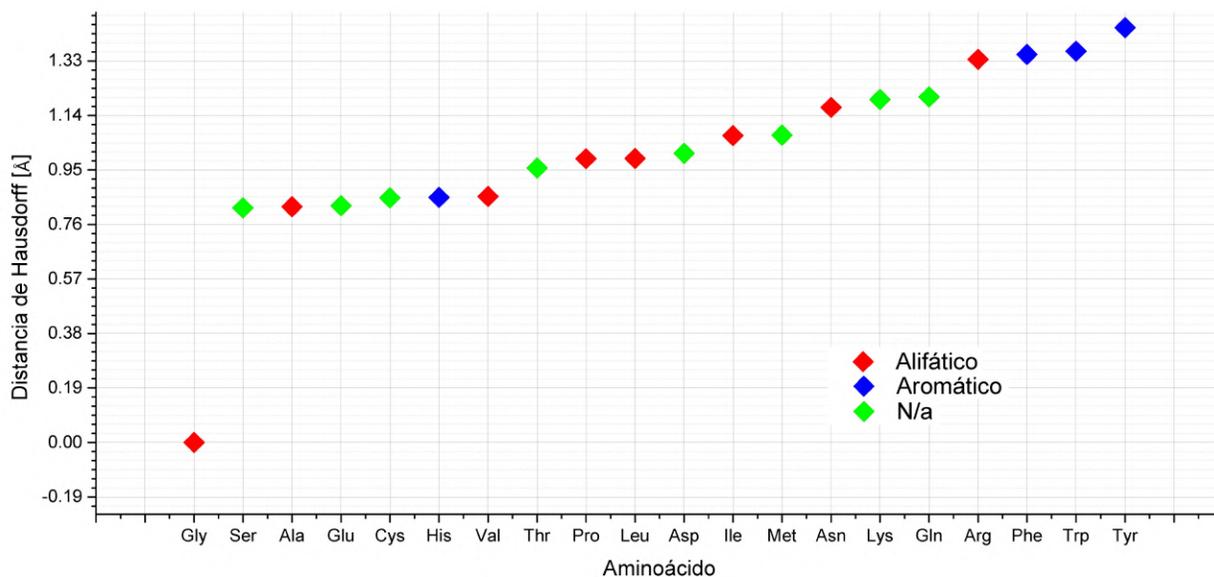


Figura 5.13: Distancia de Hausdorff [Å] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica a los aminoácidos como aromáticos o alifáticos, según sus características.

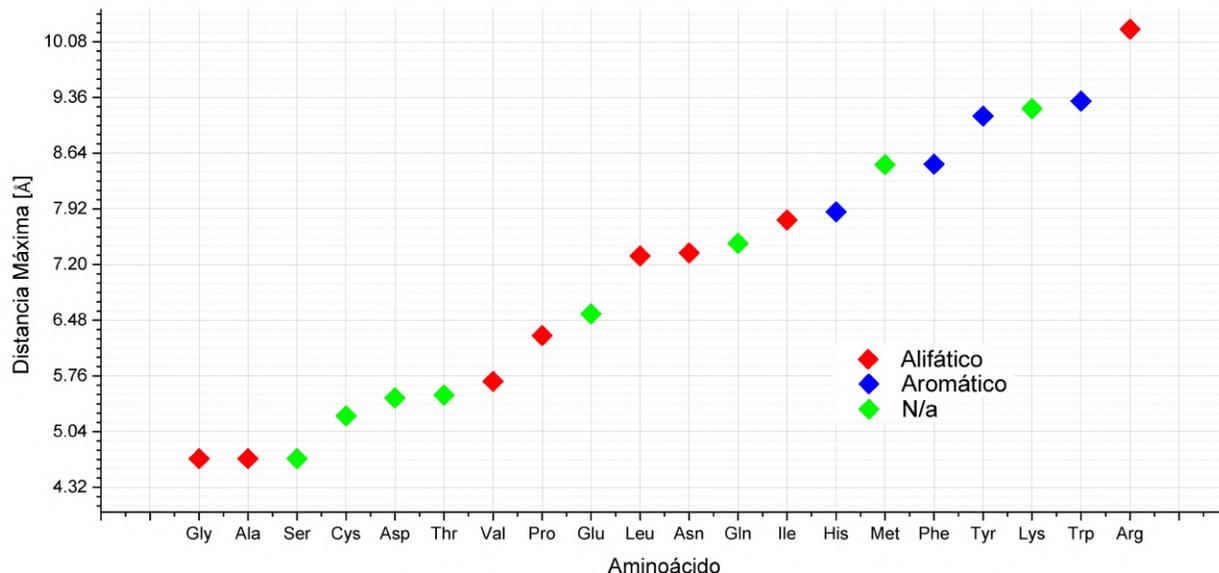


Figura 5.14: Distancia Máxima [Å] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica a los aminoácidos como aromáticos o alifáticos, según sus características.

En el caso de moléculas aromáticas y alifáticas, observando las medidas de la Distancia Máxima (Gráfica 5.14), tenemos una distribución más o menos uniforme de moléculas de diferentes tipos en todo el espectro, sin embargo una vez que observamos el Índice de Quiralidad (Gráfica 5.12), las moléculas alifáticas y aromáticas se acercan a los valores intermedios.

Adicionalmente tenemos que la Fenilalanina (Phe), el Triptófano (Trp) y la Tirosina (Tyr) tienen los valores para la distancia de Hausdorff más grandes (Gráfica 5.13), estos se caracterizan por la presencia de anillos aromáticos en su estructura. Curiosamente la Histidina (His), que califica como un compuesto aromático debido a la presencia de imidazol, tiene una Medida de Hausdorff mucho menor.

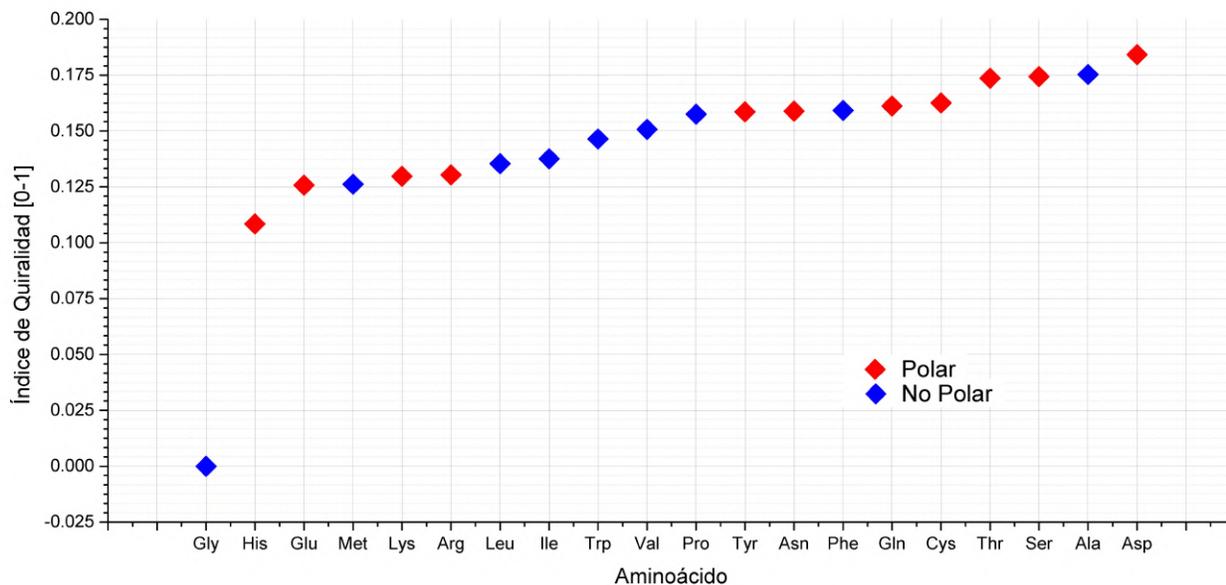


Figura 5.15: Índices de Quiralidad [0-1] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la polaridad de los aminoácidos según sus características.

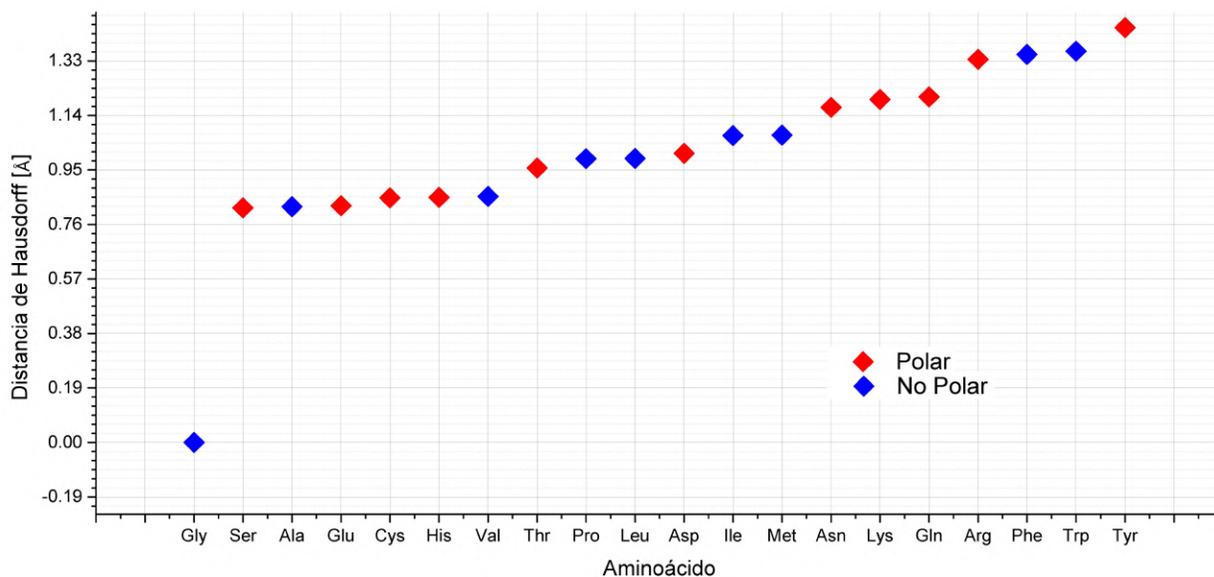


Figura 5.16: Distancia de Hausdorff [Å] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la polaridad de los aminoácidos según sus características.

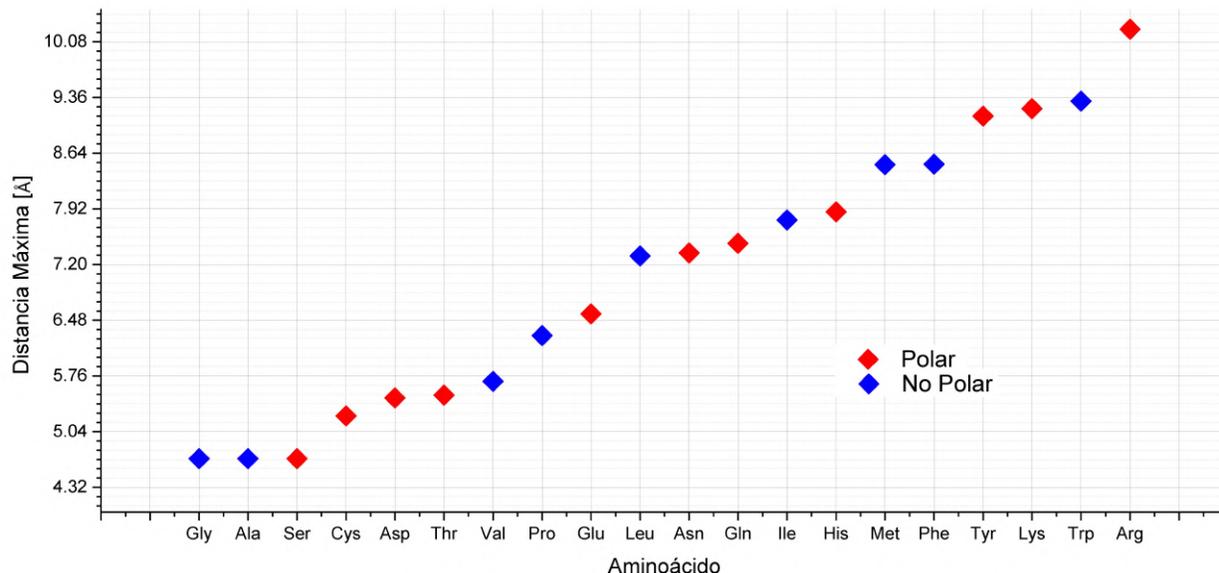


Figura 5.17: Distancia Máxima [Å] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la polaridad de los aminoácidos según sus características.

En el análisis de las propiedades de polaridad podemos observar una distribución similar al caso aromático/alifático. En las gráficas 5.17 y 5.16 respectivamente para la Distancia Máxima y Distancia de Hausdorff tenemos una distribución en general uniforme de aminoácidos polares y no-polares a lo largo del espectro de medidas, sin embargo, una vez que observamos la razón de estos valores como un Índice de Quiralidad (gráfica 5.15), se observa una concentración de moléculas con propiedades similares, en este caso las moléculas de (Leu), Isoleucina (Ile), Triptófano (Trp), Valina (Val) y Prolina (Pro), todas moléculas no-polares, en los valores intermedios.

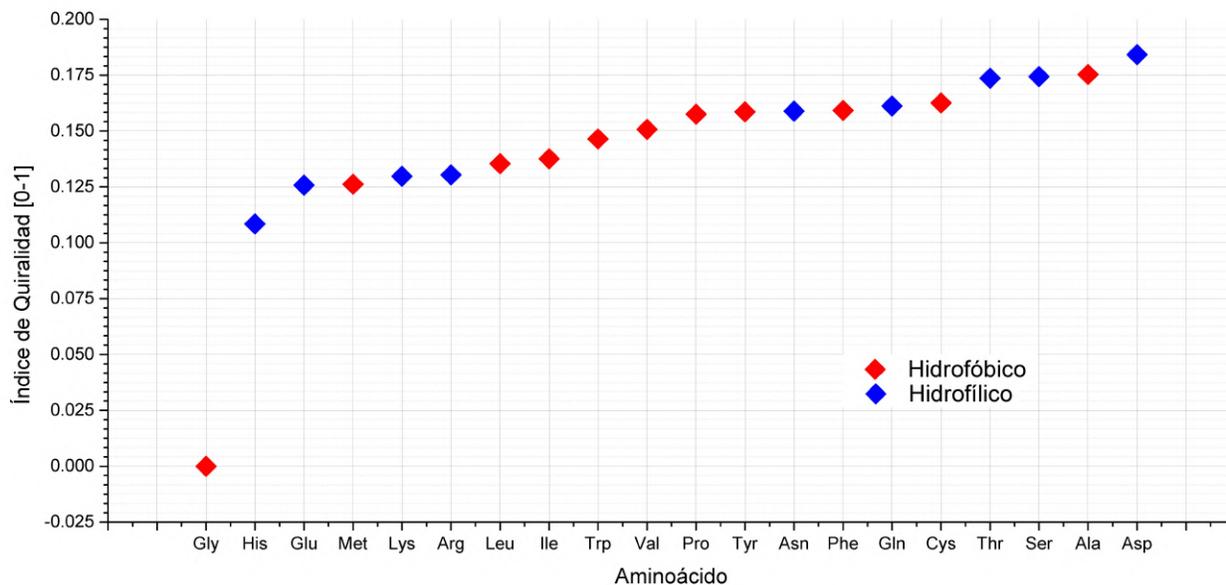


Figura 5.18: Índices de Quiralidad [0-1] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la hidrofobicidad o hidrofiliicidad de los aminoácidos según sus características.

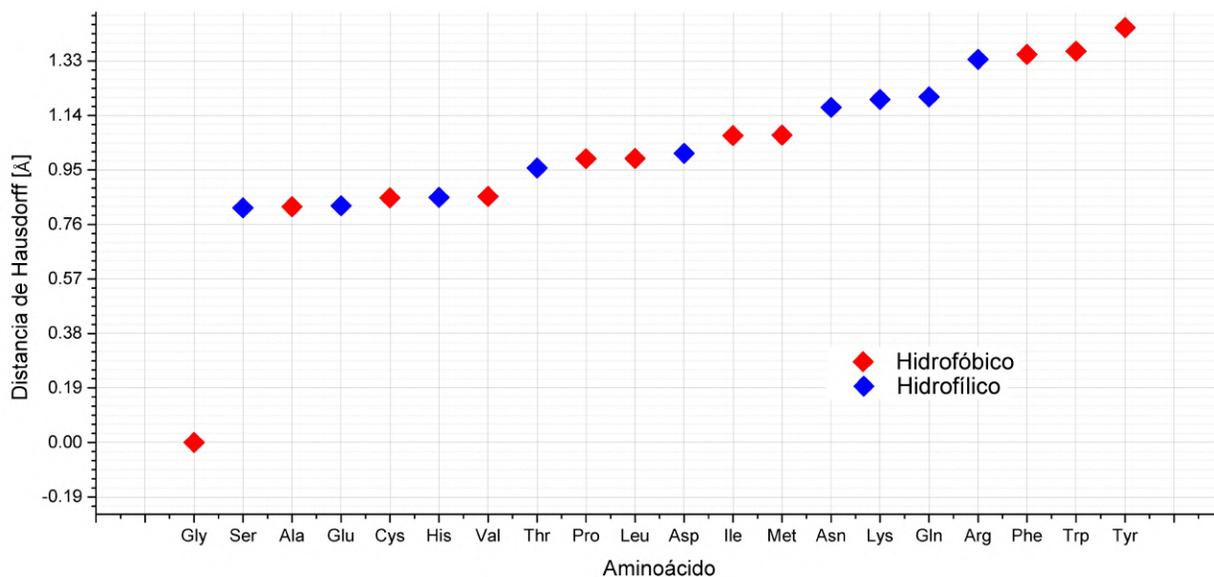


Figura 5.19: Distancia de Hausdorff [Å] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la hidrofobicidad o hidrofiliicidad de los aminoácidos según sus características.

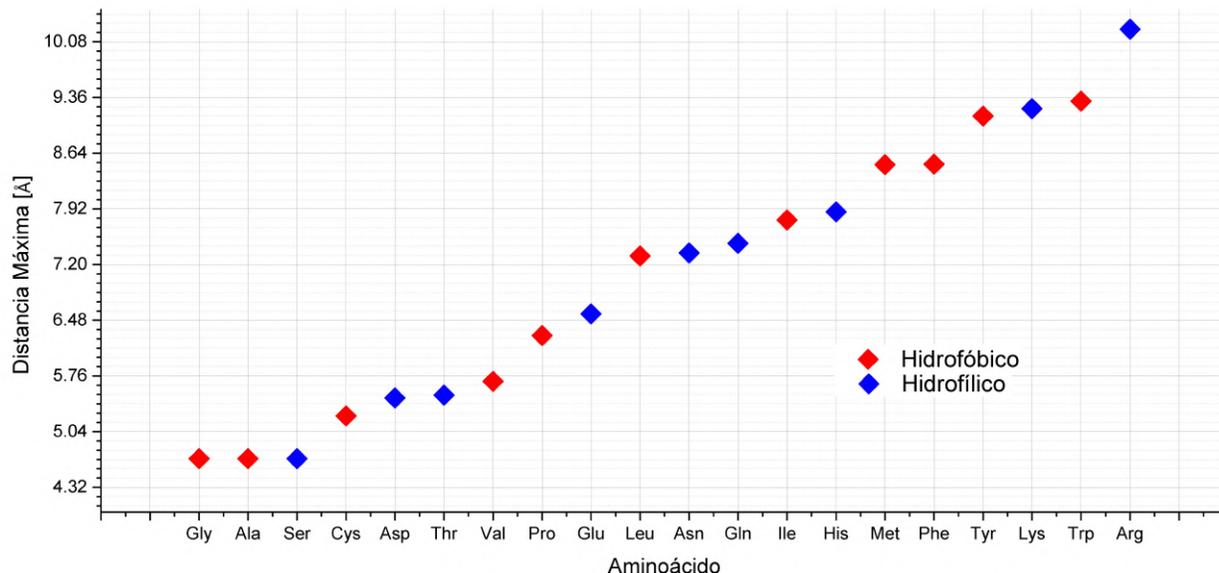


Figura 5.20: Distancia Máxima [Å] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la hidrofobicidad o hidrofiliidad de los aminoácidos según sus características.

En el comportamiento Hidrofóbico/Hidrofílico podemos subrayar el comportamiento similar al caso polar/no-polar, la distribución de valores para la Distancia Máxima y la Distancia de Hausdorff (gráficas 5.20 y 5.19) parecen a primera impresión aleatorias, sin embargo analizando en términos del Índice de Quiralidad (gráfica 5.18) observamos nuevamente la concentración en los valores centrales de moléculas con la misma propiedad, en este caso los aminoácidos hidrofóbicos: Leucina (Leu), Isoleucina (Ile), Triptófano (Trp), Valina (Val), Prolina (Pro) y Tirosina (Tyr), todas moléculas no-polares, en los valores intermedios. Esta distribución subraya la relación intrínseca de la de polaridad e hidrofobicidad, conocida en el estudio de las propiedades físicas moleculares.

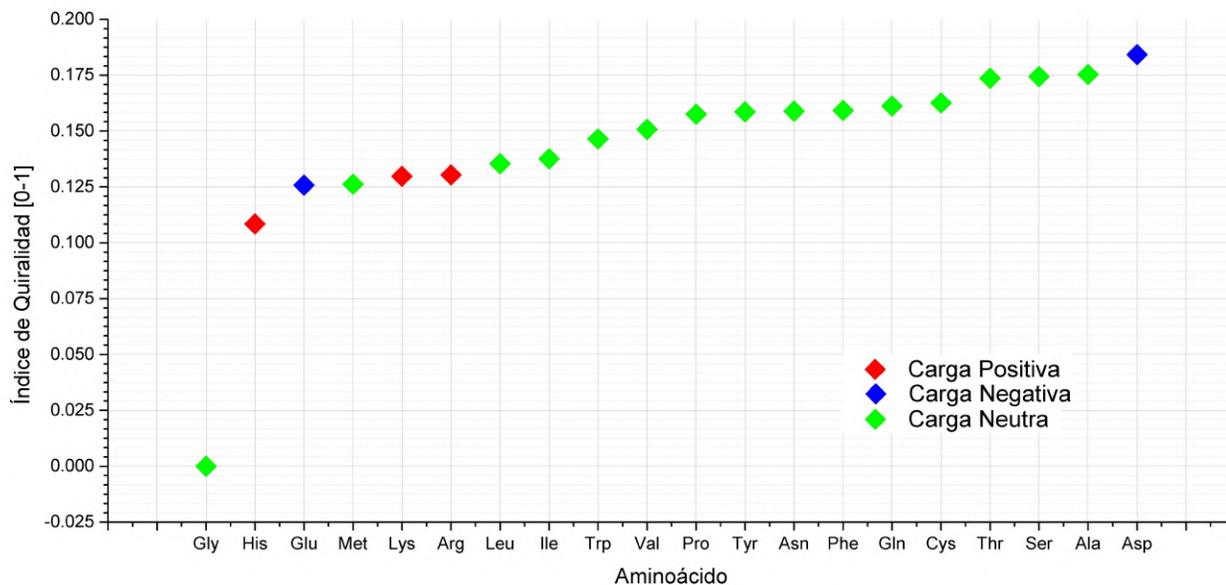


Figura 5.21: Índices de Quiralidad [0-1] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la carga de los aminoácidos según sus características.

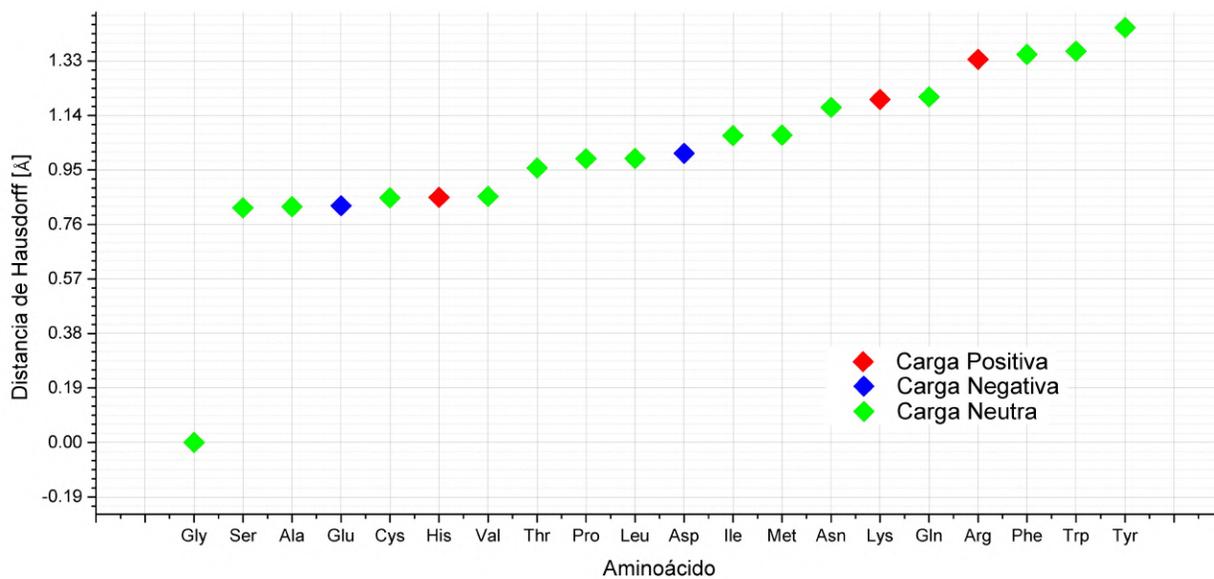


Figura 5.22: Distancia de Hausdorff [Å] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la carga de los aminoácidos según sus características.

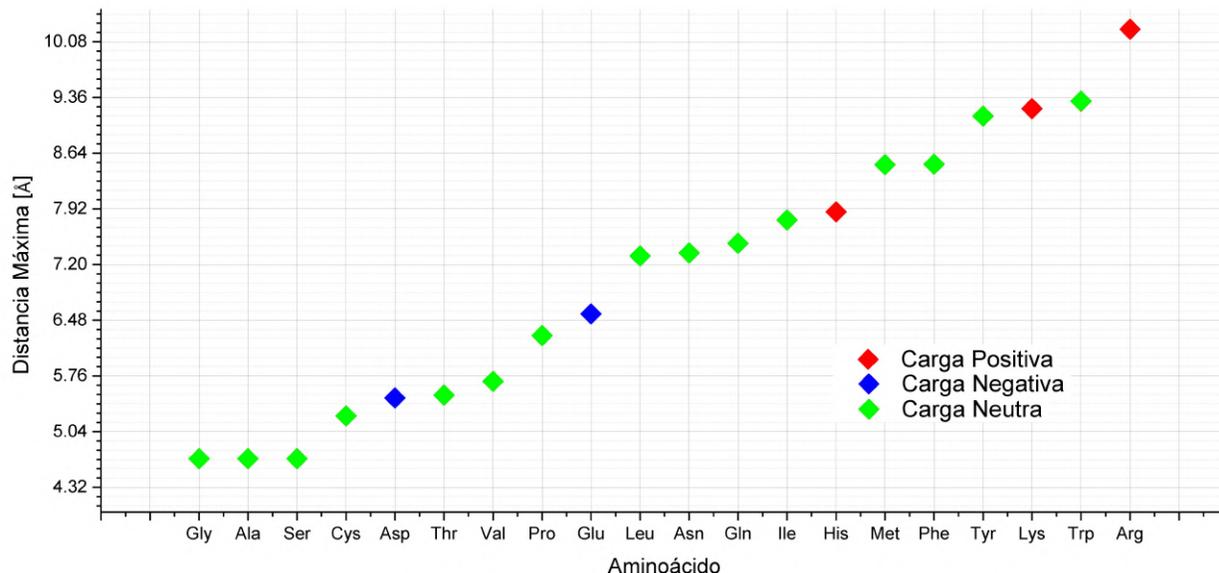


Figura 5.23: Distancia Máxima [Å] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la carga de los aminoácidos según sus características.

El análisis de los valores respecto a la carga resulta más complicado, la distribución de valores resulta a primera vista, más ordenada que en casos anteriores, sin embargo este sesgo se debe probablemente a que la mayoría de los aminoácidos se clasifican como con carga neutra, por lo que es más difícil asociar un comportamiento particular a los resultados obtenidos. Para la Distancia Máxima (gráfica 5.23) los aminoácidos de mayor tamaño tienen carga positiva, mientras que los de menor tamaño tienen carga negativa, sin embargo dado el hecho de que la carga se desprende de las propiedades del Grupo R, la Distancia Máxima no nos proporciona mucha información. La distribución de las Distancias de Hausdorff (gráfica 5.22) no alivia este hecho, la Histidina (His) de carga positiva tiene un valor menor al Ácido Aspártico (Asp) de carga negativa, negando el patrón establecido por la Distancia Máxima.

Es nuevamente en los Índices de Quiralidad (gráfica 5.21) donde hacemos las observaciones más interesantes, los valores de los aminoácidos cargados Histidina (His), Ácido Glutámico (Glu), Lisina (Lys), Arginina (Arg) y Asparagina (Asp) toman valores en los extremos mayor y menor.

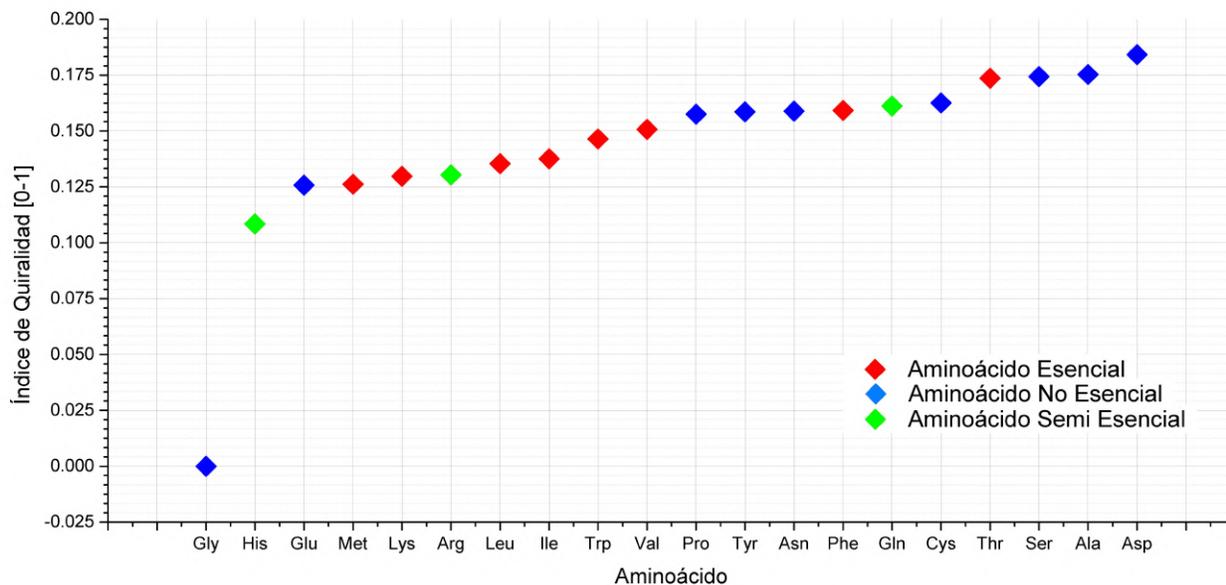


Figura 5.24: Índices de Quiralidad [0-1] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la esencialidad de los aminoácidos según sus características.

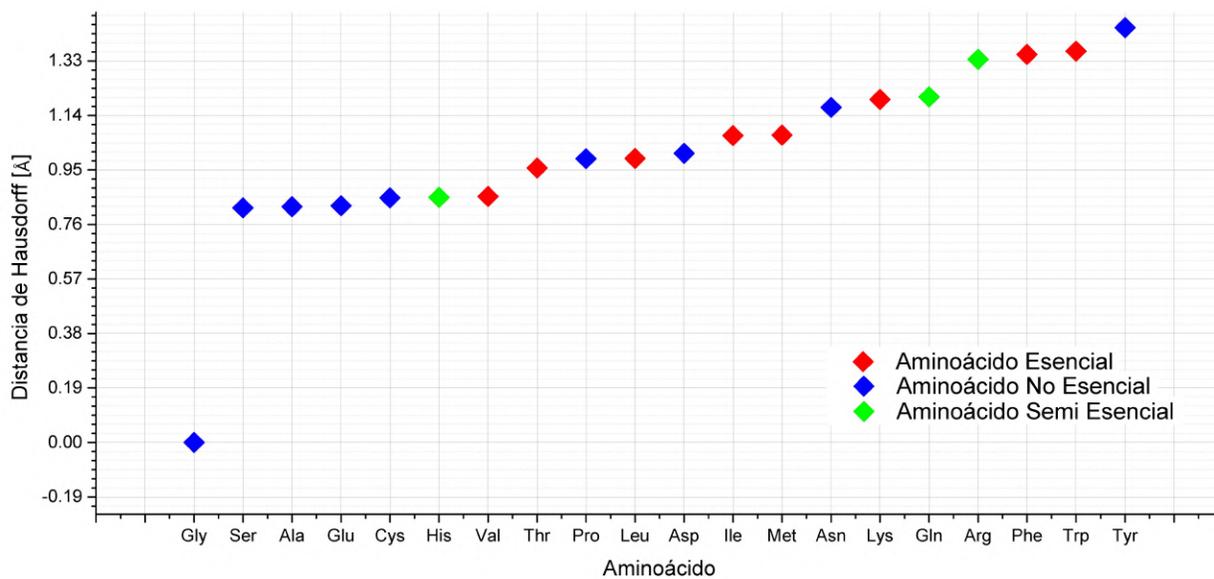


Figura 5.25: Distancia de Hausdorff [Å] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la esencialidad de los aminoácidos según sus características.

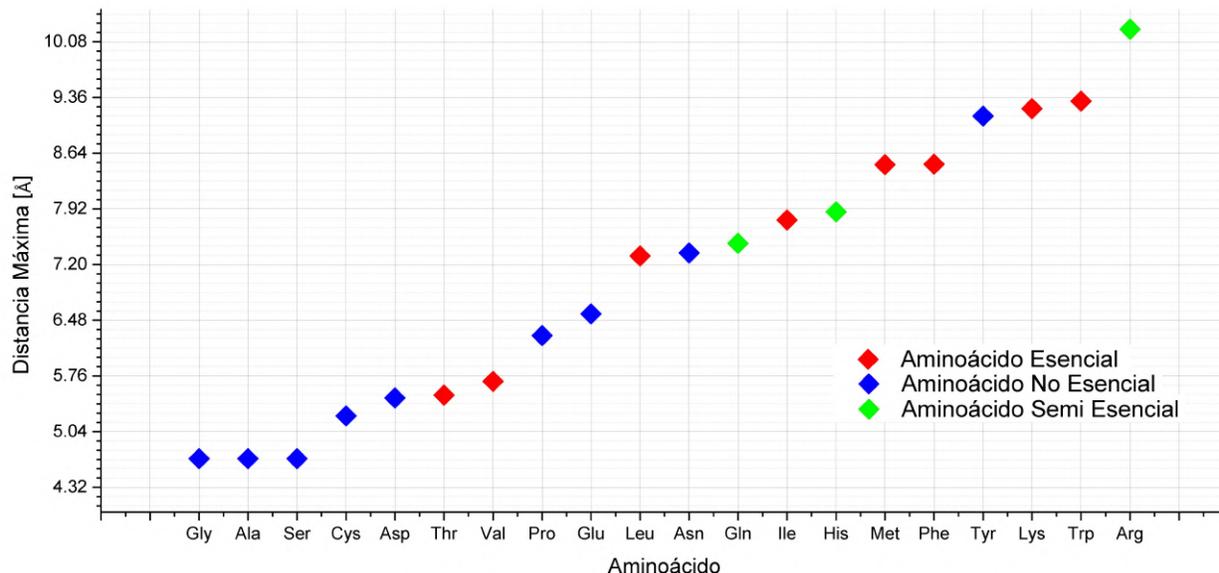


Figura 5.26: Distancia Máxima [Å] para los 20 aminoácidos (indicados por sus abreviaciones). El color de los puntos identifica la esencialidad de los aminoácidos según sus características.

La distinción esencial/no-esencial es menos pertinente en términos del análisis de moléculas fuera del contexto de la biofísica/bioquímica, ya que como se ha discutido, esta clasificación se desprende de la capacidad del cuerpo humano de sintetizar los aminoácidos como parte del proceso metabólico natural, lo único que podemos notar de las gráficas 5.26, 5.25, 5.24, es que los aminoácidos no-esenciales parecen tender a Distancias Máximas y de Hausdorff menores e Índices de Quiralidad mayores, mientras que lo opuesto es aparente para aminoácidos esenciales, sin embargo es imposible extraer conclusiones más complejas de un análisis puramente geométrico.

### 5.3. Espectroscopía IR y

## Dicroísmo Circular Vibracional

Estudios reportados han determinado que al analizar los espectros de absorción IR y de dicroísmo circular vibracional, los grupos funcionales del *backbone* y el Grupo R realizan diferentes contribuciones a las líneas de los espectros generados. Se observa que ligeras torsiones son el tipo de vibración característica para estímulos de frecuencia baja, mientras que frecuencias de intervalo intermedio resultan en cambios en los ángulos de enlace, aleteo “*wagging*” de ciertos átomos y estiramientos.<sup>29</sup> Esto es cierto para la mayoría de los aminoácidos, a continuación se analizan algunos espectros y valores en relación con los valores obtenidos para los Índices de Quiralidad.

En la figura 4.9, podemos observar que la Glicina (Gly) tiene valores de Fuerza Rotacional nulos, para todos los valores de longitud de onda utilizados. En la siguiente tabla observamos este hecho nuevamente.

Tabla 5.5: Frecuencias vibracionales (experimentales y calculadas) y valores obtenidos para la Fuerza Rotacional por análisis de VCD, dados modos de vibración seleccionados para la Glicina (Gly). La notación para el movimiento de los átomos se define como:  $\nu$  : estiramiento,  $\delta$  : flexión,  $\omega$  : aleteo,  $\rho$  : balanceo,  $\tau$  : torsión,  $s$  : simétrica,  $as$  : asimétrica.<sup>29</sup>

Aminoácido	Frecuencia [ $cm^{-1}$ ]		VCD - Fuerza Rotacional [ $10^{44}esu^2cm^2$ ]	Asignación
	Experimental	Calculada		
<i>Glicina (Gly)</i>				
1		205.9	0.0	$\rho(NH_2)$
2	504	468.0	0.0	$\rho(OH)$
3	893	923.5	0.0	$\omega(NH_2)$
4		1284	0.0	$\omega(OH)$
5	1703	1856	0.0	$\nu(C=O)$

Estos resultados, subrayan un hecho conocido, la Glicina es una molécula aquiral. Ahora observamos los casos de Índices de Quiralidad mayores y menores.

## Índices de Quiralidad Mayores: Ácido Aspártico, Alanina y Serina

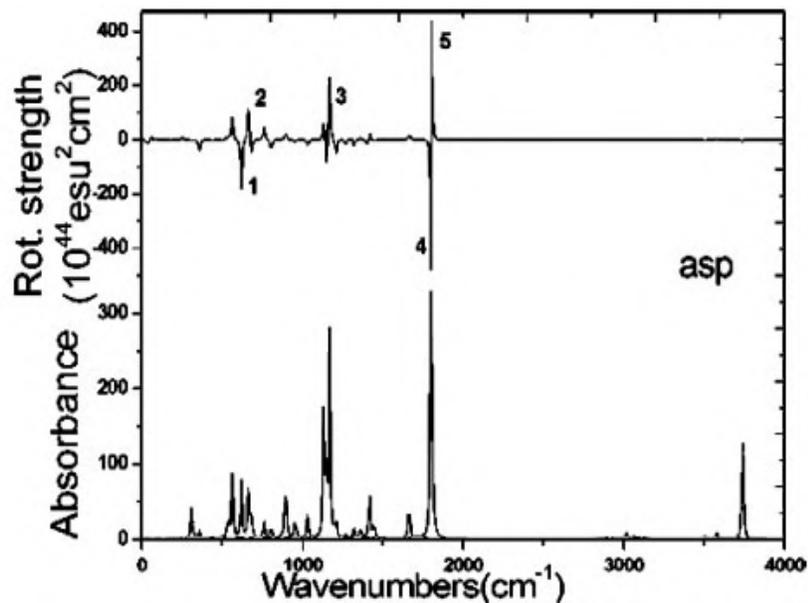


Figura 5.27: Ácido Aspártico (Asp) - Índice de Quiralidad: 0.1842 - Espectros calculados por DFT para la Absorbancia IR y Dicroísmo Circular Vibracional (VCD) en términos de la Fuerza Rotacional, contra el número de onda de los intervalos de radiación utilizados.<sup>29</sup>

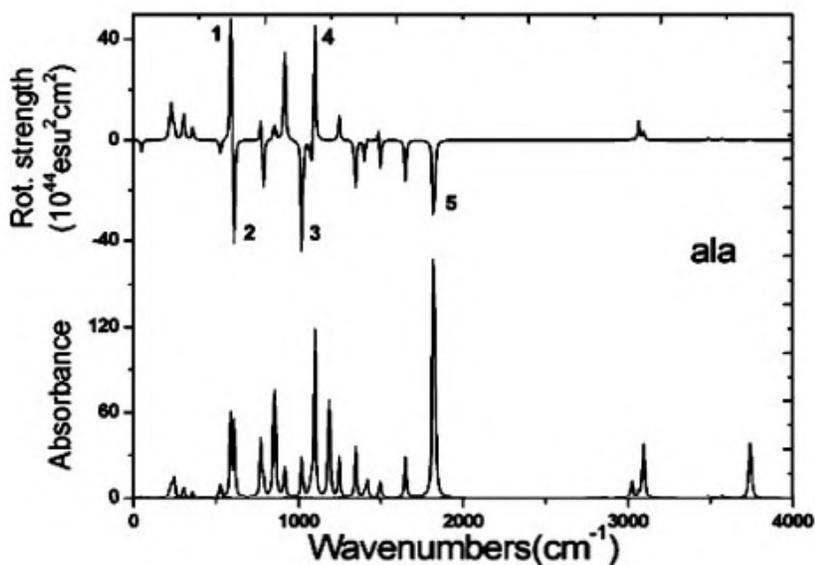


Figura 5.28: Alanina (Ala) - Índice de Quiralidad: 0.1753 - Espectros calculados por DFT para la Absorbancia IR y Dicroísmo Circular Vibracional (VCD) en términos de la Fuerza Rotacional, contra el número de onda de los intervalos de radiación utilizados.<sup>29</sup>

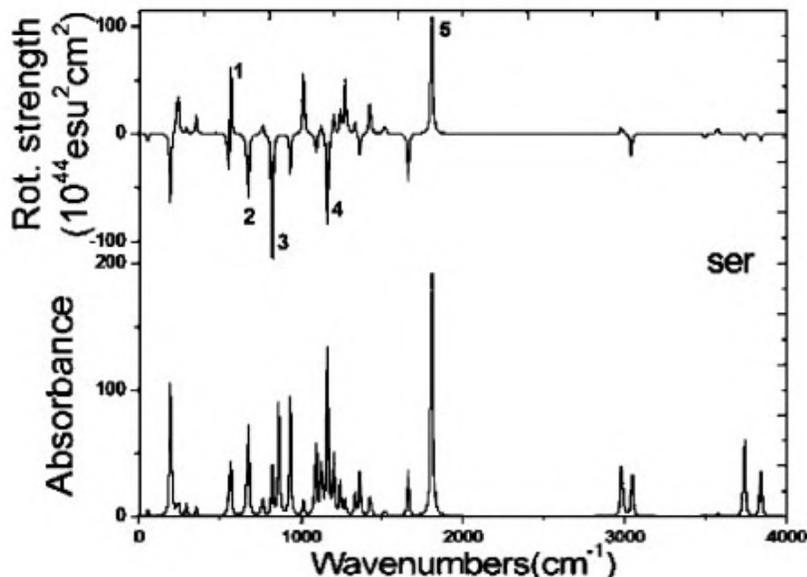


Figura 5.29: Serina (Ser) - Índice de Quiralidad: 0.1744 - Espectros calculados por DFT para la Absorbancia IR y Dicroísmo Circular Vibracional (VCD) en términos de la Fuerza Rotacional, contra el número de onda de los intervalos de radiación utilizados.<sup>29</sup>

#### Índices de Quiralidad Menores: Histidina, Ácido Glutámico y Metionina

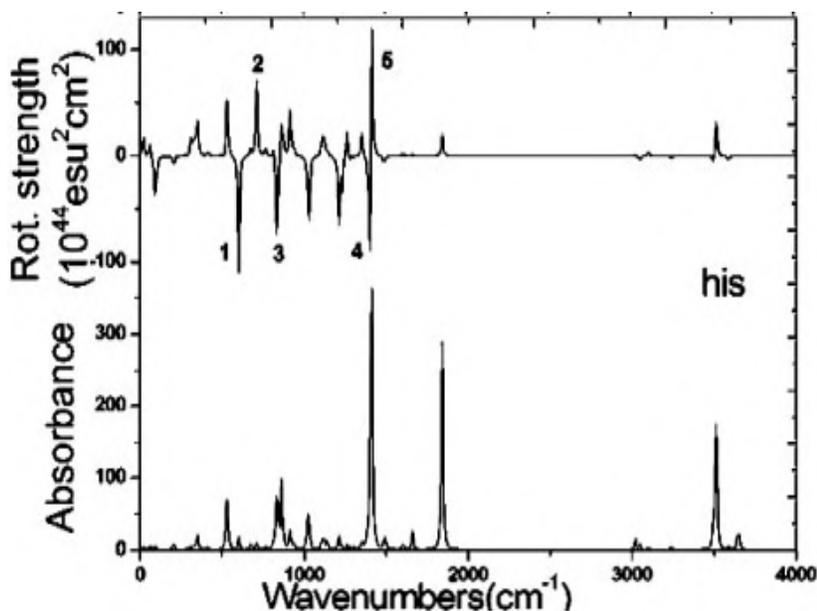


Figura 5.30: Histidina (His) - Índice de Quiralidad: 0.1048 - Espectros calculados por DFT para la Absorbancia IR y Dicroísmo Circular Vibracional (VCD) en términos de la Fuerza Rotacional, contra el número de onda de los intervalos de radiación utilizados.<sup>29</sup>

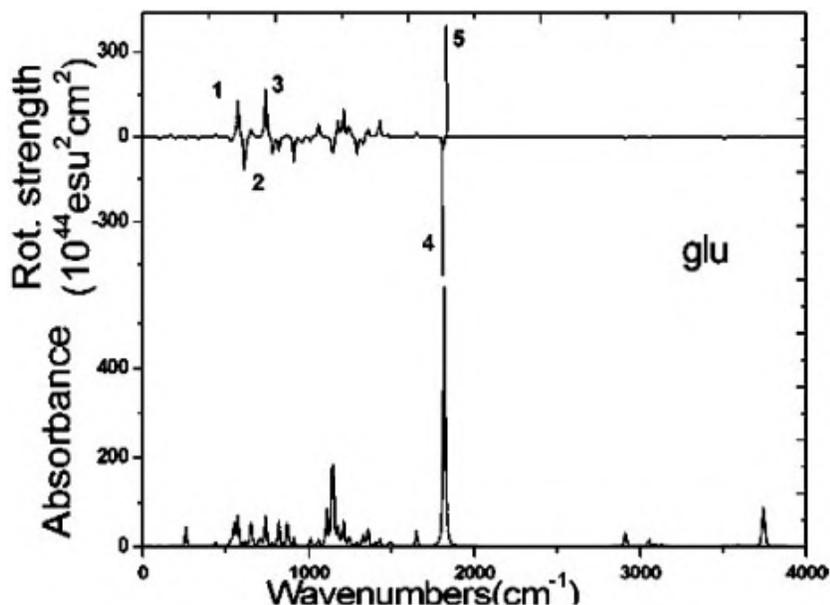


Figura 5.31: Ácido Glutámico (Glu) - Índice de Quiralidad: 0.1258 - Espectros calculados por DFT para la Absorbancia IR y Dicroísmo Circular Vibracional (VCD) en términos de la Fuerza Rotacional, contra el número de onda de los intervalos de radiación utilizados.<sup>29</sup>

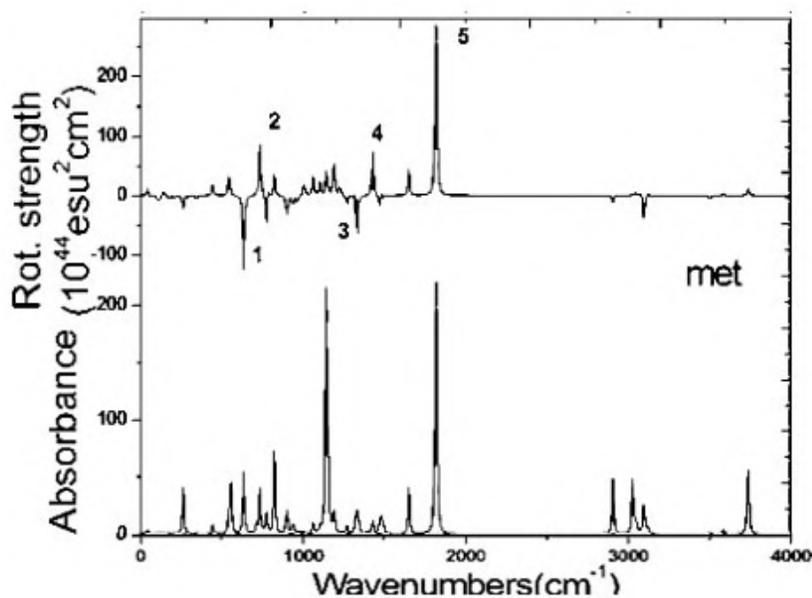


Figura 5.32: Metionina (Met) - Índice de Quiralidad: 0.1262 - Espectros calculados por DFT para la Absorbancia IR y Dicroísmo Circular Vibracional (VCD) en términos de la Fuerza Rotacional, contra el número de onda de los intervalos de radiación utilizados.<sup>29</sup>

## Índices de Quiralidad Mayores: Ácido Aspártico, Alanina y Serina

Tabla 5.6: Frecuencias vibracionales (experimentales y calculadas) y valores obtenidos para la Fuerza Rotacional por análisis de VCD, dados modos de vibración seleccionados para el Ácido Aspártico (Asp), Alanina (Ala) y Serina (Ser). La notación para el movimiento de los átomos se define como:  $\nu$  : estiramiento,  $\delta$  : flexión,  $\omega$  : aleteo,  $\rho$  : balanceo,  $\tau$  : torsión,  $s$  : simétrica,  $as$  : asimétrica.<sup>29</sup>

Aminoácido	Frecuencia [ $cm^{-1}$ ]		VCD - Fuerza Rotacional [ $10^{44}esu^2cm^2$ ]	Asignación
	Experimental	Calculada		
<i>Ácido Aspártico (Asp)</i>				
1		618.3	-204.29	$\rho(OH)$
2		662.8	159.57	$\rho(OH)$
3		1170	235.25	$\delta(COOH)$
4		1803	-496.06	$\nu(C = O)$
5		1808	472.99	$\nu(C = O)$
<i>Alanina (Ala)</i>				
1		589.1	52.026	$\rho(OH)$
2		661.15	-47.782	$\delta(COOH)$
3	1117	1022	-56.751	$\rho(CH_3)$
4	1221	1100	46.486	$\rho(NH_2)$
5		1824	-51.389	$\nu(C = O)$
<i>Serina (Ser)</i>				
1		558.2	80.683	$\rho(OH)$
2		666.5	-87.416	$\rho(OH)$
3		819.0	-119.93	$\delta(CCC)$
4	1128	1161	-90.978	$\delta(CCC)$ , $\rho(OH)$
5	1710	1807	156.31	$\nu(C = O)$

Es difícil extraer conclusiones inmediatas. Dado el intervalo de frecuencias [ $cm^{-1}$ ] observamos que los valores de fuerza rotacional no son necesariamente mayores según el índice de quiralidad, sino que siguen patrones más complejos. Un detalle interesante es la presencia de las vibraciones  $\rho(OH)$  y  $\nu(C = O)$  en casi todos los aminoácidos<sup>29</sup>, por lo que el efecto es mayor en el *backbone*, mientras que los picos restantes (según el caso) son efecto del Grupo R y sus variaciones. Cualquier interpretación adicional de las características de los espectros es incompleta, ya que las variaciones son un efecto de múltiples propiedades geométricas y físicas, la diferencia en la composición de las moléculas, etc.

## Índices de Quiralidad Menores: Histidina, Ácido Glutámico y Metionina

Tabla 5.7: Frecuencias vibracionales (experimentales y calculadas) y valores obtenidos para la Fuerza Rotacional por análisis de VCD, dados modos de vibración seleccionados para la Histidina (His), Ácido Glutámico (Glu) y Metionina (Met). La notación para el movimiento de los átomos se define como:  $\nu$  : estiramiento,  $\delta$  : flexión,  $\omega$  : aleteo,  $\rho$  : balanceo,  $\tau$  : torsión,  $s$  : simétrica,  $as$  : asimétrica.<sup>29</sup>

Aminoácido	Frecuencia [ $cm^{-1}$ ]		VCD - Fuerza Rotacional [ $10^{44}esu^2cm^2$ ]	Asignación
	Experimental	Calculada		
<i>Histidina (His)</i>				
1		598.2	-124.30	$\omega(COO)$
2		707.8	89.95	Flexión en Grupo R
3		834.0	-124.16	$\rho(OH)$ , $\rho(NH_2)$
4	1362	1399	-95.35	$\rho(OH)$ , Flexión en Grupo R
5	1405	1408	165.90	$\nu(C = O)$ . $\rho(OH)$
<i>Ácido Glutámico (Glu)</i>				
1		572.0	149.62	$\rho(OH)$
2		613.2	-169.42	$\rho(OH)$
3		739.1	174.93	$\delta(COOH)$
4		1818	-505.09	$\nu(C = O)$
5		1820	437.68	$\nu(C = O)$
<i>Metionina (Met)</i>				
1		630.4	-123.42	$\rho(OH)$
2		731.7	96.45	$\delta(COOH)$ , $\nu(SCC)$
3	1355	1325	-70.00	$\rho(OH)$ , $\nu(CO)$
4	1404	1426	-89.71	$\nu(CCN)$
5		1818	321.21	$\rho(OH)$ , $\nu(C = O)$

Es importante recordar la naturaleza puramente geométrica del Índice de Quiralidad, por lo que reconciliar estos resultados con mediciones físicas no será siempre sencillo.

# Capítulo 6

## Conclusiones y perspectivas

La quiralidad es una propiedad geométrica, a priori independiente de sus manifestaciones físicas o químicas, puede ser definida para cualquier objeto, inclusive un conjunto de puntos abstracto. Como con otras propiedades, se han propuesto una variedad de formas de cuantificarla de manera directa. Una de las propuestas más interesantes fue realizada por Buda y Mislow, quienes introducen el uso de la Distancia de Hausdorff entre conjuntos, la cual se traduce de manera directa para modelos moleculares representados por conjuntos de coordenadas para sus átomos.<sup>10,11</sup>

Definido un Índice de Quiralidad basado en la Distancia de Hausdorff, normalizada por la Distancia Máxima entre átomos de una molécula, hemos podido asignar un valor para cada uno de los 20 aminoácidos. El valor obtenido para la molécula de Glicina (Gly) es de 0 y dada la naturaleza aquiral de esta (el único aminoácido sin enantiómeros L y D), esto permitió establecer un parámetro base, de modo que se pudo construir una escala para los aminoácidos de mayor a menor Índice de Quiralidad.

Partiendo de estos resultados, se realizó un análisis comparativo para los casos extremos entre las moléculas, aquellas con mayores y menores Índices de Quiralidad, utilizando el valor de la Distancia Máxima entre átomos para cada molécula como un factor de normalización, lo que nos permite comparar los índices obtenidos para moléculas de distintos tamaños. Factores de gran importancia para el valor de la quiralidad son la conformación de las moléculas, los ángulos formados entre los enlaces y la complejidad de la estructura molecular del Grupo R para cada aminoácido.

Los análisis de medición de quiralidad de Buda y Mislow fueron realizados sobre estructuras tetraédricas, las cuales están presentes en la estructura básica de los aminoácidos. Asignando un Índice de Quiralidad para cada caso y analizando los ángulos de enlace con el carbono  $\alpha$  como vértice, podemos observar que las estructuras no son tetraedros ideales, aun asumiendo distancias de enlace idénticas, variaciones (menores al 5 %) ocurren en la molécula para balancear los esfuerzos resultantes de los enlaces. En el caso de la Glicina (Gly) la sección tetraédrica tiene un Índice de Quiralidad con valor 0, donde es importante notar que la estructura de este tetraedro es diferente al resto de los casos, reemplazando el carbono del Grupo R común en todos los demás aminoácidos por un átomo de hidrógeno. La relativa simplicidad y la simetría estructural presente en la molécula se ven nuevamente reflejadas en este Índice de Quiralidad. Sin embargo este razonamiento no es necesariamente aplicable para casos con estructura tetraédrica con mayor Índice de Quiralidad. La molécula de Histidina (His) tiene el índice con menor valor distinto de cero, mientras que su sección tetraédrica tiene el valor mayor, esto implica la existencia de otros factores importantes para la quiralidad global.

En la bioquímica el análisis de los ángulos diedros es de gran importancia, en particular para el caso de polipéptidos y proteínas, donde se analizan mediante el uso de diagramas de Ramachandran, que representan configuraciones energéticamente permitidas dada la combinación de ángulos diedros en diferentes posiciones de la cadena molecular<sup>42</sup>. En el caso de las unidades monoméricas de estas cadenas, los aminoácidos, también observamos resultados significativos.

Medidos diferentes ángulos para diferentes secciones de la estructura de las moléculas (el *backbone*, el enlace carbono  $\alpha$  - Grupo R, o la estructura interna del Grupo R), pudimos observar que variaciones en los ángulos de sus posiciones más estables (180, 120, 60), en particular cuando estas son grandes y se presentan en múltiples puntos de la molécula, pueden resultar en un aumento del Índice de Quiralidad. Un análisis individual de la estructura de las moléculas nos permite encontrar secciones de esta donde podemos definir planos de simetría, específicos para los átomos contenidos en esta sección. Un análisis computacional, similar al realizado en este trabajo, enfocado al cálculo de todos los posibles

ángulos diedros de cada molécula, nos permitiría construir un perfil más completo de estos planos de simetría parciales y determinar con más certeza su relación con el Índice de Quiralidad Global de la molécula. Un hecho interesante es que estas observaciones no necesariamente deben detenerse al nivel de la molécula. En combinación con el estudio de diagramas de Ramachandran, el uso del análisis de la Quiralidad para proteínas podría permitir obtener una mejor intuición sobre los procesos de plegamiento de proteínas, los cuales se relacionan con el correcto desarrollo de interacciones y procesos metabólicos, o cuando ocurren de manera incorrecta con la formación de priones, responsables de la transmisión de ciertas enfermedades.<sup>43</sup>

Existen reportes en la literatura de la generación de mapas tridimensionales, utilizando como base un diagrama bidimensional de Ramachandran, extendiéndolo utilizando la Medida Continua de Quiralidad (otro método de cuantificar la quiralidad de estructuras moleculares). Dado el caso de algunos aminoácidos como la Glicina, seleccionado por su flexibilidad y por ser el único aminoácido aquiral, se ha observado que estos diagramas de Ramachandran-Quirales contienen mucha información sobre la sensibilidad de la estructura de proteínas a cambios conformacionales.<sup>44-46</sup>

Las observaciones comparativas de las propiedades físico-químicas generales arrojan resultados intuitivamente predecibles, aunque no necesariamente directos. Las moléculas con índices de quiralidad mayores y menores tienen propiedades distintas de las que tienen índices de quiralidad intermedios. Esta es una forma larga de decir que moléculas con estructura similar, tendrán propiedades similares.

El análisis realizado es puramente geométrico, aislado de las interacciones químicas y físicas responsables de los enlaces que conforman a la molécula. Existen casos reportados donde se puede identificar una relación entre medidas de quiralidad y propiedades físicas observadas en distintas moléculas, por ejemplo se ha observado una relación en la intensidad de espectros VDC y el Índice de Quiralidad de Hausdorff para nanoclusters metálicos, y una correspondencia en las energías de enantiomerización y la Medida Continua de Quiralidad en helicenos.<sup>2,47,48</sup>

Para el caso de los aminoácidos, dada la cuantificación del Índice de Quiralidad no hemos podido encontrar una correspondencia similar comparando sus propiedades generales y sus espectros de VCD (exceptuando el caso individual de la Glicina (Gly) que es aquiral), sin embargo, dado el alcance limitado de este trabajo no es improbable que esta correspondencia exista en el caso de alguna otra propiedad, o que sea más evidente mediante una medición de quiralidad distinta.

El estudio y cuantificación de la quiralidad para diferentes moléculas, o familias de ellas, resulta una herramienta interesante que provee cierta visión de su estructura. Hemos logrado obtener un índice que cuantifica el valor de la quiralidad para los 20 aminoácidos (datos nunca antes reportados), sin embargo para esta familia de moléculas, el análisis geométrico no resulta suficiente para determinar una correlación entre la quiralidad y las propiedades físicas de estas. Utilizado en conjunto con otros tipos de análisis (diagramas de Ramachandran, espectroscopias, DFT, etc.) podría formar parte de estudios que permitan realizar una mejor caracterización y formular una teoría concreta sobre las causas y consecuencias físicas de la estructura de estas moléculas.

# Bibliografía

- <sup>1</sup> M. Karras, *Synthesis of Enantiomerically Pure Helical Aromatics, such as NHC Ligands and their use in Asymmetric Catalysis. A Dissertation.* Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam, 2018.
- <sup>2</sup> J. Pelayo, I. Valencia, A. García, L. Chang, M. López, D. Toffoli, M. Stener, I. Fortunelli, and I. Garzón, “Chirality in bare and ligand-protected metal nanoclusters,” *Advances in Physics: X*, vol. 3, no. 1, p. 1509727, 2018. DOI:10.1080/23746149.2018.1509727.
- <sup>3</sup> *Galaxy NGC-3344*. NASA/ESA/Hubble Heritage Team, 2013.
- <sup>4</sup> *Conchyliologie des terrains tertiaires de la Belgique. – Ann. Mus. r. Hist. nat. Belg.* Muséum des sciences naturelles de Belgique., 1881.
- <sup>5</sup> E. Eliel and S. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley India Pvt. Limited, 2008.
- <sup>6</sup> P. Wenthold, *Organic Chemistry for Engineers, 2014 Course*. Purdue Chem, 2014. Available at <https://chem.libretexts.org/Courses/Purdue>, 14 Aug. 2020.
- <sup>7</sup> A. Corzo, *Estereoquímica Básica*. Facultad de Ciencias - Universidad Nacional de Santiago del Estero, 2009. Available at <https://fcf.unse.edu.ar/archivos/series-didacticas>, 14 Aug. 2020.
- <sup>8</sup> J. Henrikson, “Completeness and total boundedness of the hausdorff metric,” *MIT Undergraduate Journal of Mathematics*, no. 1, pp. 69–80, 1999. DOI:10.1.1.353.633.
- <sup>9</sup> J. Munkres, *Topology: A First Course*. MIT Undergraduate Journal of Mathematics, 1975.

- <sup>10</sup> B. Buda and K. Mislow, “A hausdorff chirality measure,” *Journal of the American Chemical Society*, no. 114, pp. 6006–6012, 1992. DOI:10.1021/ja00041a016.
- <sup>11</sup> B. Buda, K. Mislow, and T. derHeyde, “On quantifying chirality,” *Angewandte Chemie International Edition in English*, no. 31, pp. 989–1007, 1992. <https://doi.org/10.1002/anie.199209891>.
- <sup>12</sup> P. Fowler, “Quantification of chirality: attempting the impossible,” *Symmetry: Culture and Science*, vol. 16, no. 4, pp. 321–334, 2005.
- <sup>13</sup> R. Kamien, A. Harris, and T. Lubensky, “Molecular chirality and chiral parameters,” *Reviews of Modern Physics*, no. 71, pp. 1745–1757, 1999. DOI:10.1103/RevModPhys.71.1745.
- <sup>14</sup> X. Lopez-Lozano and I. Pérez, L. Garzón, “Enantiospecific adsorption of chiral molecules on chiral gold clusters,” *Physical Review Letters*, no. 97, pp. 233401–1 – 23340–4, 2006. DOI:10.1103/PhysRevLett.97.233401.
- <sup>15</sup> *Library of 3-D Molecular Structures, Molecules of Life*. MathMol - New York University - ACF Scientific Visualization Laboratory., 2020. <http://mathmol.net/library/life/>.
- <sup>16</sup> N. Bhagavan and C. Ha, *Essentials of Medical Biochemistry, Second Ed.* Elsevier Inc., 2015. DOI:10.1016/B978-0-12-416687-5.00003-8.
- <sup>17</sup> R. Dickerson and I. Geis, *The Structure and Action of Proteins*. Benjamin/Cummings Publishing Co, 1979.
- <sup>18</sup> F. Momany, R. McGuire, A. Burgess, and H. Scheraga, “Energy parameters in polypeptides. vii. geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interactions, hydrogen bond interactions, and intrinsic torsional potentials for the naturally occurring amino acids,” *Journal of Physical Chemistry*, no. 79, pp. 2361–2381, 1975. DOI:10.1021/j100589a006.
- <sup>19</sup> P. Karplus, “Experimentally observed conformation-dependent geometry and hidden strain in proteins,” *Protein Science*, no. 5, pp. 1406–1420, 1996. DOI:10.1002/pro.5560050719.

- <sup>20</sup> J. Richardson, *The Anatomy and Taxonomy of Protein Structure*. Department of Biochemistry, Duke University, Durham, North Carolina, 2007. Available at <http://kinemage.biochem.duke.edu/teaching/anatax/index.html> - 14 Sept. 2020.
- <sup>21</sup> D. Voet, J. Voet, and C. Pratt, *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level*. - 4th Edition. Wiley Sons, 2012.
- <sup>22</sup> S. Pappalardo and M. Parisi, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, vol. 14, pp. 667–749. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, Elsevier Inc., 2008.
- <sup>23</sup> B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*, 5th edition, pp. 125–129. New York: Garland Science, 2008.
- <sup>24</sup> M. Betts and R. Russell, *Amino-Acid Properties and Consequences of Substitutions*, ch. 13, pp. 311–342. John Wiley Sons, Ltd, 2007. DOI:10.1002/9780470059180.ch13.
- <sup>25</sup> R. Ouellette and J. Rawn, *Principles of Organic Chemistry*, vol. 14, pp. 667–749. Elsevier, 2015. DOI:10.1016/B978-0-12-802444-7.00006-9.
- <sup>26</sup> M. El-Azazy, *Infrared Spectroscopy - A Synopsis of the Fundamentals and Applications*. IntechOpen, 2018. DOI:10.5772/intechopen.82210.
- <sup>27</sup> F. Carey and R. Giuliano, *Organic Chemistry, 10th Edition*. McGraw Hill, 2017.
- <sup>28</sup> E. Mata, *Dicroísmo Circular*. Instituto de Biotecnología - UNAM, 2013.
- <sup>29</sup> Z. Ji, R. Santamaria, and I. Garzón, “Vibrational circular dichroism and ir absorption spectra of amino acids: A density functional study,” *Journal of Physical Chemistry*, no. 114, pp. 3591–3601, 2010. DOI:10.1021/jp9108442.
- <sup>30</sup> E. Generalic, *Croatian-English Chemistry Dictionary and Glossary*. KTF-Split, 2008. Available at <https://glossary.periodni.com>, 14 Apr. 2020.
- <sup>31</sup> R. Doolittle, *Redundancies in Protein Sequences*. Fasman, Gerald D. Ed., 1989.

- <sup>32</sup> J. Glasel and M. Deutscher, *Introduction to Biophysical Methods for Protein and Nucleic Acid Research*. Academic Press., 1995.
- <sup>33</sup> C. Frezza and C. Mauro, *The Metabolic Challenges of Immune Cells in Health and Disease*. Frontiers Media., 2015.
- <sup>34</sup> *Glutamine*. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glutamine>, 22 Apr. 2020.
- <sup>35</sup> *Glycine*. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glycine>, 22 Apr. 2020.
- <sup>36</sup> *Isoleucine*. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isoleucine>, 22 Apr. 2020.
- <sup>37</sup> *Leucine*. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Leucine>, 25 May. 2020.
- <sup>38</sup> *Methionine*. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/876>, 25 May. 2020.
- <sup>39</sup> *Phenylalanine*. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6140>, 25 May. 2020.
- <sup>40</sup> *Proline*. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020. Available at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/145742>, 30 May. 2020.
- <sup>41</sup> M. Primas, *Tetrahedral in Molecular Geometry: Definition, Structure Examples*. Study, 2003. Available at <https://study.com/academy/lesson/tetrahedral-in-molecular-geometry-definition-structure-examples.html> - 12 Oct. 2020.
- <sup>42</sup> G. Ramachandran, "Stereochemistry of polypeptide chain configurations," *Journal of Molecular Biology*, vol. 95, no. 1, pp. 95–99, 1996. DOI:10.1016/S0022-2836(63)80023.
- <sup>43</sup> D. Selkoe, "Folding proteins in fatal ways," *Nature*, no. 426, pp. 900–904, 2003. DOI:10.1038/nature02264.

- <sup>44</sup> Y. Baruch-Shpigler, H. Wang, I. Tuvi-Arad, and D. Avnir, “Chiral ramachandran plots i: Glycine,” *Biochemistry*, vol. 43, no. 56, pp. 5635–6543, 2017. DOI:10.1021/acs.biochem.7b00525.
- <sup>45</sup> H. Wang, I. Tuvi-Arad, and D. Avnir, “Chiral ramachandran plots ii: General trends and protein chirality spectra,” *Biochemistry*, vol. 43, no. 57, pp. 5635–6543, 2018. DOI:10.1021/acs.biochem.8b00974.
- <sup>46</sup> A. Chávez, *Comparación entre índices quirales geométricos y la rotación óptica específica medida en carbohidratos*. UNAM, 2010.
- <sup>47</sup> A. Kaspi-Kaneti, J. Barroso, G. Merino, D. Avnir, I. Garzon, and I. Tuvi-Arad, “Head to tail distortion wave characterizes the enantiomerization of helicenes,” *The Journal of Organic Chemistry*. Submitted, Pending publication.
- <sup>48</sup> Y. Jeong, H. WonKim, J. Ku, and J. Seo, “Breakdown of chiral recognition of amino acids in reduced dimensions,” *Scientific Reports*, p. 16166, 2020. DOI:10.1038/s41598-020-73300-z.