



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas

Comparación de los modelos mecánico moleculares y
sus modificaciones para la investigación de los
fragmentos de los ácidos nucleicos

Tesis Presentada al

Posgrado en Ciencias Física Aplicada

como requisito para la obtención del grado de

Maestra en Ciencias

(Física Aplicada)

por

Lic. Andrea Ruiz Millán

asesorada por

Dr. Valeri Poltev

Dra. Alexandra Deriabina

Puebla, Pue.

Enero 2018

Título: Comparación de los modelos mecánico moleculares y sus modificaciones para la investigación de los fragmentos de los ácidos nucleicos

Estudiante: ANDREA RUIZ MILLÁN

COMITÉ

Dr. Roberto Ramírez Sánchez
Presidente

Dra. Dolores García Toral
Secretaria

Dra. María Luisa Roxana Licona Ibarra
Vocal

Dr. Eduardo González Jiménez
Suplente

Dr. Valeri Poltev
Asesor

Dra. Alexandra Deriabina
Asesora

Dedicatoria

A mi mamá Lu por su apoyo incondicional y por la gran paciencia que me tiene. A mi papá Pablo y mi hermano Emi que siempre están en las buenas y las malas. A ustedes tres que hacen de mí una mejor persona día a día, los amo.

Agradecimientos

Un agradecimiento muy especial al doctor Valeri Poltev y la doctora Alexandra Deriabina por su gran apoyo, paciencia y sus enseñanzas a lo largo de este trabajo

A los miembros del jurado, los doctores: Roberto Ramírez Sánchez, Dolores García Toral, María Luisa Roxana Licona Ibarra y Eduardo González Jiménez por sus valiosos comentarios a este proyecto.

Al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica.

A mis profesores y colegas de la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

A mis amigos que siempre han sido una parte muy importante en mi vida y por su apoyo moral en todo momento.

A la VIEP por el apoyo recibido mediante el proyecto GOMM-EXC16-I y el proyecto DEAL-EXC17-G.

A la VIEP y CONCYTEP por los apoyos recibidos para la realización y difusión de este trabajo, en el XLIII Congreso de Química Teórica de Expresión Latina que se llevó a cabo en París, Francia.

Resumen

El ADN es la molécula que contiene las instrucciones para el funcionamiento celular, por lo tanto, es de gran importancia comprender su estructura molecular. Las características estructurales que poseen los dúplex de Watson y Crick se han estudiado anteriormente por diversos grupos. En particular, el grupo de Poltev mostró, usando el método DFT, que estas características están predeterminadas en la estructura molecular de los fragmentos mínimos del ADN: desoxidinucleósido monofosfato complementario (cdDMP). En esta tesis se estudiaron los cdDMPs de las conformaciones para la familia B neutralizados con iones de sodio, aplicando el método de la mecánica molecular (MM) y empleando los tres campos de fuerzas (CF): FF99, OL15 y BSC1 del programa AMBER16. Las optimizaciones se realizaron para diferentes secuencias cdDMPs, neutralizando las cargas negativas de los grupos fosfato con iones de sodio. Las características estructurales de los fragmentos mínimos de la doble hélice obtenidas mediante AMBER, en general son parecidas a las características obtenidas mediante el método DFT y a los fragmentos de ADN contruidos experimentalmente. Al considerar un número mayor de secuencias de nucleósidos, es necesario eliminar las influencias de las interacciones sodio-sodio, por lo que se propusieron tres esquemas de modificación de las cargas en el esqueleto azúcar-fosfato para neutralizar su carga. Éstas se utilizaron para los cálculos de dos, tres, cuatro, cinco y seis pares de nucleósidos. Los resultados obtenidos para los cdDMPs son similares a los obtenidos con iones de sodio. Se encontró que las estructuras obtenidas para la secuencia dApdA:dTpdT con el CF FF99 pertenecen a la familia BI, mientras que algunos cdDMP optimizados con los CF OL15 y BSC1 presentan cambios a la conformación BII.

Índice general

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
1. Introducción	1
1.1. Ácidos nucleicos	1
1.2. Parámetros que describen el ADN	6
2. Antecedentes	11
2.1. Estudios recientes del ADN	11
3. Metodología	15
3.1. Método de mecánica molecular	15
3.2. Campo de fuerzas	18
3.2.1. Campo de fuerzas AMBER	18
3.2.2. Modificaciones al campo de fuerzas AMBER	21
3.3. Programa AMBER	22
4. Resultados	25
4.1. Estudio de desoxidinucléosidos monofosfato complementarios, cdDMP, generados en AMBER . . .	26
4.2. Estudio de desoxihexanucléosidos pentafofato complementarios, dhPP, generados con AMBER . .	34
4.3. Estudio de dinucléosidos monofosfato complementarios cdDMP, construidos de datos experimentales	37
Conclusiones	43

A. Valores de los parámetros de los CF: bsc0,bsc1 y OL15	47
B. Valores de los parámetros estructurales de los dinucleósidos monofosfato dDMP complementarios generados con AMBER	49
B.1. cdDMPs optimizadas con ion de sodio Na+	49
B.2. cdDMPs optimizadas con las cargas Q1, Q2 y Q3 en el CF OL15	52
B.3. cdDMPs optimizadas con las cargas Q1, Q2 y Q3 en el CF bsc1	55
C. Valores de los parámetros estructurales de los trinucleósidos difosfatos dTDP complementarios generados con AMBER	59
D. Valores de los parámetros estructurales de los tetranucleósidos trifosfatos dTTP complementarios generados con AMBER	63
E. Valores de los parámetros estructurales de los pentanucleósidos tetrafosfatos dPTP complementarios generados con AMBER	67
F. Valores de los parámetros estructurales de los hexanucleósidos pentafosfatos complementarios dHPP generados con AMBER	71
G. Valores de los parámetros estructurales de los de dinucleósidos monofosfato complementarios cdDMPs construidos de datos experimentales	77

Índice de figuras

1.1. Dogma central de la biología molecular.	2
1.2. Bases nitrogenadas principales de los ácidos nucleicos [5].	2
1.3. a)Azúcar ribosa presente en el ARN, b) azúcar desoxirribosa presente en el ADN.	3
1.4. a) Ribonucleótido, contiene ribosa, b) desoxirribonucleótido, contiene desoxirribosa.	3
1.5. Cadena polinucleotídica de: a) ADN y b) ARN.	4
1.6. Representación de la estructura secundaria de: a) ADN, y b) ARN [3].	4
1.7. a) Estructura de la doble hélice del ADN [3], b) enlaces de hidrógeno entre pares de bases.	5
1.8. Estructura de las familias B, A y Z del ADN.(a) estructura de la familia B-ADN propuesta por Watson y Crick en 1953, (b) estructura de la familia A-ADN, (c) estructura de la familia Z-ADN.	6
1.9. (a) Ángulo de torsión, (b) representación de los valores en grados de distintas regiones de los ángulos de torsión, c) designación de los ángulos de torsión del esqueleto azúcar-fosfato δ , ε , ζ , α , β , γ y el ángulo de torsión glucosídico χ [11].	7
1.10. Conformación <i>anti/syn</i> del azúcar. De izquierda a derecha se presentan las primeras conformaciones <i>anti/syn</i> correspondientes a las purinas, y las últimas dos conformaciones <i>anti/syn</i> correspondientes a las pirimidinas.	8
1.11. Ciclo de pseudorotación del azúcar desoxirribosa [12].	9
1.12. Parámetros de posición mutual de las bases: buckle BL , propeller twist PR , helical rise R , helical twist TW y Stacking	9
2.1. Representación gráfica de la superposición entre dos bases nitrogenadas de la misma cadena. a) Purina-Pirimidina, b) Pirimidina-Purina [20].	12
3.1. Potencial de Lennard-Jones.	17

3.2. Cargas parciales del CF ff94 para el ADN. Las cuatro bases nitrogenadas se presentan de forma separada. Estas se combinan con cualquiera de las cuatro combinaciones de cargas del esqueleto azúcar fosfato. Un nucleósido corresponde a los fragmentos A y D con el azúcar. Un residuo con terminal 5' corresponde a los fragmentos A y C con el azúcar; un residuo con terminal 3' corresponde a la combinación de B y D con el azúcar y un residuo central corresponde a la combinación de B y C con el azúcar [37].	20
3.3. Esquema que representa la evolución de los campos de fuerzas AMBER para los ácidos nucleicos.	21
3.4. Representación de átomos OP1, OP2, O5', O3' y O4'.	22
4.1. Representación de los valores del ángulo de torsión δ_1 [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.	27
4.2. Representación de los valores del ángulo de torsión δ_2 [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.	27
4.3. Representación de los valores del ángulo de torsión ε [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.	28
4.4. Representación de los valores del ángulo de torsión ζ [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.	28
4.5. Representación de los valores del ángulo de torsión α [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.	29
4.6. Representación de los valores del ángulo de torsión β [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.	29
4.7. Representación de los valores del ángulo de torsión γ [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.	30
4.8. Representación de dos vistas del fragmento dApdA:dTpdT neutralizado con iones de sodio Na ⁺ y optimizado con el campo de fuerzas bsc1. Superposición cruzada.	31
4.9. Representación del ángulo glucosídico χ_1 [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.	31
4.10. Representación del ángulo glucosídico χ_2 [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.	32
4.11. Estructuras optimizadas con los campos de fuerzas OL15-Na ⁺ y el cambio Q1 del fragmento dApdA:dTpdT, correspondientes a la familia estructural BI.	32

4.12. Estructuras optimizadas con los campos de fuerzas OL15-Na+ y el cambio Q1 del fragmento dTpdA:dTpdA, correspondientes a la familia estructural BI.	33
4.13. Valores de energía [kcal/mol] para las 10 secuencias cdDMPs optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3.	33
4.14. Dos vistas de la estructura optimizada con el campo de fuerzas OL15-Q1 de la secuencia dApdApdApdApdApdA:dTpdTpdTpdTpdTpdT, correspondiente a la familia estructural BI.	36
4.15. Representación de los valores del ángulo de torsión δ_1 [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.	38
4.16. Representación de los valores del ángulo de torsión δ_2 [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.	39
4.17. Representación de los valores del ángulo de torsión ε [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.	39
4.18. Representación de los valores del ángulo de torsión ζ [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.	40
4.19. Representación de los valores del ángulo de torsión α [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.	40
4.20. Representación de los valores del ángulo de torsión β [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.	41
4.21. Representación de los valores del ángulo de torsión γ [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.	41
4.22. Representación del valor del ángulo glucosídico χ_1 [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.	42
4.23. Representación del valor del ángulo glucosídico χ_2 [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.	42
4.24. Representación de la superposición de las bases de una misma cadena [Å^2] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.	43
4.25. Valores de energía [kcal/mol] para los fragmentos recortados, optimizados con los CF: ff99, OL15 y bsc1.	43

Índice de Tablas

3.1. Valores de las cargas parciales de los CF: OL15, BSC1, Q1, Q2 y Q3.	22
4.1. Valores iniciales de los parámetros estructurales para los fragmentos generados en AMBER.	26
4.2. Valores de los ángulos de torsión para las conformaciones A y B del ADN [8].	26
4.3. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato, tipo de empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de la secuencia dHPP complementaria optimizada: dApdApdApdApdApdA, considerando el cambio de carga Q1 en los CF OL15 y bsc1.	35
4.4. Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para la secuencia dHPP complementaria optimizada: dApdApdApdApdApdA, considerando el cambio de cargas Q1 en los CF OL15 ybsc1.	36
4.5. Descripción de las secuencias experimentales.	37
A.1. Valores de los ángulos de torsión para bsc0, bsc1 y OL15.	47
B.1. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato en [°], energía [kcal/mol] total de los cdDMPs-Na+, superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para los cdDMPs-Na+ optimizados con ff99, OL15 y bsc1.	49
B.2. Tipo de empaquetamiento del anillo azúcar y ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] para los cdDMPs-Na+ optimizados con ff99, OL15 y bsc1.	51
B.3. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato en [°], energía [kcal/mol] total de los cdDMPs-Na+, superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para los cdDMPs-Na+ optimizados considerando los cambios de cargas, Q1, Q2 y Q3 en el CF OL15.	52
B.4. Tipo de empaquetamiento del anillo azúcar y ángulo de torsión de enlace glucosídico χ [°] para los dDMPs complementarios optimizados considerando los cambios de cargas Q1, Q2 y Q3 en el CF OL15.	54

B.5. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato en [°], energía [kcal/mol] total de los cdDMPs-Na+, superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para los cdDMPs-Na+ optimizados considerando los cambios de cargas, Q1, Q2 y Q3 en el CF bsc1.	55
B.6. Tipo de empaquetamiento del anillo azúcar y ángulo de torsión de enlace glucosídico χ [°] para los dDMPs complementarios optimizados considerando los cambios de cargas Q1, Q2 y Q3 en el CF bsc1.	56
C.1. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dTDP complementarias optimizadas: dApdApdA:dTpdTpdT y dApdTpdA:dTpdApdT, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en los CF OL15 y bsc1.	59
C.2. Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dTDP complementarias optimizadas: dApdApdA:dTpdTpdT y dApdTpdA:dTpdApdT, considerando los cambio de cargas Q1 y Q3 en los CF OL15 y bsc1.	60
D.1. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dTTP complementarias optimizadas: dApdApdApdA y dApdTpdAdT, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	63
D.2. Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dTTP complementarias optimizadas: dApdApdApdA y dApdTpdApdT, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	64
D.3. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dTTP complementarias optimizadas: dGpdCpdGpdC y dGpdGpdGdG, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	64
D.4. Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dTTP complementarias optimizadas: dGpdCpdGpdC y dGpdGpdGpdG, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	65
E.1. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dPTP complementarias optimizadas: dApdApdApdApdA y dApdTpdAdTpdA, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	67
E.2. Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dPTP complementarias optimizadas: dApdApdApdApdA y dApdTpdApdTpdA, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	68
E.3. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dPTP complementarias optimizadas: dGpdCpdGpdCpdG y dGpdGpdGdGpdG, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	69

E.4. Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dPTP complementarias optimizadas: dGpdCpdGpdGpdC y dGpdGpdGpdGpdG, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	70
F.1. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dHPP complementarias optimizadas: dApdApdApdApdApdA, dApdTpdApdTpdApdT, dGpdCpdGpdCpdGpdC y dGpdGpdGpdGpdGpdG considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	71
F.2. Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dHPP complementarias optimizadas: dApdApdApdApdApdA y dApdTpdApdTpdApdT, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	73
F.3. Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dHPP complementarias optimizadas: dGpdCpdGpdCpdGpdC y dGpdGpdGpdGpdGpdG, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.	74
F.4. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de la secuencia dHPP complementarias optimizada: dApdApdApdApdApdA considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF bsc1.	75
F.5. Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para la secuencia dHPP complementaria optimizada: dApdApdApdApdApdA, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF bsc1.	75
G.1. Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato en[°] y energía [kcal/mol] total de los cdDMPs optimizados con los campos de fuerzas ff9, OL15 y bsc1.	77
G.2. Empaquetamiento del anillo azúcar y ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] para los cdDMPs con ff99, OL15 y bsc1.	80
G.3. Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para los cdDMPs optimizados con ff99, OL15 y bsc1.	82

Capítulo 1

Introducción

1.1. Ácidos nucleicos

En 1868 el químico Friedrich Miescher aisló de los núcleos de células linfáticas una sustancia ácida que nombró nucleína, con la característica de que contenía fósforo y no azufre a diferencia de las proteínas. Años más tarde Richard Altman cambió su nombre por ácido nucleico [1, 2]. Tanto los ácidos nucleicos [ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN)] como las proteínas son macromoléculas constituidas por nucleósidos y aminoácidos respectivamente, su importancia radica en el papel fundamental que desempeñan para la vida. A pesar de este gran descubrimiento, Miescher no se percató de la estrecha relación que existe entre los ácidos nucleicos y la genética, fue años más tarde que esta relación comenzó a ser evidente.

En 1928 el joven científico Fred Griffith estudiaba las diferencias entre una cepa de la bacteria *Pneumococcus* virulenta S (causante de la neumonía) y otra no virulenta R. Su trabajo consistió en inyectar la bacteria S y R en ratones, el ratón inyectado con S moría infectado, mientras que el ratón inyectado con R sobrevivía; hasta este punto todo parecía normal. Después inactivó la bacteria S mediante calor (en inglés *heat-killed cells*), al inyectar esta cepa el ratón salía invicto; sin embargo el experimento se tornó interesante cuando Griffith inyectó al ratón una bacteria R más una S inactiva, ambas cepas eran inofensivas pero el resultado fue sorprendente, el ratón murió. De alguna forma la bacteria S inactiva transformó a la bacteria R en virulenta, en el fondo lo que Griffith demostró fue, que existe un proceso mediante el cual se puede transferir información genética que se conoce como principio de transformación, pero ¿qué cosa era la sustancia transformadora?. Es por ello que a mediados de los años treinta, los científicos comenzaron a preguntarse qué macromolécula podría contener la información genética de los seres vivos; para ese tiempo se creía que los genes estaban conformados por aminoácidos debido a su complejidad. Más tarde en 1944, la comunidad científica quedó asombrada debido a que los científicos T. Avery, M. MacLeod y Maclyn McCarty pudieron demostrar que el ADN era la sustancia transformadora, es decir, que es la macromolécula que contiene la información genética de los seres vivos [2, 3].

La importancia del ADN radica en que guarda las instrucciones para el funcionamiento de las células en los organismos. El flujo de esta información genética se explica mediante el dogma central de la biología molecular (figura 1.1), es unidireccional y fluye desde el ADN hacia el ARN y luego hacia las proteínas, mediante los procesos de transcripción y traducción respectivamente.

La duplicación del ADN es el proceso mediante el cual se hace una copia idéntica del ADN original, y solamente

ocurre en la etapa de división celular. El proceso de transcripción consiste en la síntesis de la molécula de ARN (transcriptor primario) a partir de la cadena molde de ADN, que ocurre en el núcleo de las células eucariotas. Este ARN debe procesarse a ARN mensajero para después transportarse al citosol de la célula, donde ocurre el proceso de traducción o síntesis de proteínas. [3]

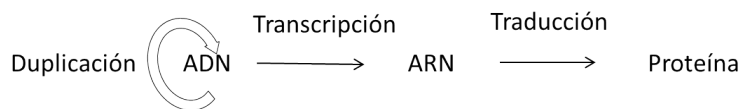


Figura 1.1: Dogma central de la biología molecular.

Estructura de los ácidos nucleicos

La unidad estructural de los ácidos nucleicos son los nucleótidos. Un nucleótido está formado por tres componentes: (1) una base nitrogenada, (2) un azúcar y (3) un grupo fosfato. Cada tipo de ácido nucleico contiene cuatro diferentes bases nitrogenadas, las cuales están formadas por anillos heterocíclicos planos que se dividen en dos familias: las **purinas**, compuestas por dos anillos de seis y cinco átomos, y las **pirimidinas**, compuestas por un anillo de seis átomos. Tanto el ADN como el ARN contienen dos bases pertenecientes a las purinas: la adenina (A) y la guanina (G); y dos pertenecientes a las pirimidinas: la citosina (C) y la timina (T) en el ADN o el uracilo (U) en el ARN. La diferencia entre las dos últimas bases, T y U, es el grupo metil CH_3 que se une al carbono 5 del anillo heterocíclico. Estas cinco bases nitrogenadas principales (A, G, C, T y U) se muestran en la figura (1.2), sin embargo, se debe mencionar que puede existir otro tipo de bases, como es el caso de las bases metiladas[4].

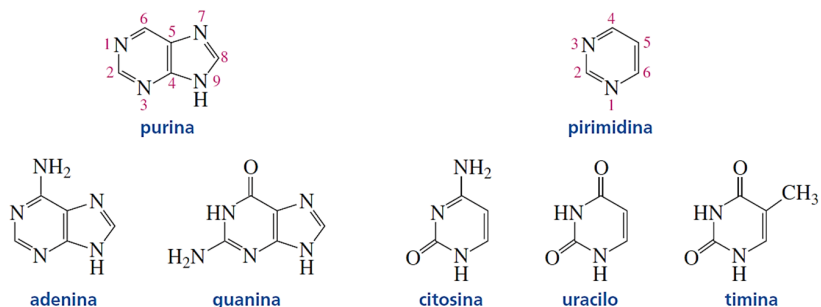


Figura 1.2: Bases nitrogenadas principales de los ácidos nucleicos [5].

El azúcar de los ácidos nucleicos es una pentosa cíclica que contiene un anillo de cinco miembros, cuatro de los cuales son carbonos ($\text{C1}'$, $\text{C2}'$, $\text{C3}'$ y $\text{C4}'$) y un oxígeno ($\text{O4}'$); el quinto carbono $\text{C5}'$ está unido al $\text{C4}'$. En el caso del ARN, el azúcar es una ribosa que tiene hidroxilos (OH) unidos a todos los carbonos, y en el ADN el azúcar es una 2'-desoxirribosa la cual tiene en la posición 2', un hidrógeno en lugar de un hidroxilo (OH) como se muestra en la figura (1.3).

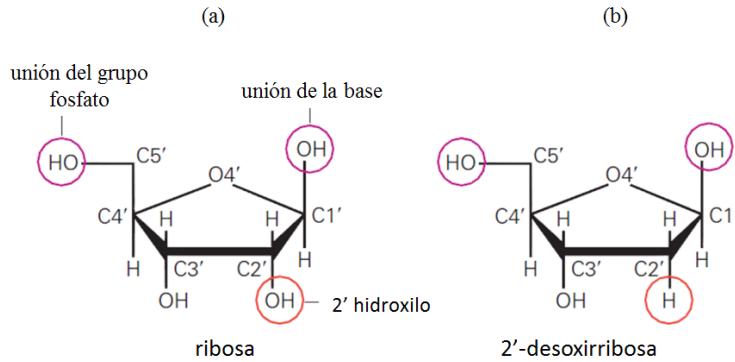


Figura 1.3: a)Azúcar ribosa presente en el ARN, b) azúcar desoxirribosa presente en el ADN.

Como ya se mencionó, un nucleótido consiste de un azúcar (ribosa o desoxirribosa) unido covalentemente a un grupo fosfato y una base nitrogenada, si prescindimos del grupo fosfato esta estructura se llama nucleósido. Los nucleótidos que contienen ribosas se les conoce como ribonucleótidos y los que contienen desoxirribosas, desoxirribonucleótidos. En la figura (1.4) se representa esquemáticamente la unión del azúcar a la base nitrogenada mediante un enlace glucosídico entre la posición del carbono C1' y el nitrógeno N9 de las purinas o el nitrógeno N1 de las pirimidinas, mientras que el grupo fosfato se une al carbono C5'. La estructura primaria de los ácidos

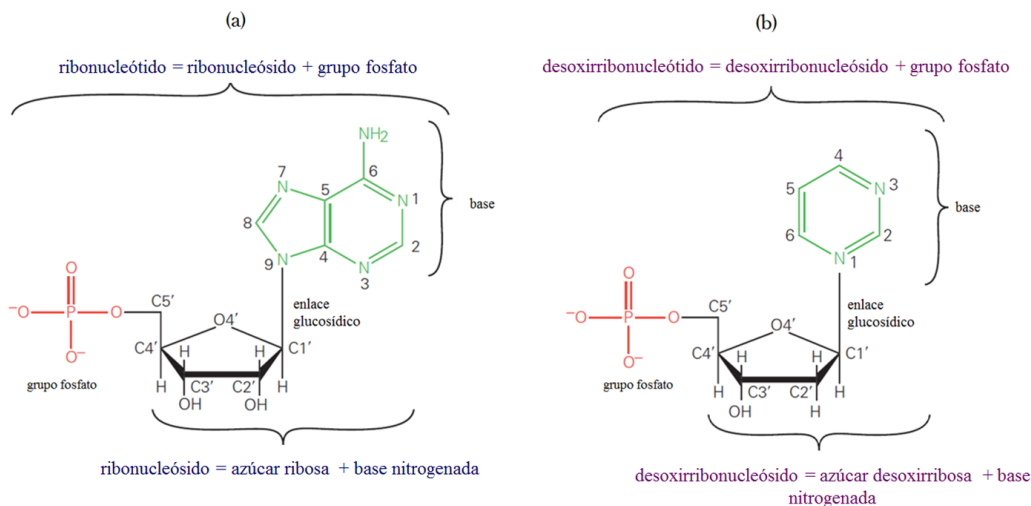


Figura 1.4: a) Ribonucleótido, contiene ribosa, b) desoxirribonucleótido, contiene desoxirribosa.

nucleicos es la secuencia de nucleótidos (cadena polinucleotídica) que forman polímeros uniéndose mediante un enlace fosfodiéster entre el hidroxilo C3' del primer nucleótido y el fosfato C5' del siguiente, produciendo un polinucleótido con un grupo fosfato en el extremo C5' y un hidroxilo en el extremo C3', lo cual le confiere la direccionalidad, 5' a 3', a los ácidos nucleicos. El esqueleto de esta cadena consiste de una serie alterna de azúcares y grupos fosfato unidos, que se conoce como esqueleto azúcar-fosfato SPB por sus siglas en inglés, *Sugar Phosphate Backbone*, de donde sobresalen las bases nitrogenadas que son la parte diferente del nucleótido [6] (ver figura 1.5). El SPB juega un papel importante en la estructura tridimensional de los ácidos nucleicos debido a que el grupo

fosfato está cargado negativamente y siente una fuerte repulsión electrostática respecto a los grupos fosfato vecinos.

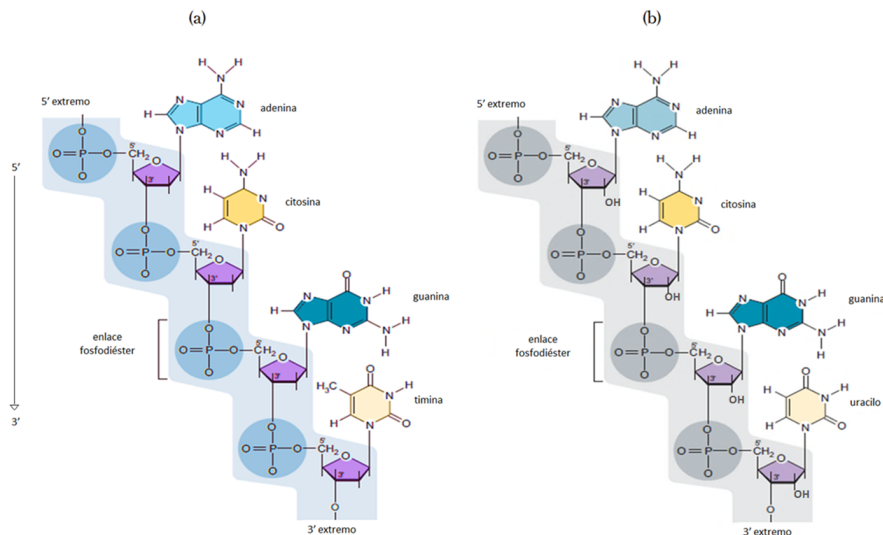


Figura 1.5: Cadena polinucleotídica de: a) ADN y b) ARN.

La doble hélice es la principal estructura secundaria del ADN y el ARN, que se da por la complementariedad de las bases nitrogenadas que forman los nucleótidos. En el caso del ADN la doble hélice se forma por dos cadenas polinucleotídicas antiparalelas, complementarias y continuas. Sin embargo, el ARN que está formado por una sola cadena también presenta dobles hélices donde existen regiones cortas autocomplementarias, como se muestra en la figura (1.6).

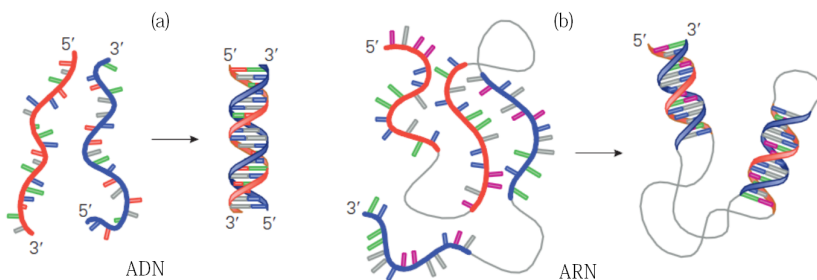


Figura 1.6: Representación de la estructura secundaria de: a) ADN, y b) ARN [3].

En 1953 James Watson y Francis Crick determinaron la estructura tridimensional del ADN. El modelo que propusieron se basó en los experimentos de difracción de rayos X de fibras húmedas de ADN realizados por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins, los cuales permitieron establecer que el ADN presenta una estructura helicoidal con dos cadenas de ADN, un diámetro de 2 nm y una elevación de la hélice de 3.4 nm tal como se muestra en la figura (1.7 a). También determinaron que el esqueleto hidrofílico azúcar-fosfato se sitúa hacia la parte externa de la doble hélice y los pares de bases hidrofóbicos de dos cadenas en su parte interna, además, estos se apilan unos sobre otros de forma perpendicular al eje de la hélice. Esta relación espacial que presentan las dos cadenas crean un surco menor y uno mayor en la doble hélice y por lo tanto su estructura es asimétrica con giro hacia la derecha [4, 7].

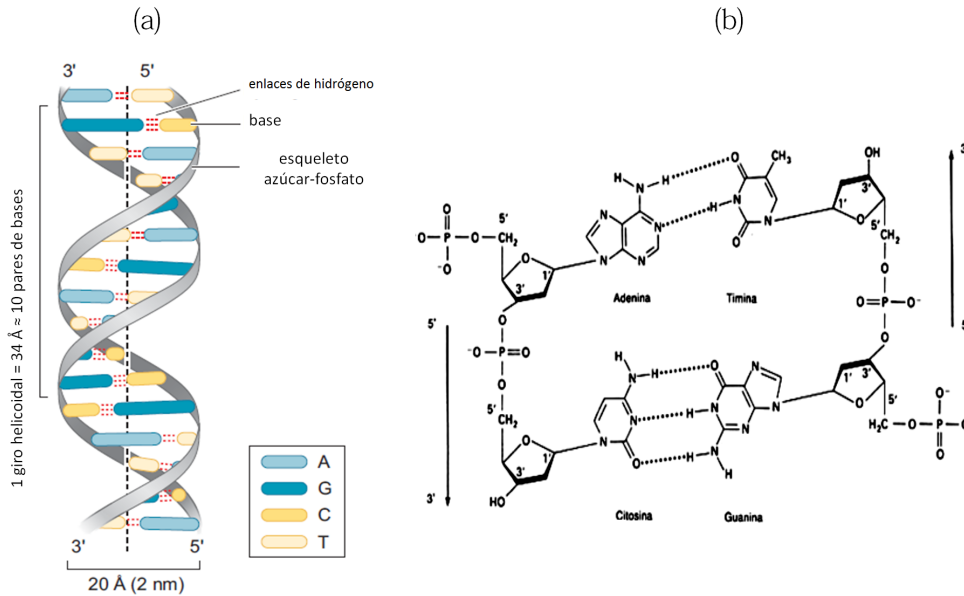


Figura 1.7: a) Estructura de la doble hélice del ADN [3], b) enlaces de hidrógeno entre pares de bases.

Tres años antes, en 1950, Chargaff determinó que la proporción de las bases nitrogenadas era diferente en los distintos organismos, por lo que formuló las “Reglas de Chargaff”. Las cuales solamente se cumplen para la molécula de ADN, y establecen lo siguiente: la proporción de adenina es igual a la proporción de timina, y la proporción de guanina es igual a la de citosina, esto quiere decir que se tiene una misma cantidad de purinas y pirimidinas en el material genético. Considerando estas conclusiones, Watson y Crick propusieron que la doble hélice se estabiliza mediante enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas de las cadenas opuestas, por interacción dipolo-dipolo y de Van der Waals entre los pares de bases. Cada base de una cadena forma enlaces de hidrógeno en el mismo plano con una base de la otra cadena, de la siguiente forma: adenina con timina formando dos enlaces de hidrógeno, y guanina con citosina formando tres enlaces de hidrógeno como se observa en la figura (1.7 b). En la estructura de Watson-Crick WCD por sus siglas en inglés, *Watson-Crick Duplex*, las cadenas se unen de forma antiparalela (en dirección opuesta de 5' a 3' y de 3' a 5'), este modelo también se le conoce como la forma ADN-B.

Dado que el ADN es una molécula flexible, existen diferentes estructuras con desviaciones significativas con respecto a la estructura propuesta por Watson y Crick, y que siguen siendo dobles hélices antiparalelas y con el apareamiento A-T y G-C; además de que juegan una función importante en el metabolismo del ADN, donde la asociación con proteínas es clave para que se lleven a cabo los procesos de replicación, transcripción, recombinación y empaquetamiento del ADN en cromatina [4].

Estas formas estructurales o conformaciones se basan en la estructura WCD forma B, la cual ya se mencionó anteriormente, y es la estructura más estable que se encuentra mayormente en condiciones fisiológicas, y que se ha tomado como estructura de referencia para estudiar las otras conformaciones, estas se obtuvieron de diferentes difracciones de fibras a humedad relativa de 92%. Las dos variantes estructurales cuyas estructuras cristalinas han sido caracterizadas son la forma A y la forma Z. Como se observa en la figura (1.8), la forma A es más corta y amplia, y la forma Z es más delgada y alargada, con respecto a la B. Estas formas también se conocen como familias y pueden tener ligeras variaciones como en el caso de la familia A: AI y AII, y la familia B: BI y BII.

La forma A se favorece en condiciones de deshidratación (baja humedad de 75%), también es una hélice

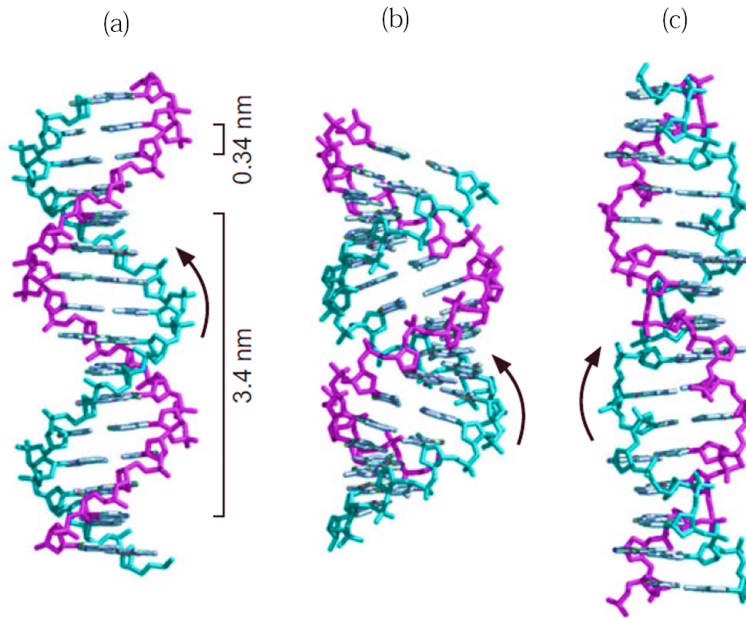


Figura 1.8: Estructura de las familias B, A y Z del ADN. (a) estructura de la familia B-ADN propuesta por Watson y Crick en 1953, (b) estructura de la familia A-ADN, (c) estructura de la familia Z-ADN.

derecha. La elevación de la hélice mide aproximadamente 2.5 nm; el surco mayor es muy estrecho y profundo, y el surco menor muy amplio y poco profundo. Durante la transcripción de ADN a ARN, la forma A resulta ser una conformación más estable que la forma B [4].

La forma Z es muy diferente a la forma B, puesto que la rotación de la hélice es a la izquierda, la elevación de su hélice es de aproximadamente 4.5 nm; el esqueleto del ADN adquiere una disposición en zigzag, de ahí su nombre; el surco mayor es aplanado sobre la superficie de la hélice y el surco menor es muy profundo. Las secuencias alternadas de purina y pirimidinas favorecen la forma Z, por ejemplo las secuencias C y G o 5-metil C y G [4].

Las variaciones sutiles entre las conformaciones, son especialmente críticas para el reconocimiento entre las proteínas y el ADN, lo cual es esencial para la función biológica del ADN. Los cambios conformacionales locales inducidos por las interacciones con otras moléculas, pueden propiciar que la molécula de ADN no se altere, o que se introduzcan dobleces o vueltas. La variabilidad y plasticidad de la estructura local del ADN para reconocer otras moléculas y ser reconocido por ellas, se puede atribuir a las propiedades de las bases nitrogenadas y a los arreglos dependientes de la secuencia [8].

1.2. Parámetros que describen el ADN

El estudio de las características espaciales del ADN es de vital importancia, pues juega un papel fundamental en las funciones biológicas. Es por ello que en 1988 en el *Workshop EMBO*, Cambridge, U.K. se realizaron sesiones para definir los parámetros que describen la geometría del ADN, y la nomenclatura empleada para estos parámetros [9]. Estos aportan información del 1) esqueleto-azúcar fosfato con seis ángulos de torsión δ , ϵ , ζ , α , β y γ ; 2) del azúcar desoxirribosa con el empaquetamiento de este *Puckering*, el ángulo de pseudorotación \mathbf{P} , el ángulo de

torsión glucosídico χ ; de los ángulos entre un par de bases complementarias con buckle **BL** y propeller twist **PR**; y 3) de los parámetros de secuencia de pares de bases con la superposición de los anillos de las bases **Stacking**, la distancia entre ellas h-rise **R** y el ángulo que forman entre si h-twist **TW** [10].

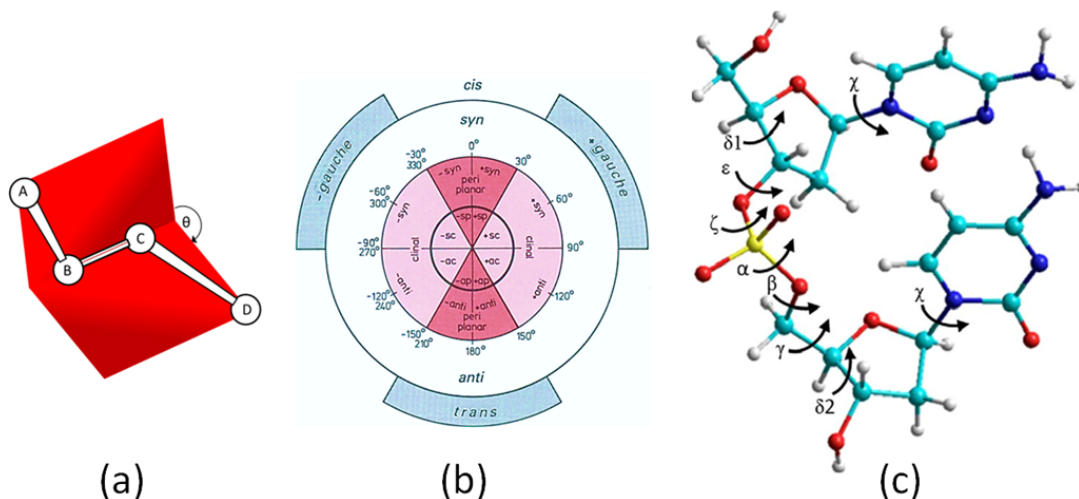


Figura 1.9: (a) Ángulo de torsión, (b) representación de los valores en grados de distintas regiones de los ángulos de torsión, c) designación de los ángulos de torsión del esqueleto azúcar-fosfato δ , ϵ , ζ , α , β , γ y el ángulo de torsión glucosídico χ [11].

1) Ángulos de torsión

La estructura tridimensional se puede caracterizar mediante distancias de enlace, ángulos de enlace y grupos de átomos que rotan alrededor de un enlace. Estas rotaciones sobre un enlace central, B-C, se describen con los ángulos de torsión tomando en cuenta cuatro átomos consecutivos. El ángulo de torsión se define como el ángulo, θ , que se forma entre dos planos que contienen a los átomos A, B, C y B, C, D (figura 1.9 a). Los ángulos de torsión en las rotaciones moleculares se clasifican en distintas regiones dependiendo de su valor. Para las moléculas orgánicas la notación empleada es la propuesta por Klyne and Prelog: syn ($\sim 0^\circ$), anti ($\sim 180^\circ$), \pm synclinal ($\sim \pm 60^\circ$) y \pm anticlinal ($\sim \pm 120^\circ$). En el caso de estructuras cristalográficas la notación usualmente usada es la siguiente: cis ($\sim 0^\circ$), trans ($\sim 180^\circ$), + gauche g+ ($\sim +60^\circ$) y - gauche g- ($\sim -60^\circ$) [12], como se muestra en la figura (1.9 b).

La estructura del esqueleto azúcar-fosfato de los ácidos nucleicos se puede definir con los ángulos de torsión δ , ϵ , ζ , α , β y γ (figura 1.9 c) dados en $^\circ$. Las distintas conformaciones del ADN dependen de los valores que puedan tener estos ángulos de torsión, es importante mencionar que estos ángulos de torsión no son independientes entre sí. Tal es el caso de δ , que se relaciona con el empaquetamiento del azúcar desoxirribosa.

La orientación de la base nitrogenada respecto del azúcar desoxirribosa queda determinada por el ángulo de torsión glucosídico χ $^\circ$, definido por los átomos O4'-C1'-N1-C2 para pirimidinas, y O4'-C1'-N9-C4 para purinas. Las bases pueden adoptar dos posiciones preferentes dado el ángulo χ , una configuración *anti* ocurre cuando el anillo de seis átomos de las purinas y el O2 de las pirimidinas se encuentran apuntando hacia fuera del azúcar; en la configuración *syn* estos elementos apuntan hacia el azúcar, ambas configuraciones se muestran en la figura (1.10). Las diferentes regiones de *anti/syn* se esquematizan en el círculo rosa de la figura (1.9 b), se ha comprobado que los enlaces glucosídicos de las familias A y B del ADN se encuentran en regiones anti, mientras que la familia

Z-ADN tiene regiones *anti* en C y *syn* en G.

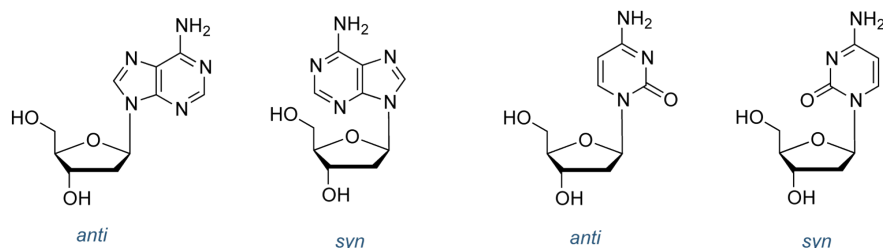


Figura 1.10: Conformación *anti/syn* del azúcar. De izquierda a derecha se presentan las primeras conformaciones *anti/syn* correspondientes a las purinas, y las últimas dos conformaciones *anti/syn* correspondientes a las pirimidinas.

2) Empaquetamiento del azúcar

El azúcar desoxirribosa puede tomar diferentes conformaciones de empaquetamiento o plegamiento. Estas conformaciones se clasifican en dos formas: la forma envelope E con cuatro átomos que se encuentran en el plano y el quinto fuera de él; y la forma twist T con dos átomos adyacentes que se encuentran fuera del plano del anillo y en direcciones opuestas. Otro aspecto a considerar es el átomo Cs' ($s'=1,4$), si este está del mismo lado que C5', entonces se dice que el azúcar está en una configuración *endo*; en el caso contrario se conoce como *exo* [12]. Los principales modos de plegamiento del azúcar son C3'-endo (A-ADN) y C2'-endo (B-ADN). Para hacer una descripción cuantitativa del empaquetamiento del azúcar Kilpatrick et al. (1947) [13] y Altona et al. (1972) [14] introdujeron el concepto de pseudorotación, el cual nos especifica la conformación de los cinco átomos del anillo furanosa en términos de dos parámetros, el ángulo de fase de pseudorotación \mathbf{P} [°] y la máxima amplitud de empaquetamiento ν_{max} [°]. Los cinco ángulos de torsión endocíclicos $\nu_0, \nu_1, \nu_2, \nu_3$ y ν_4 , cada uno con infinitas conformaciones posibles en el ciclo de pseudorotación (figura 1.11), se pueden describir mediante una función coseno,

$$\nu_j = \nu_{max} \cos(P + j \cdot \phi) \quad (1.1)$$

donde $j=0,4$ y $\phi=144^\circ$. Al tomar $j=0$ se obtiene el ángulo máximo de torsión o máxima amplitud de empaquetamiento ν_{max} ,

$$\nu_{max} = \frac{\nu_0}{\cos P} \quad (1.2)$$

Estos ángulos de torsión se relacionan mediante

$$\tan P = \frac{(\nu_4 + \nu_2) - (\nu_3 + \nu_1)}{2\nu_0(\sin 36 + \sin 72)} \quad (1.3)$$

3) Pares de bases y parámetros helicoidales

Como se ha mencionado, la doble hélice del ADN se une debido a la complementariedad de las bases. Generalmente estas bases no están alineadas perpendicularmente al eje axial de la doble hélice por lo que presentan ligeras desviaciones respecto a ella. Estas desviaciones pueden ser medidas mediante los parámetros propeller twist \mathbf{PR} [°] y buckle \mathbf{BL} [°], el primero indica la variación entre los planos cuando las bases giran una respecto de otra, mientras que el segundo representa el ángulo que se forma con el eje axial z, tal como lo muestra la figura (1.12). Desde un punto de vista energético, el apilamiento entre dos pares de bases contribuye a la forma helicoidal

del ADN. Dicho apilamiento se cuantifica como el área de traslape entre dos anillos de una misma cadena dado en [Å^2], en el presente trabajo se llamará **Stacking**. Otros parámetros importantes que están relacionados con la interacción **Stacking** y que caracterizan a la estructura espacial de la doble hélice son: la distancia helical rise **R** [Å] y el ángulo de giro helical twist **TW** [$^\circ$] entre dos pares de bases complementarias (figura 1.12).

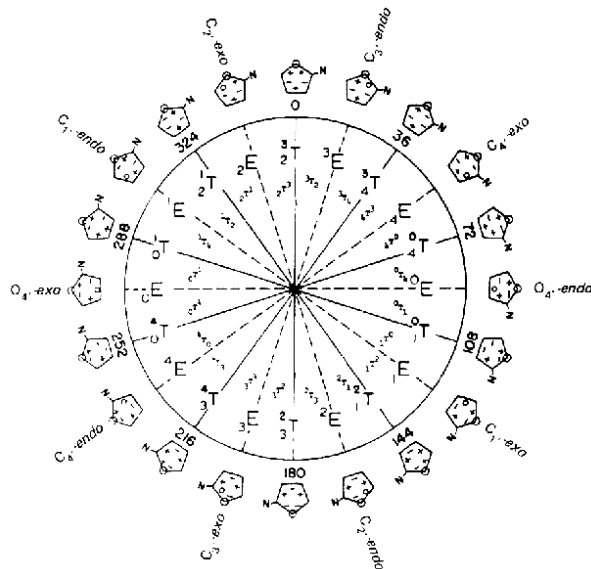


Figura 1.11: Ciclo de pseudorotación del azúcar desoxirribosa [12].

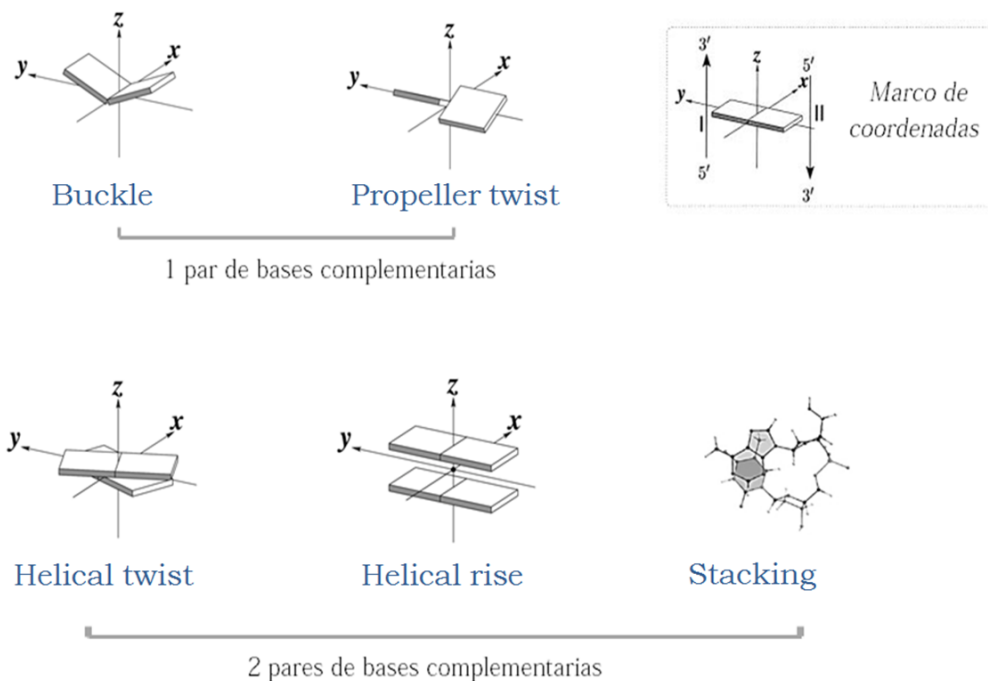


Figura 1.12: Parámetros de posición mutua de las bases: buckle **BL**, propeller twist **PR**, helical rise **R**, helical twist **TW** y **Stacking**.

Capítulo 2

Antecedentes

2.1. Estudios recientes del ADN

Comprender las funciones biológicas de las biomoléculas significa estudiar sus propiedades biofísicas a detalle, es decir, conocer la estructura tridimensional atómica de la molécula. A lo largo de los años se han realizado estudios experimentales mediante técnicas de difracción de rayos X en cristales de ADN y métodos de Resonancia Magnética Nuclear NMR por sus siglas en inglés, *Nuclear Magnetic Resonance*, en solución. Estos resultados experimentales permitieron constatar la dependencia de la conformación preferente de los ácidos nucleicos respecto a la secuencia de los nucleótidos, también se obtuvieron algunos patrones de la estructura tridimensional del ADN que caracterizan a las familias A, B y Z. Sin embargo, estos métodos experimentales no aportan una descripción a nivel atómico del ADN o de todas sus posibles conformaciones, así como de las transiciones que ocurren entre ellas [15]. A partir del surgimiento de la computadora, se han desarrollado métodos teórico-computacionales que permiten estudiar y aportar información específica de las moléculas mediante aproximaciones mecánico moleculares, y cuánticas como el método de la Teoría de Funcional de Densidad DFT por sus siglas en inglés, *Density Functional Theory*.

Los primeros estudios de la doble hélice del ADN se realizaron a principios de la década de 1950, con modelos hechos a mano, tal como el propuesto por Watson y Crick, no fue hasta la siguiente década que comenzaron las consideraciones de la mecánica molecular y la mecánica cuántica para fragmentos de biopolímeros. El estudio de las interacciones y la estructura tridimensional de los ácidos nucleicos tomó dos enfoques: el primero sugirió la parametrización de los campos de fuerzas de la mecánica molecular, y el segundo implicó cálculos más precisos para comprender la naturaleza de las interacciones físicas. El primer trabajo fue desarrollado por el grupo de Pullman [16], mismo que estudiaba las contribuciones de las interacciones electrónicas [17]. Simultáneamente otros grupos también hacían estudios de los ácidos nucleicos, por ejemplo, el grupo liderado por Weiner y Kollman, que diseñaron el campo de fuerzas AMBER (sección 3.2.1) para el estudio de las biomoléculas como las proteínas y los ácidos nucleicos. También el grupo de Karplus en la Universidad de Harvard formuló el campo de fuerzas CHARMM con el mismo propósito. Bajo el esquema de la mecánica molecular se propuso el cálculo de interacciones de las bases de los ácidos nucleicos por Poltev, Sukhorukov y Shulyupina.

En ese momento se buscaba comprender la contribución de las unidades (las bases nitrogenadas, el azúcar, el grupo fosfato ionizado) a la estructura espacial y evaluar las diferentes contribuciones de las interacciones físicas de la molécula [16]. Se estudiaron con dichos cálculos la variabilidad de los parámetros de la hélice del ADN

[18] y la dependencia de las posiciones mutuales de pares de bases en la secuencias de los nucleótidos [19]. Más adelante se propusieron refinamientos en los parámetros del campo de fuerzas mediante el ajuste a nuevos datos experimentales y consideraciones de la mecánica cuántica. Es importante mencionar que la información que se tiene hasta ahora de los ácidos nucleicos se debe gracias al estudio teórico-computacional de diferentes científicos y sus colaboradores; Lavery, Weiner, Pullman, Berthod, entre otros. Sin embargo, para los objetivos de este trabajo nos centraremos en los últimos trabajos efectuados por el grupo de Poltev.

En los últimos años se publicaron varios estudios calculados con el método DFT y ab-initio correlacionados sobre, las bases de los ácidos nucleicos, sus combinaciones a pares, los nucleósidos y nucleótidos. Estos se enfocaban a pequeños bloques de construcción de ADN y ARN. Posteriormente realizaron se estudios de sistemas más largos de ADN por el método DFT [11, 20, 21], en estos se demostró que el fragmento mínimo que aporta información estructural es el desoxidinucléosido monofosfato (dDMP), también se comprobó que las características principales en la estructura WCD están predefinidas en los mínimos locales de los dDMP. Se encontró que la estructura tridimensional de WCD depende de la direccionalidad del esqueleto azúcar-fosfato, de los rangos preferibles en los ángulos de torsión, así como de la diferencia en la geometría entre purinas y pirimidinas. Esta última se refiere a la superposición entre dos bases nitrogenadas de la misma cadena, la cual presenta un mayor traslape para las secuencias: Purina-Purina y Purina-Pirimidina; y un menor traslape entre los anillos de las bases para las secuencias: Pirimidina-Pirimidina y Pirimidina-Purina (ver figura 2.1).

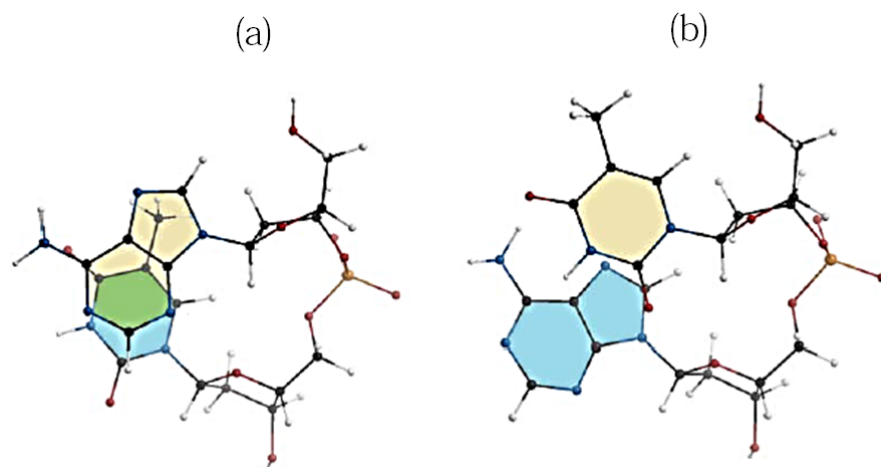


Figura 2.1: Representación gráfica de la superposición entre dos bases nitrogenadas de la misma cadena. a) Purina-Pirimidina, b) Pirimidina-Purina [20].

Esta regla fue descrita por primera vez por Dickerson de los análisis de difracción de rayos X para fragmentos B-ADN. En los estudios del grupo de Poltev se observó que estos patrones son comunes para los dúplex WCD, también demostraron que los traslapes entre las bases son independientes de las variaciones en grados para cada ángulo de torsión. Posteriormente se extendieron los cálculos con DFT para fragmentos de doble hélice, es decir, complejos complementarios dDMPs (cdDMPs) con iones de sodio Na^+ , los resultados obtenidos están en buen acuerdo con hallazgos experimentales (estructuras de cristal de oligonucleótidos).

Aunque estos métodos mediante cálculos mecánico cuánticos se han mostrado útiles y aportan información, solo se pueden realizar para fragmentos pequeños. Por lo tanto, es necesario utilizar la mecánica molecular para el cálculo de fragmentos más complejos que consideran sistemas de cientos de nucleótidos unidos. La exactitud de

reproducción de las características de la doble hélice por diferentes métodos de mecánica molecular depende de la parametrización de los campos de fuerzas utilizados en éstos. En el presente trabajo ha sido de interés considerar fragmentos más largos de la doble hélice de ADN, aplicando diferentes campos de fuerzas de mecánica molecular específicos para esta molécula, así como el comprender los traslapes que no obedecen las reglas de superposición. Para lo cual se propuso como objetivo general realizar cálculos de fragmentos de ADN de la estructura Watson-Crick familia B en diferentes conformaciones, conteniendo dos, tres, cuatro, cinco y seis pares de los nucleósidos. Se utilizaron diferentes modificaciones del método de la mecánica molecular y se propusieron vías para el mejoramiento del método.

Capítulo 3

Metodología

Si bien los métodos de difracción de rayos X y de Resonancia Magnética Nuclear aportan información sobre la conformación tridimensional de las moléculas, es necesario un estudio más detallado acerca de la configuración espacial y las interacciones atómicas del sistema, que se logra mediante métodos de simulación clásicos o cuánticos. Dada la estrecha relación que existe entre el tamaño del sistema y el costo computacional, los sistemas de gran tamaño sólo pueden estudiarse con métodos de Mecánica Molecular (MM) y su variante, la Dinámica Molecular (DM) que estudia las propiedades termodinámicas del sistema, obteniendo las energías internas de este en función de sus coordenadas atómicas [22].

3.1. Método de mecánica molecular

La mecánica molecular consiste en la descripción clásica de los átomos del sistema molecular, basándose en la aproximación de Born-Oppenheimer, la cual permite separar las partes nuclear y electrónica. Bajo esta aproximación se piensa que el núcleo se mueve en el campo fijo generado por el promedio de densidades electrónicas que cambian rápidamente respecto al movimiento de este. Así, los movimientos nucleares quedan determinados en términos de una superficie de energía potencial PES por sus sigla en inglés, *Potential Energy Surface*, que solamente depende de las posiciones de los núcleos atómicos, y se expresa mediante un potencial efectivo en donde se han considerado los efectos electrónicos [23]. El potencial de las interacciones en un sistema de N-átomos interactuantes se determina mediante funciones de potencial intramoleculares (V_{intra}) e intermoleculares (V_{inter}), que están en función de las coordenadas atómicas \mathbf{r} y los parámetros asociados a estas.

$$V(\mathbf{r}^{(N)}) = V_{intra} + V_{inter} \quad (3.1)$$

Potenciales intramoleculares

Los potenciales intramoleculares modelan las contribuciones de átomos que están enlazados, es decir, describen las fuerzas responsables de mantener unidos a los átomos que forman una molécula, tomando en cuenta los enlaces covalentes, los ángulos de enlace y los ángulos de torsión que se forman entre los átomos de la molécula. Estas

contribuciones están dadas de la siguiente manera,

$$V_{intra}(\mathbf{r}^{(N)}) = \frac{1}{2} \sum_{\substack{\text{longitudes} \\ \text{de enlace}}} k_{ij}^r (r_{ij} - r_0)^2 \quad (3.2)$$

$$+ \frac{1}{2} \sum_{\substack{\text{ángulos} \\ \text{de enlace}}} k_{ijk}^\theta (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 \quad (3.3)$$

$$+ \frac{1}{2} \sum_{\substack{\text{ángulos} \\ \text{de torsión}}} \sum_n k_{ijkl}^{\phi,n} [1 + \cos(n\phi_{ijkl} - \gamma_n)] \quad (3.4)$$

El primer término (ec. 3.2) modela la interacción entre dos átomos que están unidos por un enlace covalente, es decir, la energía está dada como función de la variación de una longitud de enlace r_{ij} respecto a una distancia de enlace r_0 de equilibrio. El segundo término (ec. 3.3) está asociada a la variación de los ángulos de enlace θ_{ijk} respecto a un valor de equilibrio θ_0 , ambos términos representan el potencial de un oscilador armónico, donde k_{ij}^r y k_{ijk}^θ son las constantes de fuerza de elongación y flexión respectivamente. El tercer término (ec. 3.4) representa la energía de interacción causada por las torsiones de los enlaces atómicos, dicho de otra manera, modela la presencia de las barreras estéricas entre cuatro átomos consecutivos que están separados por tres enlaces covalentes, este potencial tiene un carácter periódico que es representado por una expansión de Fourier en serie de cosenos, donde el ángulo de torsión está dado por ϕ_{ijkl} , la fase por γ_n , la periodicidad por n , y la constante de fuerza por $k_{ijkl}^{\phi,n}$ [16, 24].

Potenciales intermoleculares

Las interacciones de los átomos que no están enlazados se pueden determinar mediante un potencial efectivo a pares, compuesto por las interacciones electrostáticas de Coulomb e interacciones de Van der Waals. La energía potencial intermolecular total, V_{inter} , es la suma de todas las interacciones a pares de los átomos i y j del sistema, separados por una distancia $r_{ij} = |r_i - r_j|$, que se expresa en la ec.(3.5)

$$V_{inter}(\mathbf{r}^{(N)}) = \sum_{\substack{\text{pares} \\ \text{de átomos}}} \left[\frac{-A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \right] + \sum_{\substack{\text{pares} \\ \text{de átomos}}} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}. \quad (3.5)$$

El primer término modela las interacciones atractivas ($1/r_{ij}^6$) y repulsivas ($1/r_{ij}^{12}$) conocidas como fuerzas de Van der Waals con el potencial de Lennard-Jones 6-12, que puede escribirse de forma alternativa para dos átomos i y j de la siguiente manera,

$$V^{LJ}(r) = \frac{-A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3.6)$$

donde $A_{ij} = 4\epsilon\sigma_{ij}^6$ y $B_{ij} = 4\epsilon\sigma_{ij}^{12}$. La última relación sirve para notar la dependencia de dos parámetros ajustables: σ_{ij} , que es la distancia de separación en la cual el potencial es cero $V^{LJ}(r_{ij} = 0) = 0$, y ϵ_{ij} que es el parámetro de profundidad del pozo de potencial. Cuando $r_{ij} \rightarrow \infty$ el potencial es atractivo y decae en r_{ij}^{-6} que corresponde a la dispersión de London, el potencial alcanza su mínimo en $r_{min} = 2^{1/6}\sigma_{ij}$ y $V_{min}^{LJ} = -\epsilon_{ij}$, cuando $r_{ij} > r_{min}$ las atracciones repulsivas se vuelven atractivas. Conforme $r_{ij} \rightarrow 0$, el potencial se vuelve repulsivo en

r_{ij}^{-12} , esto corresponde al principio de exclusión de Pauli, se escoge el exponente 12 por conveniencia matemática [25]. La figura (3.1) muestra la curva del potencial de Lennard-Jones en función de r_{ij} .

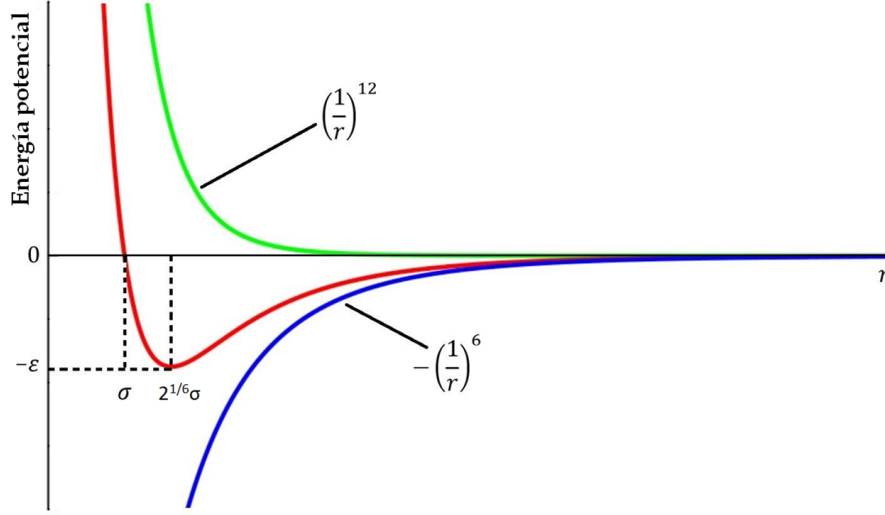


Figura 3.1: Potencial de Lennard-Jones.

Las contribuciones de Van der Waals pueden ser de tipo dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido o dipolo instantáneo- dipolo inducido[26]. Los enlaces de hidrógeno son una clase de este tipo de fuerzas, que se forman entre átomos electronegativos y un átomo de hidrógeno que está unido mediante un enlace covalente a un átomo con electronegatividad similar. Las interacciones ion-ion quedan determinadas por el potencial electrostático, que se expresa en el segundo término de la ec.(3.5). Este potencial proviene de la fuerza de Coulomb, que es la fuerza que ejercen las cargas entre sí, y es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia r_{ij} ,

$$\mathbf{F}_i = k \frac{q_i q_j}{r_{ij}^2} \hat{\mathbf{r}}_{ij} \quad (3.7)$$

donde \mathbf{F}_i es la fuerza que siente el j-ésimo átomo debido a la presencia del i-ésimo átomo, r_{ij} es la distancia entre estos átomos, $\hat{\mathbf{r}}_{ij}$ es el vector unitario, q_i y q_j las cargas eléctricas puntuales, y finalmente la constante de proporcionalidad k , que se define de la siguiente manera [27],

$$k \equiv \frac{1}{4\pi\epsilon_0}, \quad \epsilon_0 \text{ es la permitividad efectiva.}$$

Para un sistema conservativo se cumple que,

$$\mathbf{F}_i = -\nabla_{\mathbf{r}_i} V = -\nabla_{\mathbf{r}_i} \left(\frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}^2} \hat{\mathbf{r}}_{ij} \right)$$

por lo tanto, la energía potencial electrostática se expresa en la ec.(3.8),

$$V_{cou} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}. \quad (3.8)$$

3.2. Campo de fuerzas

Un campo de fuerzas CF, es el conjunto de las expresiones matemáticas descritas anteriormente junto con sus parámetros que son ajustados a datos experimentales o valores obtenidos mediante ab-initio. Usualmente, el campo de fuerzas es semi-empírico debido a la gran dificultad que se presenta para derivar cálculos cuánticos de primeros principios y sus parámetros individuales no son transferibles por lo que las contribuciones energéticas individuales pueden ser muy distintas [16, 24]. Los estados del sistema que están determinados por los CF aumentan exponencialmente con el número de átomos que estén en él, es decir, puede haber bastantes mínimos en PES que representan los estados del sistema en su mínima energía. Sin embargo, no todos los mínimos son absolutos o globales, a estos mínimos que no representan el mínimo más profundo se les conoce como mínimos locales [28].

Para poder obtener la contribución energética mínima total del sistema es necesario utilizar métodos que optimicen la energía (en este caso minimizarla), mediante algoritmos iterativos como el gradiente conjugado CG por sus siglas en inglés, *Conjugate Gradient* [29]. Se debe recordar que la superficie de energía potencial depende solamente de las posiciones atómicas, por lo tanto, los CF necesitan estas coordenadas que pueden obtenerse de:

1. estructuras experimentales que se encuentran en una base de datos como PDB por sus siglas en inglés, *Protein Data Bank* (Banco de Datos de Proteínas)[30], NDB *Nucleic acid DataBase* (Base de Datos de ácidos Nucleicos)[31] y CSD *Cambridge Structural Database* (Base de Datos Estructurales de Cambridge)[32]; que son obtenidas mediante técnicas experimentales como difracción de rayos X, NMR, entre otras;
2. si las estructuras no se encuentran disponibles en los bancos de datos, es necesario construirlas con programas como NAB *Nucleic Acid Builder* (constructor de ácidos nucleicos).

En las décadas anteriores a 1980, el estudio computacional de sistemas orgánicos mediante MM se realizaban con CF propios y programados por los investigadores. No fue hasta finales de los años 70's que la MM moderna surgió con el lanzamiento de los primeros softwares, los cuales contenían programas computacionales y parámetros de CF propuestos, que permitirían a los investigadores utilizarlos al instante. El grupo pionero en la MM moderna, fue el de Allinger, en 1973 propusieron el conjunto de parámetros nombrado MM1, tres años más tarde liberaron el programa que llevaba el mismo nombre. En el ámbito de las simulaciones de proteínas, el grupo de Scheraga encabezó los primeros CF que se publicaron en el año de 1975, conocidos como ECEPP. Bajo esta misma línea, se desarrollaron distintos CF que permitieron el estudio de moléculas orgánicas, como son las proteínas y los ácidos nucleicos. Los softwares y CF desarrollados a principios de los 80's para estos sistemas, como son AMBER, CHARMM, OPLS, GROMOS, POLTEV entre otros, siguen siendo empleados en la actualidad y han sido modificados a través del tiempo para mejorar ciertas propiedades físicas o químicas de los sistemas [16]. A todo esto, el objetivo del presente trabajo, ha sido el estudio de diferentes fragmentos de la doble hélice B-ADN empleando el campo de fuerzas AMBER con sus modificaciones más recientes para esta molécula; es por ello que se hace una descripción extendida del CF mencionado.

3.2.1. Campo de fuerzas AMBER

El campo de fuerzas AMBER por sus siglas en inglés, Assisted Model Building with Energy Refinement fue propuesto en un comienzo por Paul Weiner y Peter Kollman (1984) [33], con la finalidad de realizar simulaciones para sistemas biológicos. En esos momentos las simulaciones estaban limitadas al desarrollo computacional,

por lo que se tuvieron que tomar ciertas aproximaciones para reducir el costo computacional. En particular sonaba atractivo no incluir todos los átomos de hidrógeno como fuerzas explícitas, si no que considerarlos como hidrógenos polares o hidrógenos unidos a otros átomos, en específico el carbono. Weiner y Kollman incluyeron este comportamiento dual en el CF ff84 [34]. Las cargas atómicas de este campo fueron derivadas de cálculos mecánico cuánticos ab-initio, ajustando las cargas parciales a un potencial electrostático usualmente llamado ESP por sus siglas en inglés, *Electrostatic Surface Potential*. Las constantes de fuerza para las distancias de enlace y los ángulos de enlace se tomaron de estructuras cristalinas, que se adaptaron para que coincidieran con las frecuencias de los modos normales de varios fragmentos de péptidos. Los términos de Van der Waals se ajustaron a los datos obtenidos por el grupo de Lifson, para cristales de amidas; y también de la simulaciones para líquidos realizada por Jorgensen. Finalmente, los ángulos de torsión se ajustaron para que concordaran con los valores de las barreras energéticas de torsión provenientes de datos experimentales o cálculos mecánico cuánticos [35].

A pesar de las mejoras logradas en la rapidez de los cálculos computacionales, el campo de fuerzas ff84 no fue capaz de describir correctamente el empaquetamiento del azúcar desoxirribosa, así como comparar de manera no tan complicada las frecuencias vibracionales obtenidas por simulaciones y experimentos. En 1986, Kollman en colaboración con el grupo de Case publicaron el CF ff86 [36], en el cual consideraron la contribución de todos los átomos, eliminando la aproximación de átomos unidos. Sin embargo, el conjunto de parámetros que se ajustaron para estos dos campos de fuerzas se desarrollaron para simulaciones en fase gas. Lo cual motivó, en la década de 1990, a los grupos de investigadores a producir potenciales adecuados para simulaciones en fase líquida y fase condensada, conocidos también como campos de fuerzas de segunda generación. Fue así que en 1994 Cornell y su grupo presentaron el CF ff94 [37] incluyendo la representación explícita de los solventes. En esta nueva versión modificaron las cargas electrostáticas atómicas (figura 3.2) usando el potencial electrostático restringido RESP por sus siglas en inglés, *Restrained Electrostatic Surface Potential*, y realizaron mejoras en el ángulo de torsión χ , anexando términos de Fourier en la energía de interacción de torsión (ec. 3.4). De modo que en años posteriores, hicieron un escaneo en los parámetros del empaquetamiento del azúcar y del ángulo de torsión glucosídico con simulaciones de dinámica molecular a tiempos de $\sim 5 - 10ns$, para comprender qué tanto los pequeños cambios en los parámetros alteraban la distribución, y ver la influencia en las propiedades estructurales del ADN y en las transiciones entre las familia A-B [38]. Este escaneo condujo al CF ff98 y finalmente al CF ff99 propuesto por Wang y colaboradores [39], el cual ha sido uno de los campos frecuentemente usados durante más de 10 años, y sigue siendo la base para otros campos de fuerzas en la actualidad. El CF ff99 pudo mejorar los parámetros de helical twist (1.2) en la conformación B-ADN, del empaquetamiento del azúcar y la orientación relativa de la base respecto a la desoxirribosa. El campo de fuerzas AMBER siguió evolucionando a una tercera generación para describir de manera más adecuada varios sistemas biológicos y de la ciencia de materiales [16].

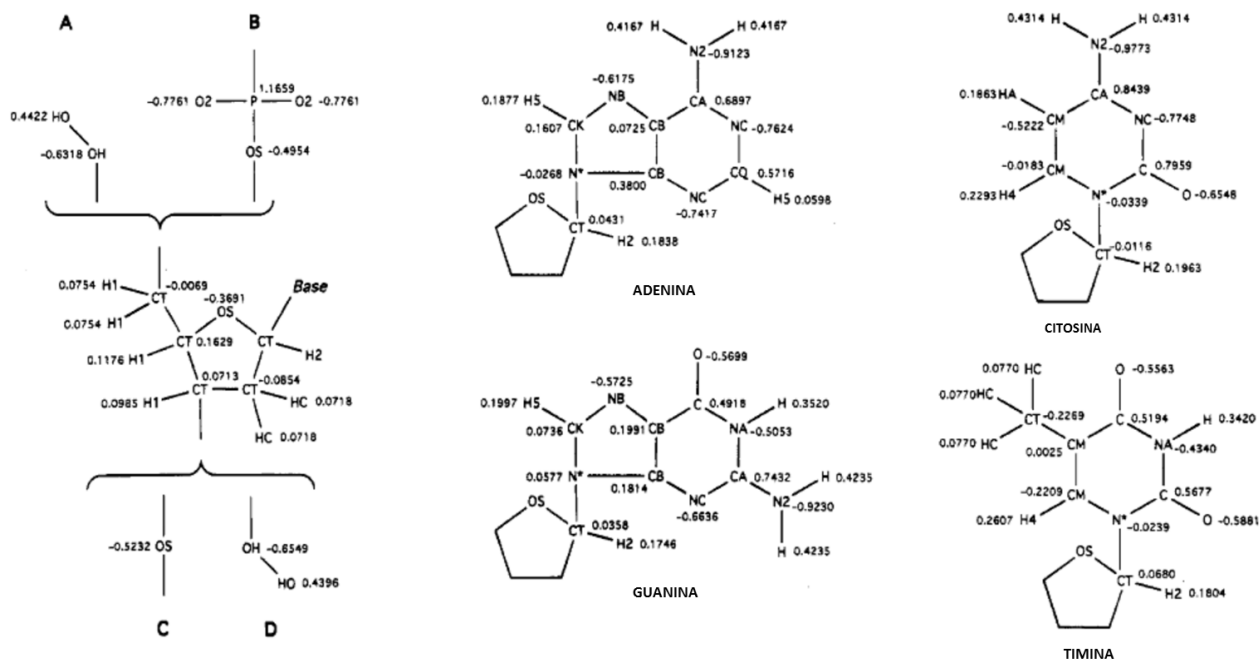


Figura 3.2: Cargas parciales del CF ff94 para el ADN. Las cuatro bases nitrogenadas se presentan de forma separada. Estas se combinan con cualquiera de las cuatro combinaciones de cargas del esqueleto azúcar fosfato. Un nucleósido corresponde a los fragmentos A y D con el azúcar. Un residuo con terminal 5' corresponde a los fragmentos A y C con el azúcar; un residuo con terminal 3' corresponde a la combinación de B y D con el azúcar y un residuo central corresponde a la combinación de B y C con el azúcar [37].

En este camino evolutivo de los ácidos nucleicos, en específico del ADN, se desarrolló el mejoramiento de nuevos parámetros por dos principales grupos: 1) el grupo de España liderado por Orozco, cuyos campos de fuerzas se identifican por la siglas BSC por sus siglas en inglés, *Barcelona Supercomputing Center* (centro de supercómputo de Barcelona), y 2) el grupo de República Checa, que incluyen el nombre “OL” por la ciudad de Olomouc [40]. Dado que los CF ff98 y ff99 se parametrizaron para simulaciones en una escala de tiempo de $1ns$, aunque sorprendentemente ambos siguen funcionando en el rango de $10ns$, varios grupos reportaron una acumulación de subestados $\alpha - g^+ / \gamma - trans$ (alejados de los estados g^- , g^+) en la estructura del esqueleto azúcar fosfato del B-ADN para simulaciones con escalas de tiempo mayores ($\sim 50ns$). El grupo de Barcelona presentó en 2007 una reparametrización de estos ángulos de torsión, α y γ , a este nuevo CF lo nombraron bsc0 [41], también aparece en la literatura como ff99-bsc0, pues es una mejora a los parámetros de ff99. Las correcciones bsc0 permitieron estabilizar las simulaciones B-ADN en una escala de tiempo de μs sin embargo, persistieron algunos problemas en estas. Por ejemplo, la sobreestimación de helical twist al incrementar la longitud de la secuencia, la desviación del empaquetamiento del azúcar, el sesgo en la correlación entre los ángulos de torsión ε y ζ , y las dificultades para representar estructuras no canónicas.

En consecuencia, ambos grupos publicaron en diferentes años, algunas modificaciones adicionales al CF ff99-bsc0. El grupo de Barcelona liberó en 2015 el campo de fuerzas bsc1 [42], el cual incluye mejoras al empaquetamiento del azúcar, el ángulo de torsión glucosídico χ , y en los ángulos ε/ζ . El otro grupo también presentó un progreso en el desarrollo del ángulo de torsión χ , con χ_{OL4} (2012) [43], donde el número junto a OL representa la versión de ese parámetro en particular. El siguiente avance fue en los ángulos ε/ζ , con ε/ζ_{OL1} (2013) [44], estos parámetros mejoraron respecto a bsc0, al aumentar las poblaciones de la familia BII y reducir la anchura del surco mayor. Dos

años más tarde se liberó el software AMBER 15, y el campo de fuerzas recomendado para estudiar el ADN era la combinación de estos ángulos reparametrizados junto con $\text{bsc0}:\chi_{OL4} + \varepsilon/\zeta_{OL1} + \text{bsc0}$. Posteriormente el ángulo de torsión β fue parametrizado para describir los subestados ZI y ZII en la conformación Z del ADN con β_{OL1} (2015) [45]. Fue así como surgió el nuevo CF OL15 que consiste de: $\text{ff99} - \text{bsc0} + \chi_{OL4} + \varepsilon/\zeta_{OL1} + \beta_{OL1}$. Los valores de los parámetros que se han mejorado con los campos de fuerzas bsc0 , bsc1 y OL15 respecto a ff99 se presentan en el apéndice (A). Dado los recientes cambios en la descripción de los campos de fuerzas para el ADN, los parámetros utilizados en este trabajo fueron los correspondientes a los CF OL15 y BSC1, junto con el programa AmberTools16 distribuido con AMBER16 [46] que fue liberado el año pasado. A continuación se muestra un esquema de la historia de los CF de AMBER para el ácido desoxirribonucleótido en la figura (3.3).

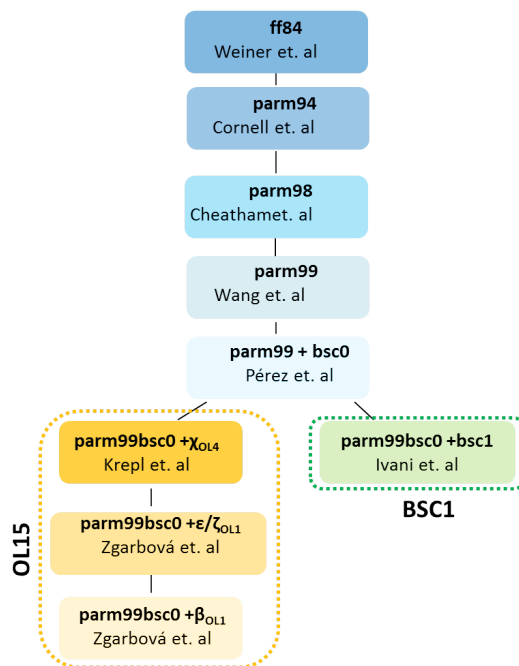


Figura 3.3: Esquema que representa la evolución de los campos de fuerzas AMBER para los ácidos nucleicos.

3.2.2. Modificaciones al campo de fuerzas AMBER

Se sabe que en la naturaleza, la molécula del ADN que está dentro de un medio, es eléctricamente neutra. De esto que al realizar cálculos con AMBER se deben agregar iones de sodio Na^+ que tienen una carga parcial de $1e$, para neutralizar a la molécula que tiene una carga $-1e$ en cada grupo fosfato. Sin embargo, si se quisieran considerar sistemas con más de dos pares de bases, las repulsiones electrostáticas generadas por los iones Na^+ afectarían en las interacciones no-enlazantes. Es por eso que en esta tesis se ha propuesto modificar los campos de fuerzas OL15 y BSC1 con el fin de eliminar estas contribuciones iónicas mediante tres cambios:

1. Q1 - cambio de cargas parciales en los átomos del grupo fosfato
2. Q2 - cambio de cargas parciales en los átomos del grupo fosfato
3. Q3- cambio de cargas parciales en los átomos del grupo fosfato y el oxígeno del azúcar desoxirribosa.

Los valores de las cargas para los CF OL15, BSC1, Q1, Q2 y Q3 se muestran en la siguiente tabla (3.1), cabe destacar que los valores de las cargas parciales para OL15 y BSC1 no cambiaron desde la última reparametrización que se hizo en 1994, ff94. También se debe mencionar que para el cambio 3, la carga del oxígeno del azúcar (O4') se modificó para los dinucleótidos, trinucleótidos, tetranucleótidos, pentanucleótidos y hexanucleótidos. La figura (3.4) representa el fragmento donde se realizan estas variaciones.

Tabla 3.1: Valores de las cargas parciales de los CF: OL15, BSC1, Q1, Q2 y Q3.

	carga OL15/BSC1	carga Q1	carga Q2	carga Q3 ^a	carga Q3 ^b	carga Q3 ^c	carga Q3 ^d
OP1	-0.7761	-0.4261	-0.4761	-0.4761	-0.4761	-0.4761	-0.4761
OP2	-0.7761	-0.4261	-0.4761	-0.4761	-0.4761	-0.4761	-0.4761
O5'	-0.4954	-0.3454	-0.2954	-0.3554	-0.3554	-0.3554	-0.3554
O3'	-0.5232	-0.3732	-0.3232	-0.3832	-0.3832	-0.3832	-0.3832
O4'	-0.3691	-0.3691	-0.3691	-0.3091	-0.2791	0.2731	-0.2691

^aDinucleótido, ^b tetranucleótido, ^c pentanucleótido, ^d hexanucleótido. O4' oxígeno del azúcar.

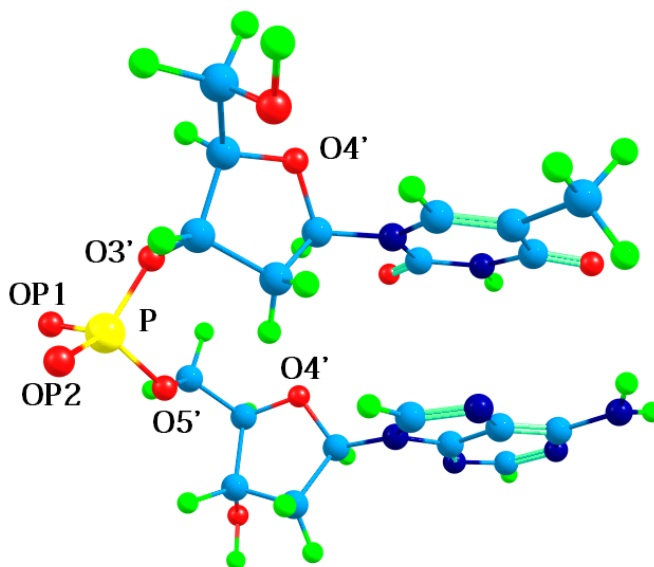


Figura 3.4: Representación de átomos OP1, OP2, O5', O3' y O4'.

3.3. Programa AMBER

El término AMBER, además de referirse al conjunto de campos de fuerzas para sistemas biológicos, también es un software que contiene un conjunto de programas que permiten llevar a cabo la simulación molecular de estos. El objetivo de este software fue, realizar análisis de componentes de energía, cálculos de energía, y visualizar gráficos en la computadora, AMBER fue programado en el lenguaje FORTRAN, y a partir de AMBER 4, el 30 % de los códigos se realizaron en el lenguaje C. En un principio AMBER consistió de tres partes fundamentales: 1) programas preparatorios, 2) programas de simulación y 3) programas de análisis [33, 47].

1) *Programas preparatorios*: En estos se encuentran, PREP para procesar la información topológica sobre un residuo o molécula, LINK que permite vincular residuos de forma general, EDIT el cual permite manipular las

coordinadas, y finalmente PARM que contiene los parámetros de los campos de fuerzas. Actualmente para versiones más nuevas de AMBER, estas funciones se conjuntan en el programa LEaP. Existe otro programa Antechamber que tiene la función de preparar los archivos de entrada para sistemas que no son estándar (ácidos nucleicos o proteínas) y que requiere LEaP.

2) *Programas de simulación*: Es importante mencionar que los programas de simulación que tiene AMBER pueden cambiar dependiendo la versión que se use. Por ejemplo, el programa SANDER es el encargado de minimizar las energías y realizar dinámica molecular, o el programa GIBBS que permite calcular energías libres de perturbación. La forma funcional del campo de fuerzas AMBER utilizado en las simulaciones es de la forma (ecs. 3.2,3.3, 3.4 y 3.5).

3) *Programas de análisis*: Estos programas permiten analizar los resultados obtenidos de las simulaciones, desde energías del sistema en una sola configuración, hasta trayectorias generadas por dinámica molecular.

Capítulo 4

Resultados

El estudio de esta tesis se concentró en los fragmentos de la doble hélice del ADN para diferentes conformaciones de WC pertenecientes a la familia B. Por medio del método de mecánica molecular se estudiaron las características estructurales de los fragmentos, utilizando los campos de fuerzas AMBER: ff99, OL15 y BSC1. Estos fragmentos se construyeron con el programa NAB, y también se seleccionaron del banco de datos NDB para diferentes secuencias de nucleótidos, conteniendo dos, tres, cuatro, cinco y seis pares de ellos. La simulación molecular se llevó a cabo mediante el software AMBER16, utilizando el algoritmo de gradiente conjugado para la optimización de las energías de los fragmentos. Finalmente, los parámetros estructurales se obtuvieron con el programa de análisis 3DNA.

En la naturaleza la molécula de ADN no se encuentra aislada, es decir, está inmersa en algún medio por ejemplo, el agua, dadas estas condiciones la carga total del sistema es neutra, por lo que en los estudios de simulación molecular es necesario considerar este hecho. Usualmente para neutralizar la molécula de ADN, se agregan iones de sodio Na^+ cercanos a los grupos fosfato.

Los resultados que en trabajos anteriores se han obtenido de simulaciones cuánticas y clásicas con los desoxidinucléosidos monofosfato (dDMP-Na^+) y con los desoxidinucléosidos monofosfato complementarios (cdDMP-Na^+) están en buen acuerdo con los datos experimentales, sin embargo, para el estudio de secuencias polinucleotídicas mayores que dos pares complementarios, es necesario considerar las contribuciones electrostáticas de los Na^+ . Por lo tanto en este trabajo se propuso mejorar los CF, para ello se eliminó la contribución electrostática del Na^+ y se hicieron tres propuestas de cambios de cargas para neutralizar a la molécula; estas modificaciones se realizaron para los CF OL15 y bsc1.

El trabajo se divide en tres partes principales: 1) estudio de los cdDMPs generados en AMBER, 2) estudio de fragmentos más largos generados en AMBER, y 3) estudio de fragmentos experimentales. Como primera parte del trabajo (sección 4.1), se estudiaron los cdDMPs-Na^+ construidos en AMBER que se optimizaron con los tres campos de fuerzas mencionados, posteriormente se eliminaron los Na^+ y se introdujeron los cambios propuestos en las cargas (Q1, Q2 y Q3) para los CF OL15 y bsc1, con el fin de hacer una comparación, todos los valores obtenidos de los cálculos realizados se anexan en el apéndice (B). La segunda parte (sección 4.2) consistió en el estudio de fragmentos con tres, cuatro, cinco y seis pares de bases complementarias tomando las modificaciones propuestas para los CF OL15 y bsc1. En esta sección solamente se hace el análisis para los fragmentos con seis pares de bases pues se tiene el mismo comportamiento en las conformaciones estructurales para los demás pares de bases, los valores obtenidos para todos los fragmentos se presentan en los apéndices (C), (D), (E) y (F). Por

último, en la tercera parte (sección 4.3) se estudió el fragmento dApdA:dTpdT recortado de diferentes secuencias tomadas del banco de datos.

Todos los fragmentos se presentan con direccionalidad de 5' a 3' y se asigna una I para la primera cadena y II para la cadena complementaria, por ejemplo, en el fragmento dApdG:dpCpdT, dApdG corresponde a la secuencia I, y dCpdT a la secuencia complementaria II escrita de 5' a 3'. En los cálculos realizados con las estructuras generadas en AMBER, los valores iniciales para cada parámetro que se muestran en la tabla (4.1), son iguales independientemente del fragmento que se estudie. Es claro que los valores de superposición de las bases, **TW**, **R**, **BL** y **BR** dependen de las diferentes secuencias. Los valores de los ángulos de torsión para las conformaciones A y B del ADN que se obtuvieron mediante técnicas experimentales se presentan en la tabla (4.2).

Tabla 4.1: Valores iniciales de los parámetros estructurales para los fragmentos generados en AMBER.

fragmento	Nucleósidos de 5'- 3'									
inicial	δ	ϵ	ζ	α	β	γ	Puckering*	P	v_{max}	χ
	157	159	261	321	209	31	C3'-exo	181	35	261

Tabla 4.2: Valores de los ángulos de torsión para las conformaciones A y B del ADN [8].

familia	α	β	γ	δ	ϵ	ζ	χ
AI	294.8±0.9	172.7±1.0	54.3±0.9	82.1±0.7	205.6±1.0	285.4±0.7	200.5±1.0
AII	145.6±2.3	191.9±2.0	182.8±1.7	85.0±1.4	197.0±2.0	289.2±1.7	203.4±1.1
BI	299.0±0.9	179.±1.0	48.4±0.6	132.8±1.0	181.7±1.0	263.2±0.8	250.3±1.1
BII	292.6±1.3	143.1±1.3	46.0±0.9	143.0±0.9	251.1±2.1	168.0±1.4	277.8±1.4

4.1. Estudio de desoxidinucleósidos monofosfato complementarios, cdDMP, generados en AMBER

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de las diez combinaciones posibles de las secuencias que existen para los desoxidinucleósidos monofosfato complementarios: 1) dApdA:dTpdT, 2) dApdT:dApdT, 3) dTpdA:dTpdA, 4) dGpdG:dCpdC, 5) dCpdG:dCpdG, 6) dGpdC: dGpdC, 7) dApdG:dCpdT, 8) dApdC:dGpdT, 9) dTpdC:dGpdA y 10) dTpdG:dCpdA. En primer lugar se hizo un estudio comparativo de los CF ff99, OL15 y bsc1 para las diez secuencias neutralizadas con iones de sodio Na+ (ff99-Na+, OL15-Na+, bsc1-Na+) y optimizadas con estos CF. La secuencia dCpdG:dCpdG no mostró buenos resultados con OL15-Na+ a partir de la estructura inicial, por lo que se partió de la estructura optimizada del campo de fuerzas ff99-Na+. En las figuras (4.1), (4.2), (4.3), (4.4), (4.5), (4.6) y (4.7) se pueden observar que los ángulos de torsión del esqueleto azúcar-fosfato para todas las secuencias de nucleótidos están en la región de la familia BI (tabla 4.2); sin embargo, para OL15-Na+, los ángulos ϵ y β caen en regiones de transición y AII respectivamente. El rango de los valores de los ángulos de torsión resultó mayor para OL15-Na+ respecto a ff99-Na+ y bsc1-Na+, aun así, la diferencia entre los ángulos de un campo y los otros es aproximadamente de 10°.

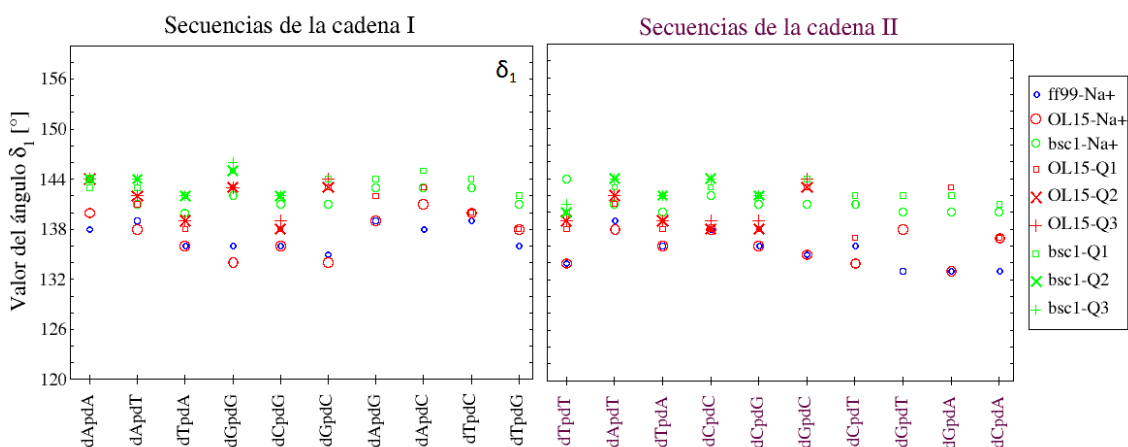


Figura 4.1: Representación de los valores del ángulo de torsión δ_1 [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.

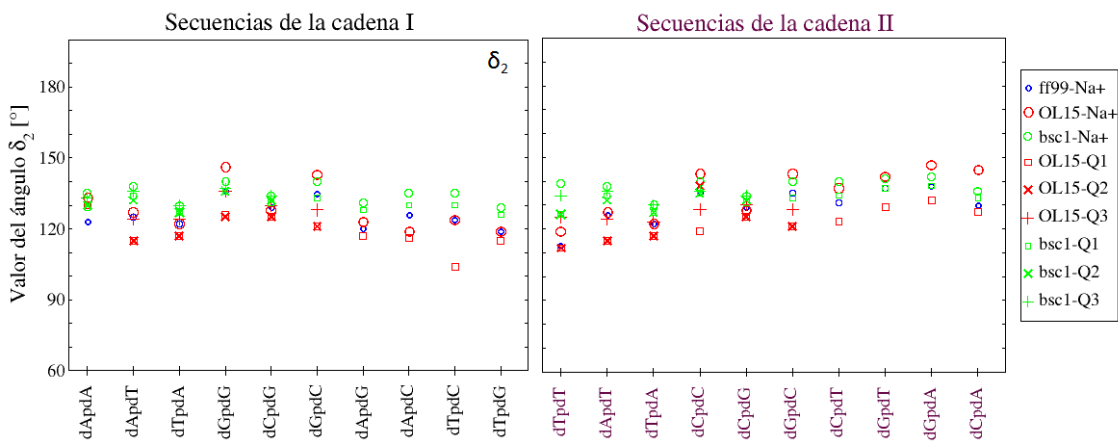


Figura 4.2: Representación de los valores del ángulo de torsión δ_2 [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.

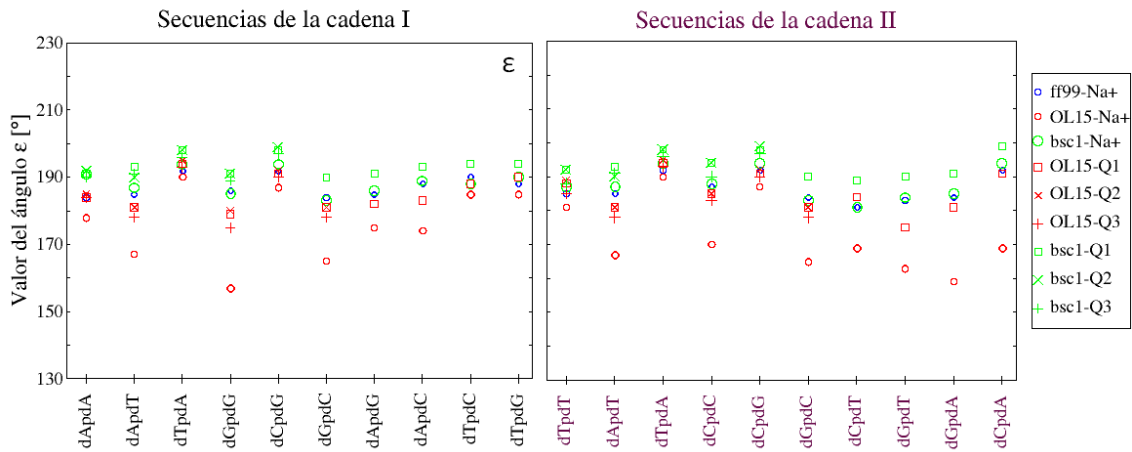


Figura 4.3: Representación de los valores del ángulo de torsión ϵ [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.

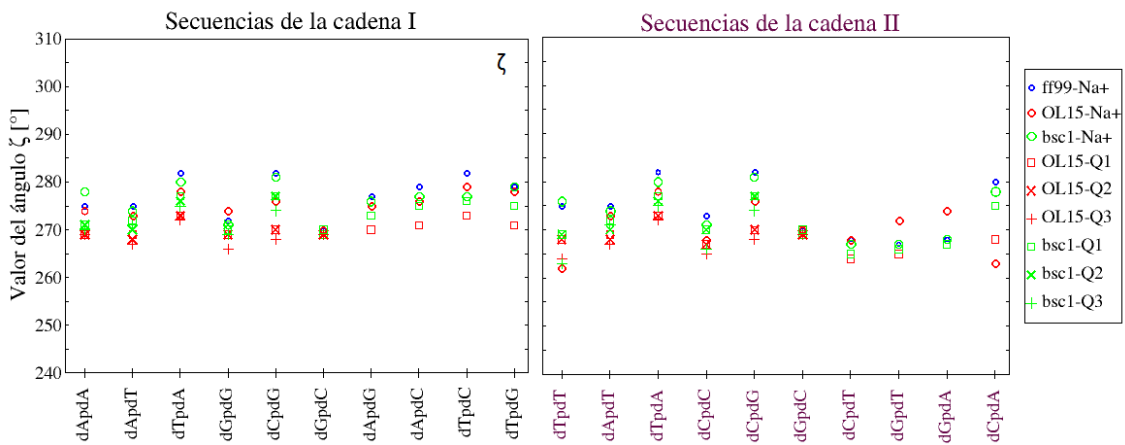


Figura 4.4: Representación de los valores del ángulo de torsión ζ [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.

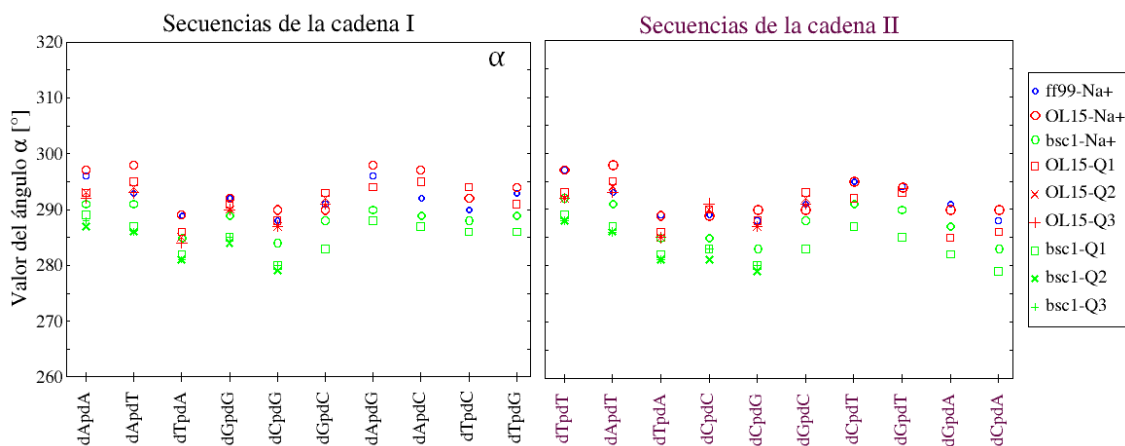


Figura 4.5: Representación de los valores del ángulo de torsión α [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.

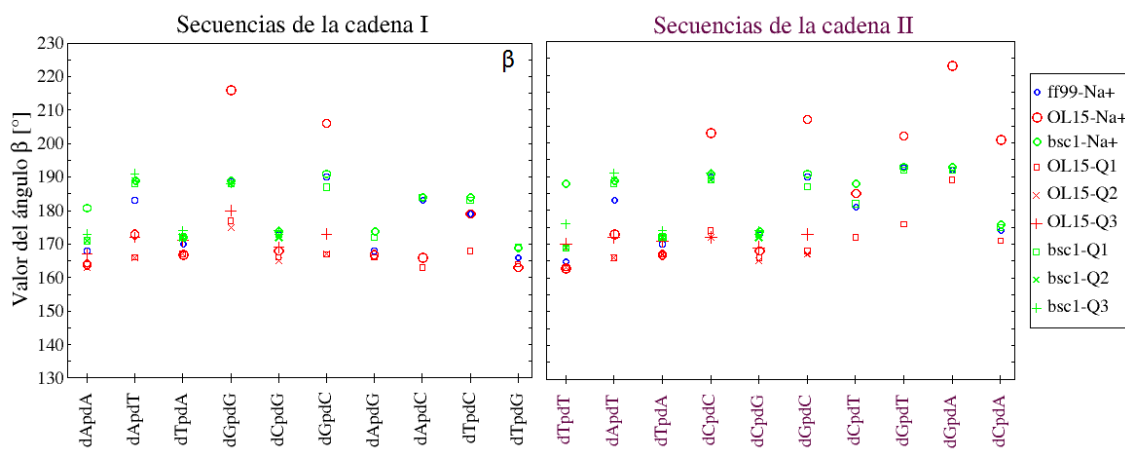


Figura 4.6: Representación de los valores del ángulo de torsión β [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.

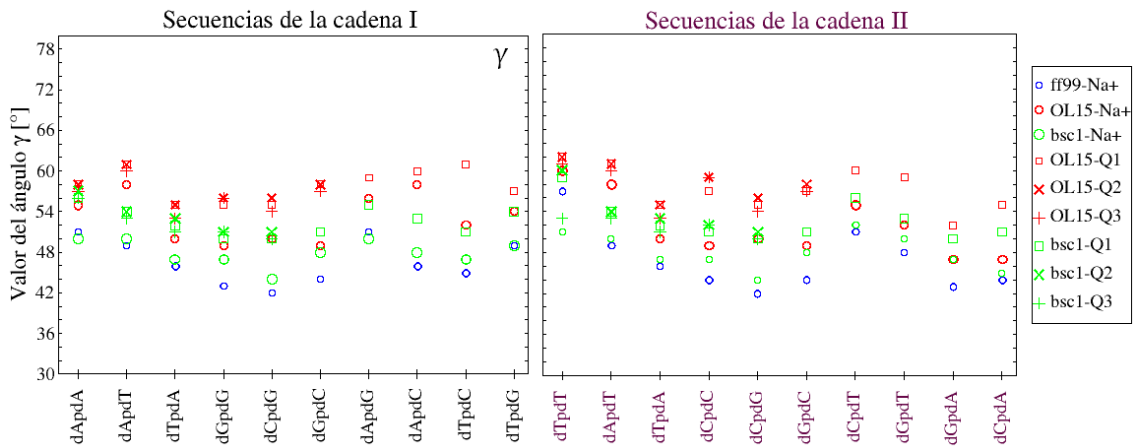


Figura 4.7: Representación de los valores del ángulo de torsión γ [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.

Los parámetros obtenidos para el empaquetamiento del anillo de desoxirribosa de todas las secuencias, son del tipo C1'-exo, C2'-endo y C3'-exo que corresponden a plegamientos de estructuras B del ADN. Los ángulos de torsión de los enlaces glucosídicos χ_1 y χ_2 se muestran en las figuras (4.9) y (4.10) respectivamente. Al igual que los ángulos de torsión del esqueleto azúcar-fosfato, los valores caen dentro de la región BI $\sim(220^\circ, 270^\circ)$, con algunos valores que se acercan a la región A del ADN $\sim(180^\circ, 220^\circ)$ y que provienen de las optimizaciones con el campo de fuerzas bsc1-Na+ en las secuencia dApdT :dApdT. Las superposiciones de las bases (Purina-Purina), (Purina-Pirimidina), (Pirimidina-Pirimidina) y (Pirimidina-Purina) de la misma cadena, están en buen acuerdo [11, 20] con los datos experimentales y los resultados de cálculos con el método de la mecánica cuántica, es decir, obedecen las reglas de superposición. Sin embargo, el CF bsc1 reproduce incorrectamente los traslapes para dApdA :dTpdT, como resultado se tiene una superposición cruzada entre la adenina del nucleótido 3' y la timina del nucleótido 5' tal como se muestra en la figura (4.8). Los ángulos en los pares de bases Buckle son mayores en el CF bsc1 respecto a OL15 y ff99, y para la medida Propeller oscilan en un rango de -25° a -2° dependiendo la secuencia y el campo utilizado. Estos valores, se pueden consultar en la tabla del apéndice(B.2). Se debe notar que la estructura inicial no depende de las secuencias de las bases, los valores de los ángulos de torsión de esta estructura están lejos de los valores promedio de las estructuras en cristales de fragmentos de la hélice doble, pero al optimizar los fragmentos se puede concluir que tienden hacia una estructura de la familia BI.

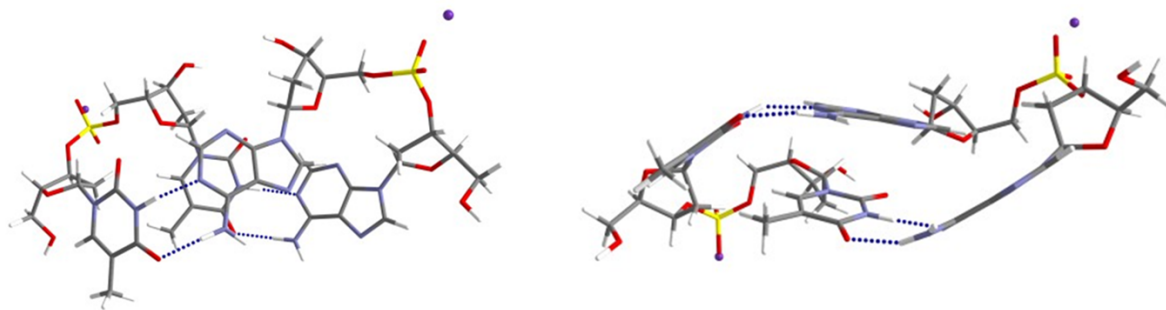


Figura 4.8: Representación de dos vistas del fragmento dApdA:dTpdT neutralizado con iones de sodio Na^+ y optimizado con el campo de fuerzas bsc1. Superposición cruzada.

Posteriormente se calcularon las características estructurales y la energía total para cada combinación posible de los desoxidinucléosidos monofosfato complementarios, eliminando los iones de sodio Na^+ . Se hicieron tres cambios distintos, Q1, Q2 y Q3 en los CF OL15 y bsc1 (dando un total de seis cambios, tres para OL15 y tres para bsc1), modificando las cargas parciales del grupo fosfato, en el cambio Q3 a diferencia de los primeros dos se modificó también la carga del oxígeno de la desoxirribosa. Estos mínimos estructurales encontrados pertenecen a una estructura de la familia BI. Los traslapes de los anillos de las bases nitrogenadas con los seis cambios en los CF, obedecen la regla que se encontró en trabajos anteriores mediante métodos cuánticos: 1) superposición mayor de las bases para las secuencias Purina-Purina/Purina-Pirimidina, y 2) superposición menor de las bases para las secuencias Pirimidina-Pirimidina/Pirimidina-Purina. En la secuencia dTpdG el traslape es mayor ($\sim 0.40 \text{ \AA}^2$) para los campos de fuerzas OL15- Na^+ y OL15-Q1 con respecto a los otros campos ($\sim 0.5 \text{ \AA}^2$) con sodio y modificados. Los empaquetamientos del anillo azúcar son similares que los obtenidos para las secuencias optimizadas con ff99- Na^+ , OL15- Na^+ y bsc1- Na^+ , a excepción de la secuencia dTpdC optimizada con OL15-Q1 que presenta un tipo de empaquetamiento O4'-endo el cual describe una transición de conformación entre las familias A y B.

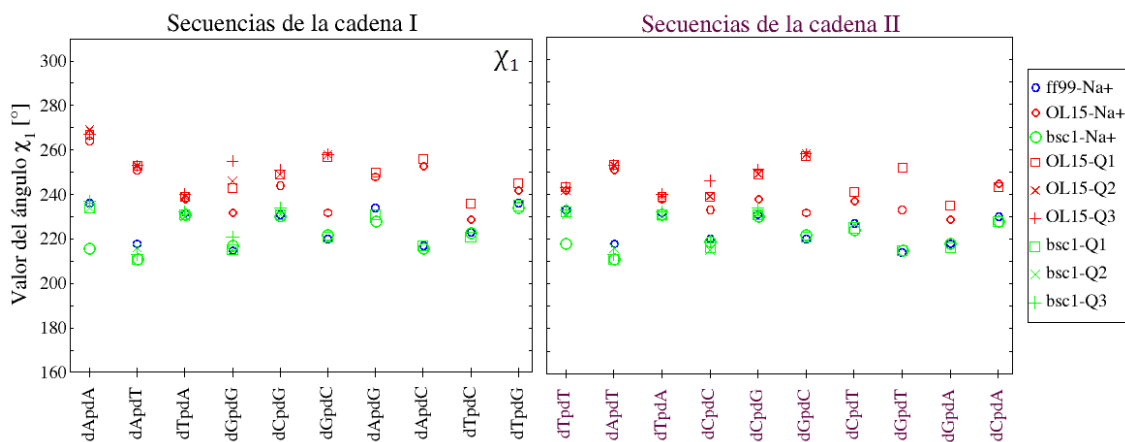


Figura 4.9: Representación del ángulo glucosídico χ_1 [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.

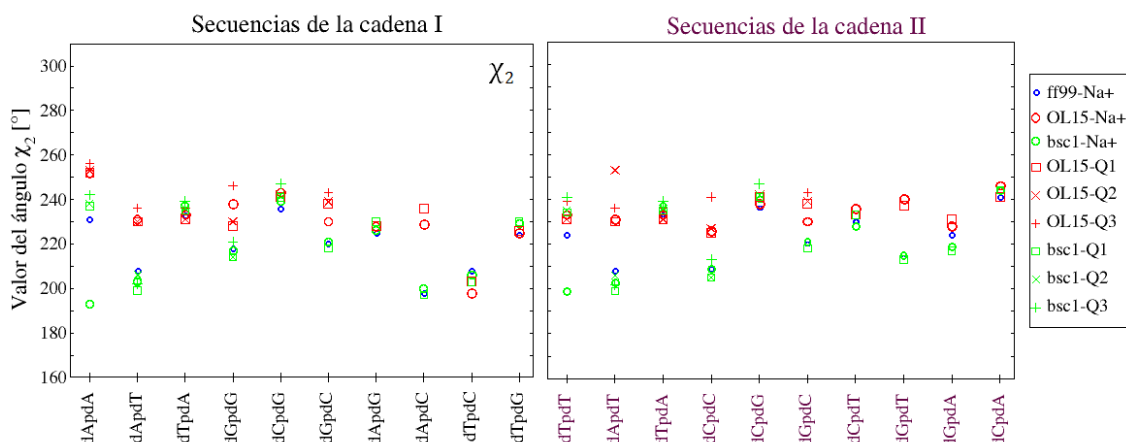


Figura 4.10: Representación del ángulo glucosídico χ_2 [°] para las 10 secuencias optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3. De lado izquierdo se muestra la secuencia de la cadena I, y de lado derecho su secuencia complementaria II.

Los ángulos de torsión glucosídicos χ_1 y χ_2 (ver figuras 4.9, 4.10) pertenecen a regiones de la familia BI con algunas secuencias como dApdT:dApdT, que tienen saltos a la familia A para los CF ff99 y todas las variantes de bsc1. Los valores de los ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato también describen estructuras más cercanas a los valores promedio que caracterizan a la familia BI respecto a los campos de fuerzas en los que se neutralizó el sistema con Na+. Las figuras (4.1), (4.2), (4.3), (4.4), (4.5), (4.6) y (4.7) muestran este comportamiento. Todas las superposiciones de las bases satisfacen las reglas de traslape; a diferencia del campo bsc1-Na+ que no presenta un traslape en dApdA, los campos modificados bsc1 sí los presentan con un apilamiento entre las bases de $\sim 2.55 \text{ \AA}^2$. Se ilustra un ejemplo de esto, con las secuencias dApdA:dTpdT en la figura (4.11) y dTpdA :dTpdA en la figura (4.12), al obtener los mínimos con los campos OL15-Na+ y OL15-Q1. Se puede observar que en la primera secuencia (figura 4.11) la superposición de las bases adenina-adenina (Pur-Pur) es mayor que la de su secuencia complementaria timina- timina (Pir-Pir); mientras que en la segunda secuencia (figura 4.12) presenta un traslape mínimo entre timina-adenina (Pir-Pur).

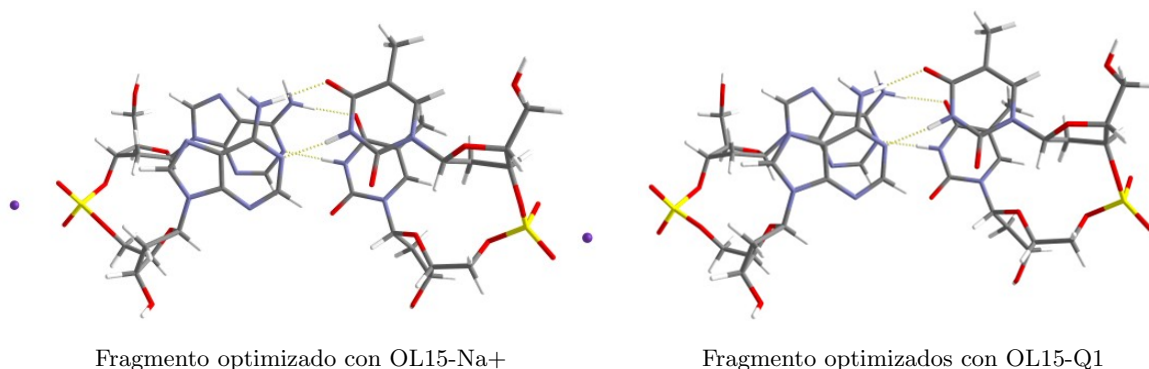
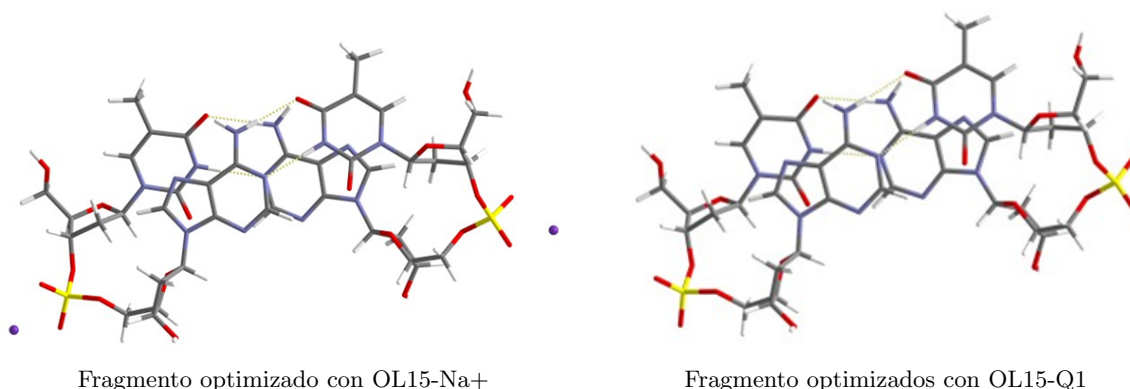


Figura 4.11: Estructuras optimizadas con los campos de fuerzas OL15-Na+ y el cambio Q1 del fragmento dApdA:dTpdT, correspondientes a la familia estructural BI.



Fragmento optimizado con OL15-Na+

Fragmento optimizados con OL15-Q1

Figura 4.12: Estructuras optimizadas con los campos de fuerzas OL15-Na+ y el cambio Q1 del fragmento dTpdA:dTpdA, correspondientes a la familia estructural BI.

Para las diferentes estructuras optimizadas con Na+ y con los campos de fuerzas modificados, se tienen algunos valores similares en las energías respecto a cada campo de fuerzas, tal como se observa en la figura (4.13). Es importante ver que las energías para los sistemas neutralizados con los iones de sodio son más bajas debido a la contribución electrostática de ellos. Finalmente, de estos resultados se puede concluir que los campos de fuerzas ff99, OL15 y bsc1 así como los campos modificados Q1, Q2 y Q3 dan resultados semejantes para los desoxidinucléosidos monofosfato. Lo que lleva al siguiente paso de este trabajo, el estudio de secuencias polinucleotídicas mayores a dos pares de bases.

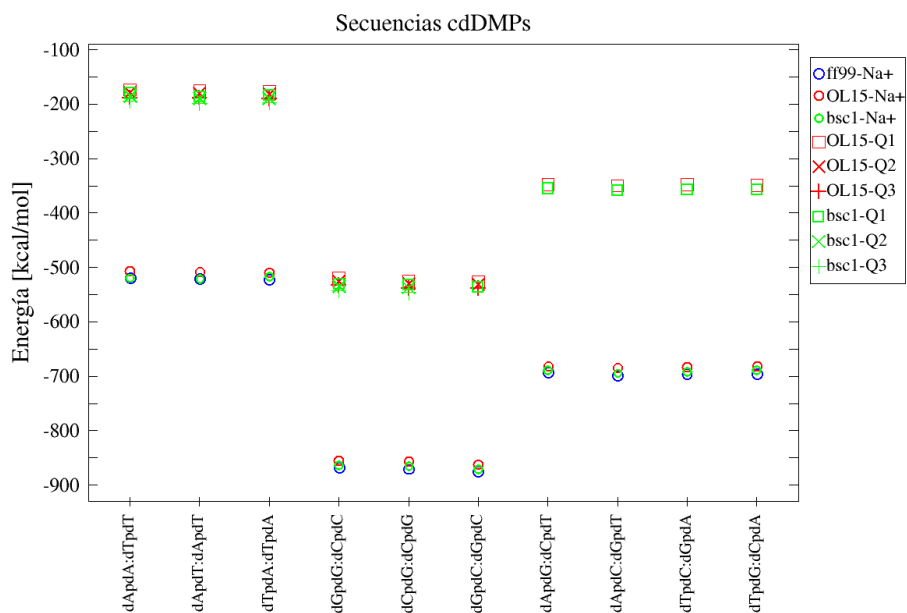


Figura 4.13: Valores de energía [kcal/mol] para las 10 secuencias cdDMPs optimizadas con los CF: ff99, OL15, bsc1, Q1, Q2 y Q3.

4.2. Estudio de desoxihexanucleósidos pentafosfato complementarios, dHPP, generados con AMBER

Las estructuras de los desoxihexanucleósidos pentafosfatos complementarios se construyeron con el programa NAB que está dentro de la paquetería del programa AMBER 16. Cabe mencionar que también se construyeron y realizaron cálculos para fragmentos minimizados con los CF OL15, bsc1 y sus modificaciones: trinucleósidos difosfatos, tetranucleósidos trifosfatos y pentanucleósidos tetrafosfatos complementarios, los resultados obtenidos se presentan en los apéndices mencionados al principio.

Para el estudio de secuencias con seis pares de nucleósidos fue necesario neutralizar el sistema eliminando la contribución de los iones de sodio Na^+ , de otra manera la interacción electrostática entre sodios cercanos se vería reflejada en los resultados, debido a que estos sentirían una fuerza de repulsión considerable entre sí. En otras palabras, no se obtendrían valores por así decirlo correctos debido a estas contribuciones que no modelan el comportamiento típico de la molécula de la doble hélice de ADN. Los cambios se realizaron en las cargas parciales de los átomos del grupo fosfato (Q1) y en el átomo de oxígeno del azúcar (Q3), estos valores se encuentran en la sección (3.2.2).

Las estructuras estudiadas fueron cuatro: 1) dApdApdApdApdApdA, 2) dApdTpdApdTpdApdT, 3) dGpdCpdGpdCpdGpdC y 4) dGpdGpdGpdGpdGpdG. En esta sección solamente se hace un análisis de las características conformacionales y de la energía minimizada total de la estructura 1) optimizado con el campo de fuerzas modificado Q1 de OL15 y bsc1, debido a que los resultados obtenidos para las demás estructuras y con el CF Q3 son bastante similares a los discutidos en este apartado. Por lo tanto, de aquí en adelante solo se hará referencia a esta estructura. En la tabla (4.3) se muestran los valores de los ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato, el empaquetamiento del anillo azúcar y los ángulos de torsión glucosídicos; de igual forma los parámetros de la superposición de las bases, los parámetros helicoidales helical twist TW y helical rise R, y los parámetros entre pares de bases buckle BL y propeller PR se expresan en la tabla (4.4).

En estos mínimos estructurales se puede observar que todos los valores de los parámetros se encuentran en la región que corresponde a la conformación de la familia BI. Sin embargo, se presentaron algunos fragmentos de las cadenas azúcar-fosfato en la familia BII para ambos campos de fuerzas; en particular estos saltos se dieron en los ángulos de torsión ϵ y ζ del mismo nucleósido. En la regiones BII, la superposición de las bases ocurre de manera inversa es decir, las adeninas no presentan una interacción de apilamiento, mientras que las timinas sí lo hacen. En todos los demás casos se sigue la regla de superposición encontrada en trabajos anteriores. Cabe mencionar que este comportamiento también se encontró en los fragmentos con cuatro y cinco pares de bases nitrogenadas, por lo que estos resultados dependen del número de nucleósidos. Como ejemplo, se muestra en la figura (4.14), la estructura tridimensional dApdApdApdApdApdA que se localiza en la región de la familia BI. Con los resultados obtenidos se propone estudiar fragmentos para cuatro, cinco y seis pares de nucleótidos pertenecientes a la familia estructural BI completamente y otros para cadenas enteras que correspondan a la familia BII.

Tabla 4.3: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato, tipo de empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de la secuencia dHPP complementaria optimizada: dApdApdApdApdApdA, considerando el cambio de carga Q1 en los CF OL15 y bsc1.

		Nucleósidos 5'-3' extremo											
cdHPP		δ	ε	ζ	α	β	γ	Puckering [•]	P	v_{max}	χ	E	
inicial		157	159	261	321	209	31	C3'-exo	181	35	261		
OL15-Q1	I	1	142	185	269	296	167	59	C3'-exo	208	26	266	
		2	132	185	262	292	169	58	C1'-exo	143	35	264	
		3	142	264	175	268	157	47	C2'-endo	146	42	263	
		4	144	166	266	296	189	56	C3'-exo	184	32	260	
		5	142	170	266	294	178	60	C3'-exo	182	31	258	
		6	134						C1'-exo	140	39	240	-654
	II	1	140	188	269	294	160	62	C2'-endo	170	31	247	
		2	94	184	267	302	166	67	O4'-endo	90	40	228	
		3	138	180	269	305	154	76	C2'-endo	153	36	252	
		4	98	178	269	300	173	59	O4'-endo	100	46	217	
		5	115	183	269	298	164	63	C1'-exo	117	41	233	
		6	104						O4'-endo	102	44	220	
bsc1- Q1	I	1	145	203	277	281	169	52	C2'-endo	178	33	243	
		2	142	224	185	291	146	57	C2'-endo	146	45	272	
		3	143	191	270	289	170	56	C2'-endo	168	34	248	
		4	141	262	170	270	158	48	C3'-exo	146	44	259	
		5	148	179	265	292	176	59	C2'-endo	183	34	255	
		6	139							149	41	244	
	II	1	140	189	267	292	171	60	C2'-endo	170	32	238	-694
		2	129	183	268	301	157	73	C1'-exo	138	42	251	
		3	95	186	267	301	172	61	O4'-endo	96	44	222	
		4	129	181	271	302	161	72	C1'-exo	138	41	244	
		5	96	188	270	292	170	60	O4'-endo	97	47	211	
		6	127						C1'-exo	131	45	236	

I primera cadena, II cadena complementaria, Q1 cambio 1, no. 1-6 nucleósido, Puckering[•] tipo de empaquetamiento del azúcar. En rojo se muestran los valores que caen dentro de la región BII.

Tabla 4.4: Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para la secuencia dHPP complementaria optimizada: dApdApdApdApdApdA, considerando el cambio de cargas Q1 en los CF OL15 ybsc1.

	cdHPP	Superposición		TW	R	BL	PR
		I	II				
OL15-Q1	1	1.92	0.17	35.4	3.52	43.3	-22.6
	2	3.50	0.00	40.5	3.35	33.8	-28.7
	3	0.00	1.88	45.0	3.49	24.6	-21.8
	4	1.76	0.00	44.1	3.09	2.8	-34.9
	5	0.97	0.70	37.8	3.37	-5.6	-27.7
	6					-16.3	-22.4
bsc1-Q1	1	3.31	0.00	35.61	3.22	32.95	-18.49
	2	0.00	1.85	40.88	3.63	35.5	-17.76
	3	3.60	0.00	39.65	3.01	15.9	-27.43
	4	0.00	2.13	45.79	3.47	16.01	-18.94
	5	1.85	0.00	39.89	3.22	-5.46	-33.57
	6					-14.51	-22.13

I primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, no. 1-6 nucleótido. Superposición en [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°]. En rojo se muestran los valores de traslape de las bases que no satisfacen las reglas de superposición.

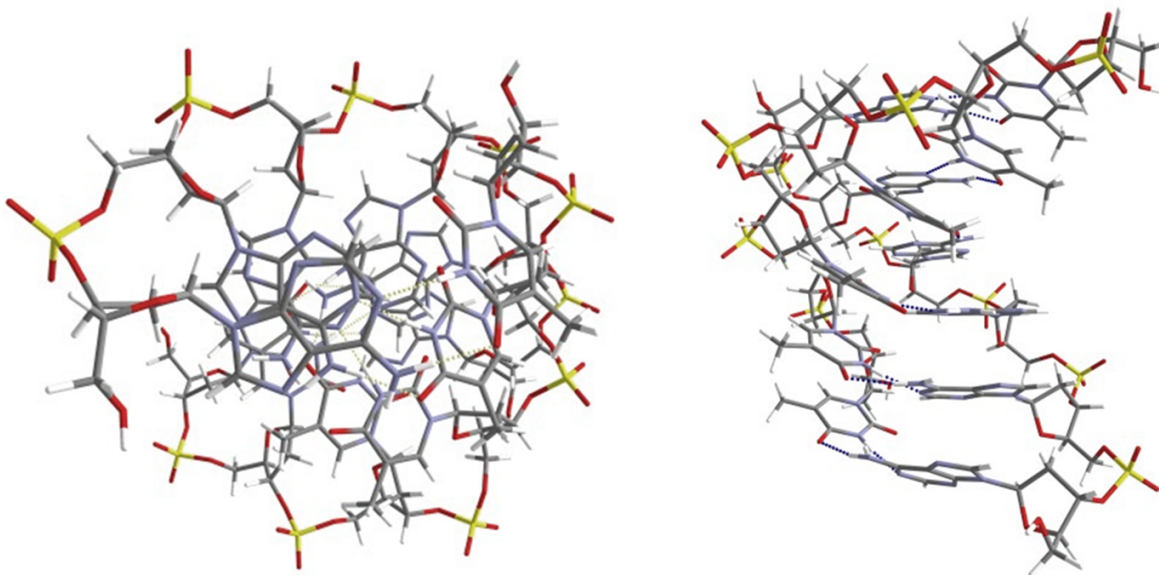


Figura 4.14: Dos vistas de la estructura optimizada con el campo de fuerzas OL15-Q1 de la secuencia dApdApdApdApdApdA:dTpdTpdTpdTpdTpdT, correspondiente a la familia estructural BI.

4.3. Estudio de dinucleósidos monofosfato complementarios cdDMP, construidos de datos experimentales

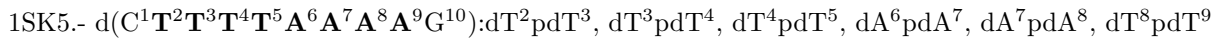
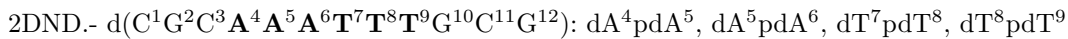
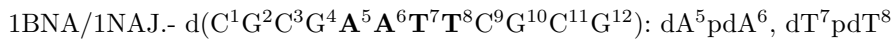
Los estudios realizados para los fragmentos de la doble hélice del ADN determinados experimentalmente, se tomaron del banco de datos NDB. Se escogieron tres dodecámeros y un decámero, todos pertenecientes a la familia B-ADN, que se obtuvieron de técnicas experimentales NMR o de difracción de rayos X, la tabla (4.5) muestra las especificaciones de las secuencias utilizadas. Una vez localizadas las secuencias, se descargaron los archivos (con extensión .pdb) que contienen las coordenadas de cada átomo en el banco de datos para proteínas PDB. Dado que el objetivo de este trabajo fue estudiar las características estructurales del B-ADN, con el campo de fuerzas AMBER, se recortaron las secuencias, tomando los fragmentos de los dinucleósidos monofosfato complementarios: dApdA: dTpdT y dTpdT: dApdA, con el fin de poderlos comparar con los resultados generados por los fragmentos construidos en AMBER. El sistema cdDMP se neutralizó con iones de sodio Na⁺ situados cerca de los grupos fosfato. La simulación se realizó con el programa AMBER16, usando el método de gradiente conjugado para minimizar los fragmentos, y los campos de fuerzas FF9, OL15 y BSC1.

Tabla 4.5: Descripción de las secuencias experimentales.

Nombre PDB	secuencia	Detalles experimentales	Tipo de estructura	referencia
1BNA/1NAJ	d(CGCGAATTCGCG)	rayos X / NMR	B-ADN	[48, 49]
2DND	d(CGCAAATTTGCG)	rayos X	B-ADN	[50]
1SK5	d(CTTTTAAAAG)	rayos X	B-ADN	[51]

Las secuencias se leen con direccionalidad 5'-3'. En los detalles experimentales se especifica la técnica con la cual se obtuvieron las secuencias.

Para una mejor comprensión en la descripción de los resultados se enumeraron las bases nitrogenadas de las diferentes secuencias para marcar su posición. A continuación, se muestran las secuencias enumeradas con sus correspondientes fragmentos recortados.



Los resultados obtenidos para los 14 fragmentos se representan con el nombre de la secuencia seguido del número de la primera base, por ejemplo: 1BNA-5, esto es, la secuencia 1BNA fragmento dA⁵pdA⁶. Se debe mencionar que los resultados representados en las tablas y las gráficas muestran primero el dApdA y luego su desoxidinucléotido complementario dTpdT, independientemente de si este último se encuentra en la secuencia molde o no.

Los valores de los ángulos de torsión del esqueleto azúcar-fosfato presentan ciertas desviaciones respecto a la familia B del ADN. Los valores de los ángulos δ_1 y δ_1 para los cdDMPs iniciales y optimizados caen dentro de un rango de $\sim 115^\circ$ - 150° que pertenece a la región de la familia B, en las figuras (4.15,4.16) se puede observar de lado izquierdo el fragmento dApdA y de lado derecho su complemento dTpdT. Los valores iniciales de (4.15) están en la mayoría de las secuencias por debajo de los optimizados, y los ángulos de los mínimos tienden a estar en valores de $\sim 130^\circ$ - 150° . En el caso de (4.16) los valores de bsc1 son ligeramente más grandes que los otros dos campos de fuerzas. Los valores para el ángulo ϵ (4.17) oscilan en $\sim 170^\circ$ - 190° (rango para B-ADN), la secuencia inicial y optimizada 1SK5-4 para las adeninas con los tres campos pertenece a la familia BII, mientras que 2DND-4

solamente caen dentro de esta región con los campos OL15 y bsc1. El campo ff99 presenta ciertos saltos a la región AII para las secuencias 1SK5-6, 1SK5-7 para las adeninas, y 2DND-7, 2DND-8 para las timinas. Para el ángulo de torsión ζ (figura 4.18), el comportamiento es similar al de ε y sus valores en promedio están entre 260° a 270° . Las secuencias 1SK5-4, 1SK5-6 para las adeninas están dentro de la región de la familia BII, esto ocurre para los tres campos, y también la secuencia 2DND-4 optimizada con OL15 y bsc1. Algunos valores caen dentro de la familia AII, y corresponden a las secuencias de timinas que también son BII en ε . Los ángulos de torsión del esqueleto azúcar-fosfato restantes, α (figura 4.19), β (figura 4.20) y γ (figura 4.21), en su mayoría corresponden a valores que caracterizan a la estructura BI del ADN. Los valores de la región BI obtenidos para cada ángulo son: $\alpha \sim 290^\circ\text{-}300^\circ$, $\beta \sim 170^\circ\text{-}180^\circ$ y $\gamma \sim 50^\circ$. Se tiene que notar, que para todos los ángulos de torsión existe una dependencia entre los valores de las estructuras iniciales y de las obtenidas de las optimizaciones, sin embargo, ha ocurrido en pocos casos que el valor inicial no determina el resultado final; por ejemplo, la secuencia 2DND-4 optimizada con el CF ff99 para el ángulo δ_1 , no presenta este patrón (figura 4.15 secuencia dApdA). Si bien esta dependencia ocurre, también se observa que en general los tres campos de fuerzas llevan a las estructuras iniciales a estructuras que corresponden a la familia BI.

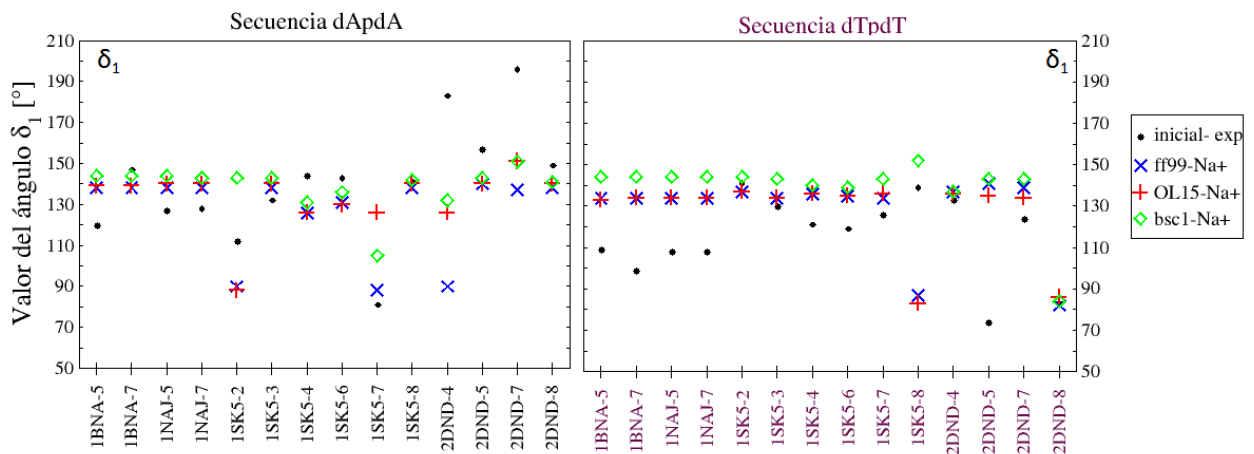


Figura 4.15: Representación de los valores del ángulo de torsión δ_1 [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.

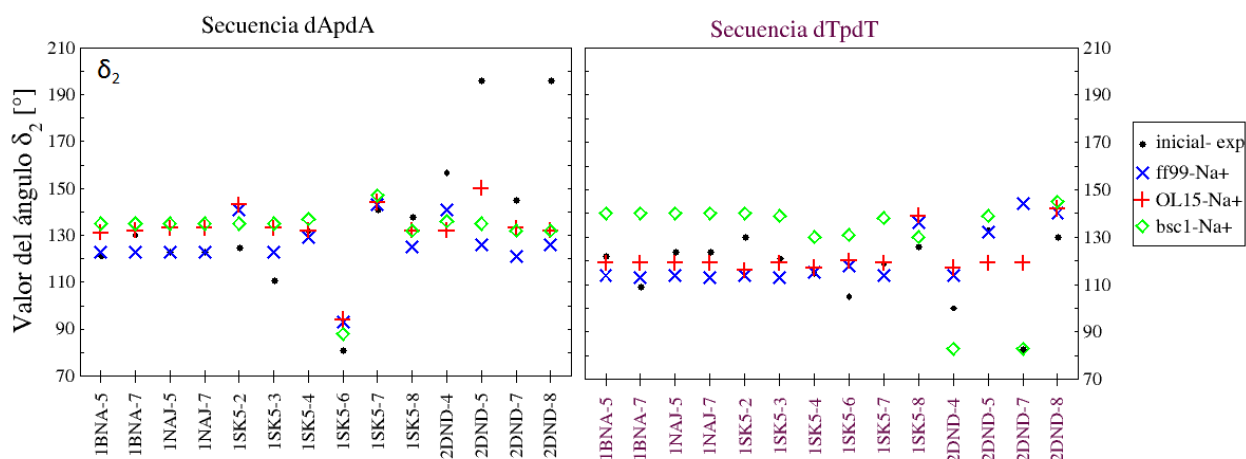


Figura 4.16: Representación de los valores del ángulo de torsión δ_2 [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.

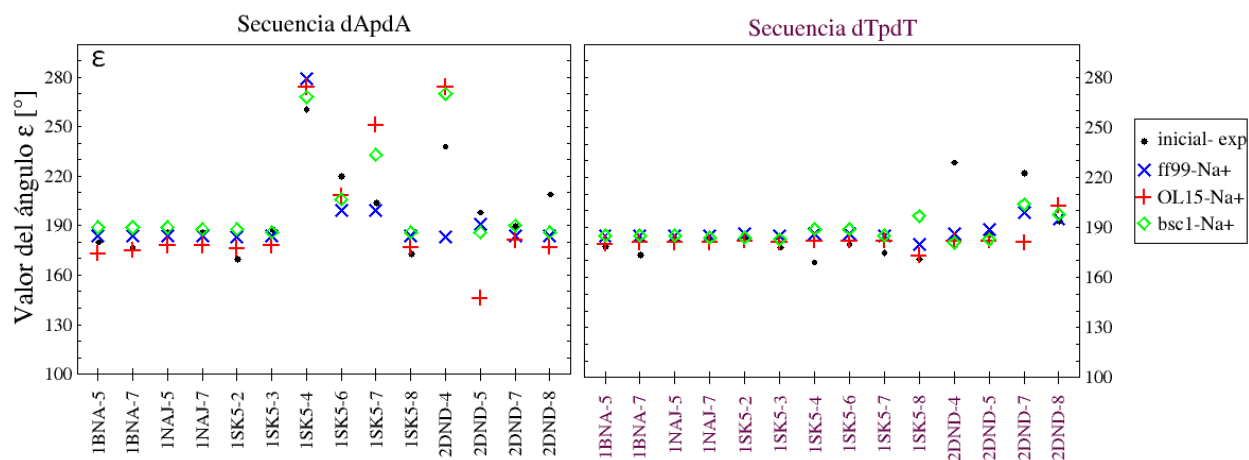


Figura 4.17: Representación de los valores del ángulo de torsión ϵ [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.

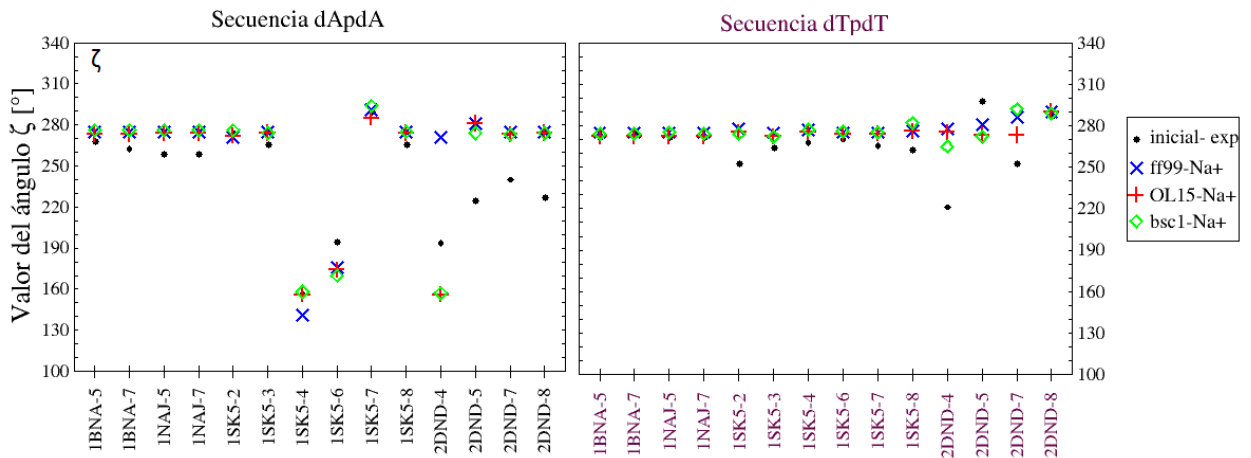


Figura 4.18: Representación de los valores del ángulo de torsión ζ [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.

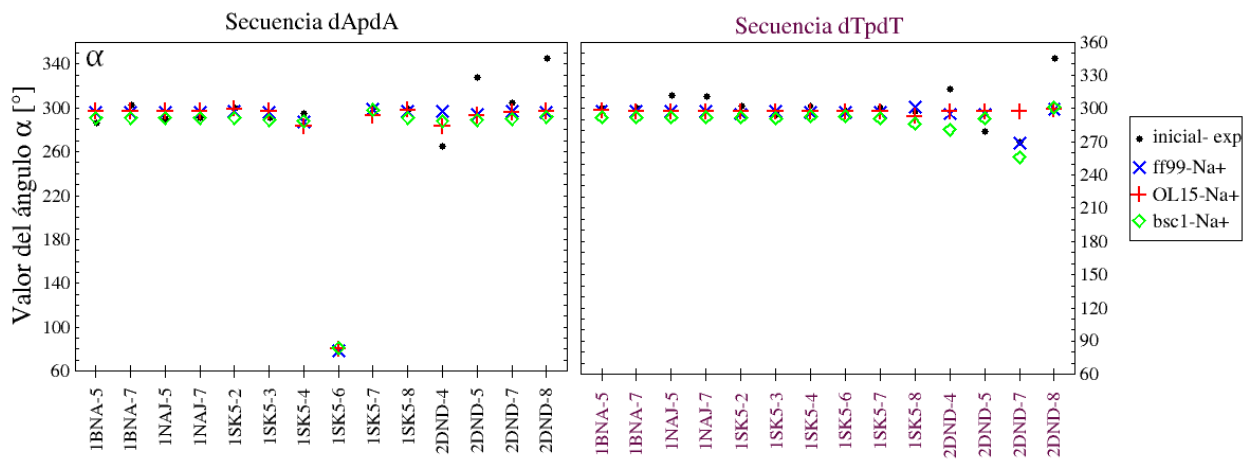


Figura 4.19: Representación de los valores del ángulo de torsión α [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.

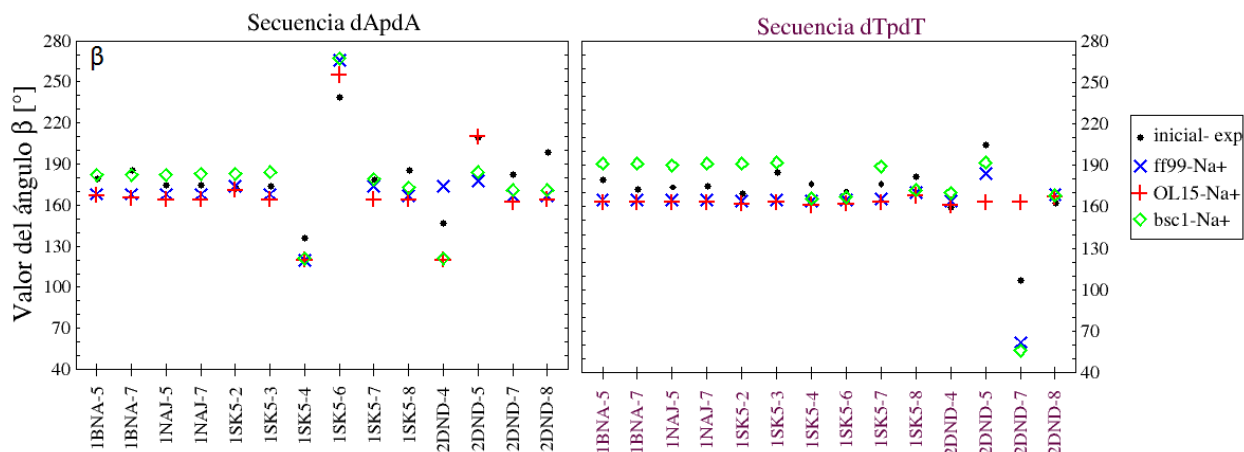


Figura 4.20: Representación de los valores del ángulo de torsión β [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.

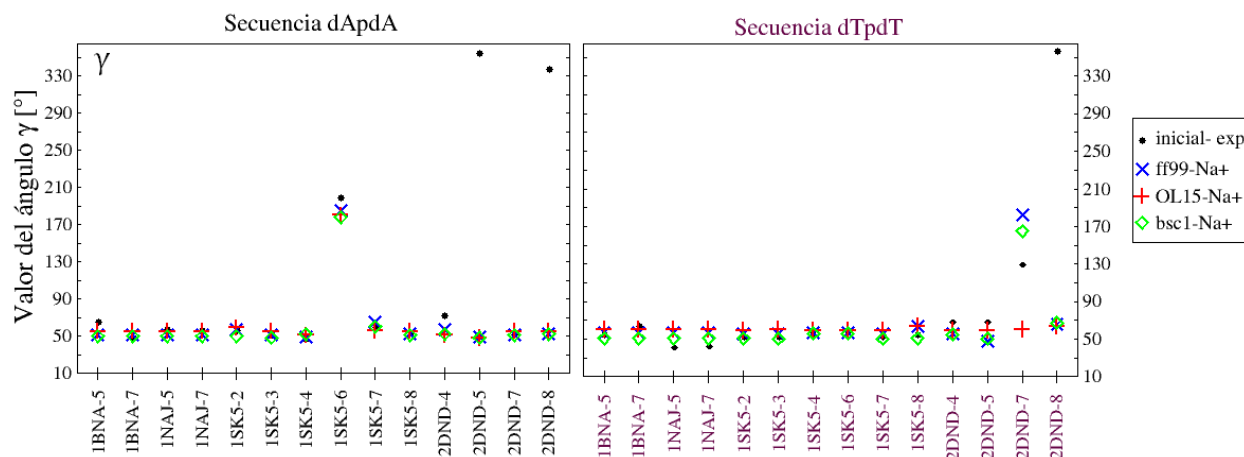


Figura 4.21: Representación de los valores del ángulo de torsión γ [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.

Los parámetros que se obtuvieron para el empaquetamiento del azúcar son los característicos a la estructura B-ADN. Estos tipos de empaquetamiento para las distintas secuencias corresponden a las conformaciones C1'-exo, C2'-endo y C3'-exo; algunas secuencias presentan transiciones de la forma B-ADN a la forma A-ADN con conformaciones O4'-endo y C4'-exo, y también se obtuvieron conformaciones C3'-endo y C2'-exo que determinan la estructura A-ADN. Los ángulos de pseudorotación caen dentro de la región B y presentan al igual que el empaquetamiento, valores correspondientes a regiones de transición y de la familia A del ADN, cabe destacar que estas cantidades están relacionadas con el tipo de empaquetamiento del azúcar. La orientación de la base nitrogenada respecto del azúcar desoxirribosa determinada por el ángulo glucosídico χ se muestra en las figuras (4.22,4.23), donde χ_1 es el ángulo glucosídico para el primer nucleósido y χ_2 para el segundo. Se observa que los valores de los campos de fuerzas ff99 y OL15 se acercan más a la región BI, con un rango de $\sim 230^\circ$ - 260° , los valores del campo de fuerzas bsc1 corresponden a regiones de las familias BI y AII para las primeras seis secuencias. Se pueden consultar todos los valores respecto a los parámetros del azúcar en la tabla (G.2). La figura (4.24) presenta los valores correspondientes a los parámetros que caracterizan la posición mutua entre las bases, se puede observar

que, no todos los fragmentos obedecen la regla de superposición; tal es el caso del campo de fuerzas bsc1 que no presenta una superposición en los primeros fragmentos de dApdA. A partir de la secuencia 1SK5-2, los CF ff99 y OL15 también muestran irregularidades para los desoxidinucléosidos monofosfato y su complementario.

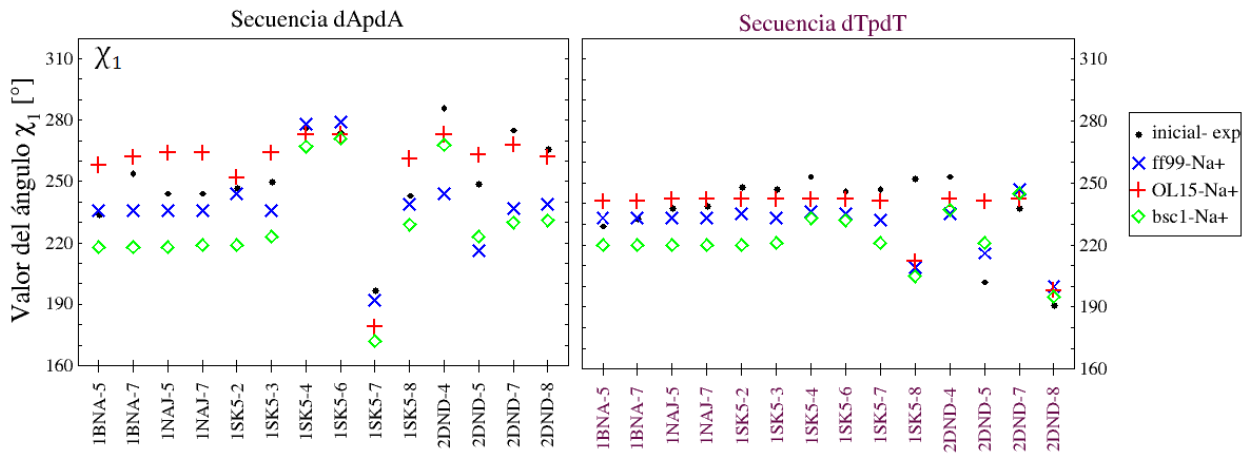


Figura 4.22: Representación del valor del ángulo glucosídico χ_1 [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.

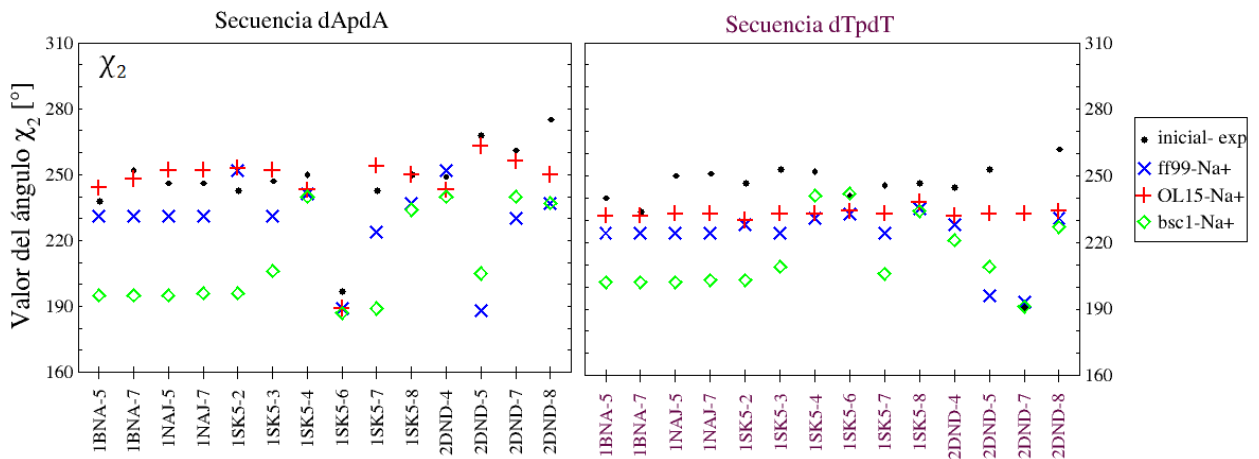


Figura 4.23: Representación del valor del ángulo glucosídico χ_2 [°] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.

4.3. ESTUDIO DE DINUCLEÓSIDOS MONOFOSFATO COMPLEMENTARIOS CDDMP, CONSTRUIDOS DE DATOS EXPERIMENTALES

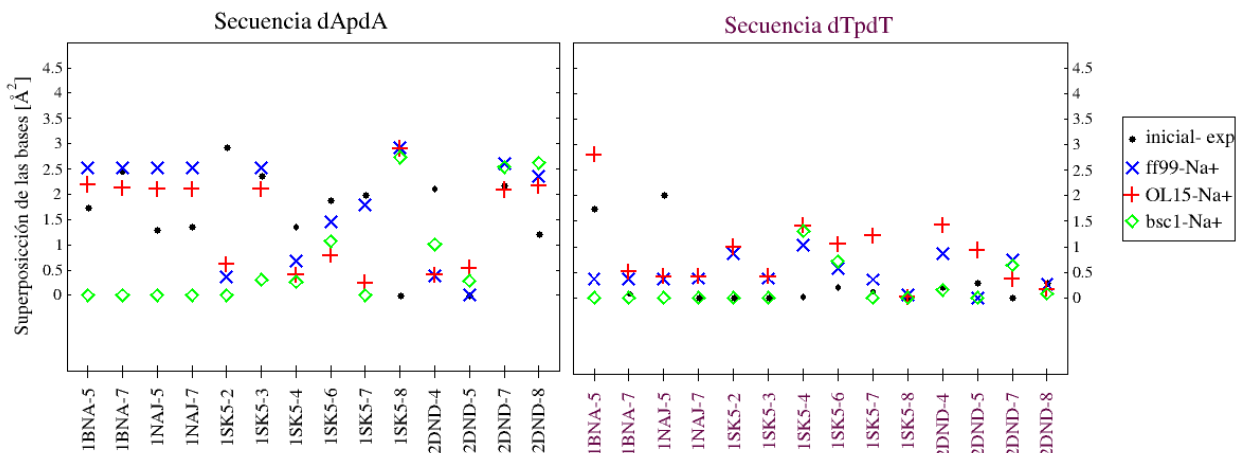


Figura 4.24: Representación de la superposición de las bases de una misma cadena [Å²] para los fragmentos recortados. De lado izquierdo se muestra la secuencia dApdA, y de lado derecho su secuencia complementaria dTpdT.

Finalmente, la figura (4.25) muestra las energías obtenidas de las optimizaciones para cada fragmento con los campos de fuerzas ff99, OL15 y bsc1. Se debe recordar que estas optimizaciones se hicieron agregando iones de sodio Na⁺, para neutralizar el sistema. Se observa cierto patrón en las energías de las estructuras respecto a la secuencia optimizada para los tres campos, es decir, si el valor de la energía obtenida con un campo de fuerzas para un fragmento es más bajo respecto a los demás valores de ese mismo CF también ocurre el mismo comportamiento para los otros campos de fuerzas. El CF que tiene los mínimos más profundos, es el ff99, seguido de bsc1 y por último OL15, el rango de los valores en las energías [kcal/mol] para cada campo son los siguientes: [-516,-522] ff99, [-513,-501] OL15 y [-518,-507] bsc1. Todos los valores de los parámetros que caracterizan la estructura del ADN se reportan en el apéndice (G).

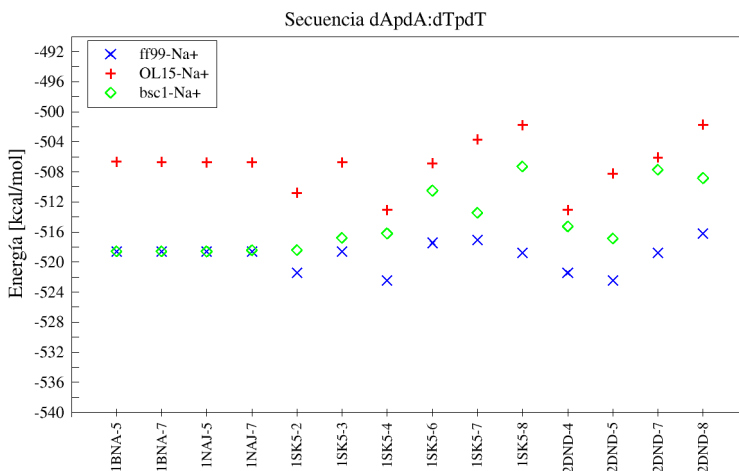


Figura 4.25: Valores de energía [kcal/mol] para los fragmentos recortados, optimizados con los CF: ff99, OL15 y bsc1.

Conclusiones

En el presente trabajo se realizó un estudio de los fragmentos WCD mediante métodos de la MM. Para las diez combinaciones posibles de bases de los cdDMPs neutralizadas con iones de sodio Na^+ , el CF AMBER puede reproducir las regularidades correspondientes a la familia BI, obtenidas anteriormente por métodos de mecánica cuántica. Se propusieron tres cambios en las cargas de los oxígenos de la cadena azúcar-fosfato para que la carga total del nucleótido sea neutral.

Las estructuras de los cdDMPs optimizados con los tres cambios propuestos dan como resultado mínimos de energía con los valores de los parámetros conformacionales similares a los obtenidos con los cdDMPs neutralizados con iones de sodio.

Los cálculos realizados para fragmentos más largos muestran que las conformaciones optimizadas presentan para algunas estructuras mínimos de energía que corresponden a la familia BI, mientras que para otras estructuras se tienen conformaciones de la familia BII.

Finalmente para los cálculos de fragmentos cdDMPs experimentales, al utilizar diferentes estructuras iniciales con la misma secuencia, se obtienen diferentes mínimos de energía. Las características conformacionales obtenidas de las optimizaciones corresponden a la misma familia de la estructura inicial. En algunas estructuras no se cumplen las reglas de superposición, teniendo mayor traslape de los anillos en las pirimidinas y un menor traslape en las purinas, también se presentan traslapes entre anillos de diferentes cadenas.

Apéndice A

Valores de los parámetros de los CF: bsc0,bsc1 y OL15

Los valores que se presentan a continuación, corresponden a las modificaciones que se hicieron en los ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato y el ángulo de torsión glucosídico en el campo de fuerzas ff99 a lo largo del tiempo. Obteniendo como resultados los campos de fuerzas de AMBER bsc0, bsc1 y OL15.

Tabla A.1: Valores de los ángulos de torsión para bsc0, bsc1 y OL15.

átomos ^a	no. de ^b caminos	k_n ^c	ϕ ^d	n ^e	ángulo ^f
Campo de fuerzas bsc0					
O3'-P-05'-C5'	1	0.185181	31.79508	-1	α
O3'-P-05'-C5'	1	1.256531	351.9596	-2	α
O3'-P-05'-C5'	1	0.354858	357.24748	3	α
O3'-P-05'-C5'	1	0.185181	31.79508	-1	α
O3'-P-05'-C5'	1	1.256531	351.9596	-2	α
O3'-P-05'-C5'	1	0.354858	357.24748	3	α
O5'-C5'-C4'-C3'	1	1.17804	190.97653	-1	γ
O5'-C5'-C4'-C3'	1	0.092102	295.63279	-2	γ
O5'-C5'-C4'-C3'	1	0.96283	348.09535	3	γ
OH-C5'-C4'-C3'	1	1.17804	190.97653	-1	γ
OH-C5'-C4'-C3'	1	0.092102	295.63279	-2	γ
OH-C5'-C4'-C3'	1	0.96283	348.09535	3	γ
Campo de fuerzas bsc1					
C4'-C3'-O3'-P	1	1.079933	297.76503	-1	ϵ
C4'-C3'-O3'-P	1	0.319017	200.61045	-2	ϵ
C4'-C3'-O3'-P	1	0.054836	151.62658	3	ϵ
O4'-C1'-N9-C8	1	0.41	225.4	-3	χ adenina
O4'-C1'-N9-C8	1	1.91	0.7	-2	χ adenina
O4'-C1'-N9-C8	1	0.91	120.1	1	χ adenina
O4'-C1'-N9-C8	1	0.44	219.8	-3	χ guanina
O4'-C1'-N9-C8	1	1.73	4	-2	χ guanina
O4'-C1'-N9-C8	1	0.81	87.5	1	χ guanina
O4'-C1'-N1-C6	1	0.17	210.9	-3	χ timina
O4'-C1'-N1-C6	1	1.67	4.7	-2	χ timina
O4'-C1'-N1-C6	1	0.99	188	1	χ timina
O4'-C1'-N1-C6	1	0.26	209.6	-3	χ citosina
O4'-C1'-N1-C6	1	1.52	7.8	-2	χ citosina

Continúa en la siguiente página

Tabla A.1 – continuación de la página anterior					
O4'-C1'-N1-C6	1	1.03	184.8	1	χ citosina
O4'-C1'-C2'-C3'	1	0.1	180	2	ν_1
C1'-C2'-C3'-C4'	1	1.2	322.41	1	ν_2
C1'-C2'-C3'-C4'	1	0.3833	0	-3	ν_2
Campo de fuerzas OL15					
CT-C7-OS-P	1	0.15259	162.4967	-3	ε
CT-C7-OS-P	1	0.64681	139.8342	-2	ε
CT-C7-OS-P	1	1.77488	205.9192	1	ε
OH-P -OS-C7	1	0.29407	358.284	-3	ζ
OH-P -OS-C7	1	0.97425	350.882	-2	ζ
OH-P -OS-C7	1	0.92887	1.7533	1	ζ
OS-P -OS-C7	1	0.29407	358.284	-3	ζ
OS-P -OS-C7	1	0.97425	350.882	-2	ζ
OS-P -OS-C7	1	0.92887	1.7533	1	ζ
O4'-C1'-N9-C8	1	1.54499	40.5923	-1	χ adenina
O4'-C1'-N9-C8	1	1.82864	356.5233	-2	χ adenina
O4'-C1'-N9-C8	1	0.57384	179.0053	3	χ adenina
O4'-C1'-N9-C8	1	1.18653	43.9252	-1	χ guanina
O4'-C1'-N9-C8	1	1.8291	350.8842	-2	χ guanina
O4'-C1'-N9-C8	1	0.66563	175.4175	3	χ guanina
O4'-C1'-N1-C6	1	0.56323	94.7062	-1	χ timina
O4'-C1'-N1-C6	1	2.17812	357.852	-2	χ timina
O4'-C1'-N1-C6	1	0.67757	178.4857	-3	χ timina
O4'-C1'-N1-C6	1	0.13771	85.3644	4	χ timina
O4'-C1'-N1-C6	1	0.68753	111.3175	-1	χ citosina
O4'-C1'-N1-C6	1	2.14047	360.2802	-2	χ citosina
O4'-C1'-N1-C6	1	1.20618	170.6402	-3	χ citosina
O4'-C1'-N1-C6	1	0.25998	94.1874	4	χ citosina
P-O5'-C5'-C4'	1	0.52795	23.57816	-1	β
P-O5'-C5'-C4'	1	0.091274	223.64797	-2	β
P-O5'-C5'-C4'	1	0.535535	181.60702	-3	β
P-O5'-C5'-C4'	1	0.07976	215.18103	4	β

^aDesignación de los átomos convencional. ^bNúmero de los caminos de enlace en las que se divide k_n . ^cMagnitud de la torsión o constante de torsión [kcal/mol]. ^dValor del ángulo de torsión modificado ϕ [°]. ^ePeriodicidad de la torsión. ^fNombre del ángulo de torsión modificado.

Apéndice B

Valores de los parámetros estructurales de los dinucleósidos monofosfato dDMP complementarios generados con AMBER

B.1. cdDMPs optimizadas con ion de sodio Na+

Tabla B.1: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato en [°], energía [kcal/mol] total de los cdDMPs-Na+, superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para los cdDMPs-Na+ optimizados con ff99, OL15 y bsc1.

cdDMP		δ_1	ϵ	ζ	α	β	γ	δ_2	E	S	TW	R	BL	PR	
Inicial	I	157	159	261	321	209	31	157							
	II	157	159	261	321	209	31	157							
dApdA: dTpdT	x	I	138	184	275	296	168	51	123	-519	2.89(2.53)	28.7	3.42	-1.2	-8.8
		II	134	184	275	297	165	57	113		4.23(0.37)			-0.4	-4.1
	y	I	140	178	274	297	164	55	133	-507	3.64 (2.10)	34.4	3.38	20.1	-25.8
		II	134	181	262	297	163	60	119		6.15(0.42)			10.4	-23.9
	z	I	144	191	278	291	181	50	135	-519	0.00(0.00)	30.8	5.81	45.2	-10.5
		II	144	187	276	292	188	51	139		0.00(0.00)			-45.7	5.3
dApdT: dApdT	x	I	139	185	275	293	183	49	125	-521	3.51(0.96)	29.4	4.73	17.6	-6.4
		II	139	185	275	293	183	49	126		3.51(0.96)			-17.6	-6.4
	y	I	138	167	273	298	173	58	127	-508	6.70(3.03)	28.5	3.54	0.4	-5.5
		II	138	167	273	298	173	58	127		6.70(3.02)			0.0	-5.5
	z	I	141	187	187	291	189	50	138	-521	1.96(0.12)	32.9	6.03	35.6	-9.9
		II	142	187	274	291	189	50	138		1.96(0.12)			-35.5	-9.9
dTpdA: dTpdA	x	I	136	192	282	289	170	46	122	-522	0.58(0.00)	36.5	2.46	11.3	-16.3
		II	136	192	282	289	170	46	122		0.58(0.00)			-11.3	-16.3
	y	I	136	190	278	289	167	50	122	-509	0.88(0.01)	34.3	2.53	9.4	-15.0
		II	136	190	278	289	167	50	122		0.88(0.01)			-9.4	-15.0
	z	I	140	194	280	285	172	47	130	-517	0.39(0.00)	38.4	2.47	13.5	-17.8
		II	140	194	280	285	172	47	130		0.39(0.00)			-13.5	-17.8
dGpdG: dCpdC	x	I	136	186	272	292	189	43	136	-868	1.71(0.56)	31.9	4.58	26.8	16.5
		II	138	187	273	289	190	44	135		0.00(0.00)			-21.4	0.5
	y	I	134	157	274	292	216	49	146	-855	2.45(0.98)	39.0	4.41	17.9	10.6
		II	138	170	268	289	203	49	143		0.00(0.00)			-14.2	-6.4
	z	I	142	185	271	289	189	47	140	-864	1.62(0.51)	33.0	4.79	29.9	18.0

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO B VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
DINUCLÉOSIDOS MONOFOSFATO DDMP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

B.1. CDDMPS OPTIMIZADAS CON ION DE SODIO NA+

Tabla B.1 – continuación de la página anterior															
dGpdC:	x	II	142	188	271	285	191	47	140		0.00(0.00)			-24.0	1.7
		I	135	184	270	291	190	44	135	-875	2.99(1.27)	35.4	3.61	15.2	4.8
dGpdC	y	II	135	184	270	291	190	44	135		2.99(1.27)			-15.2	4.8
		I	135	165	270	290	206	49	143	-862	4.12(1.78)	39.5	3.9	13.1	3.9
	z	II	135	165	270	290	207	49	143		4.12(1.78)			-13.1	3.9
		I	141	183	269	288	191	48	140	-871	2.97(1.25)	36.3	3.80	16.9	5.7
dCpdG:	x	II	141	183	269	288	191	48	140		2.97(1.25)			-16.9	5.7
		I	136	192	282	288	173	42	129	-871	0.28(0.00)	37.4	2.82	19.6	-24.9
dCpdG	y*	II	136	192	282	288	173	42	129		0.28(0.00)			-19.6	-24.9
		I	136	187	276	290	168	50	128	-857	1.06(0.04)	32.6	2.99	12.0	-20.2
	z	II	136	187	276	290	168	50	128		1.06(0.04)			-12.0	-20.2
		I	141	194	281	284	174	44	134	-865	0.14(0.00)	39.0	2.59	21.7	-26.4
dApdG:	x	II	141	194	281	283	174	44	134		0.14(0.00)			-21.7	-26.4
		I	139	185	277	296	168	51	120	-693	3.01(2.83)	28.1	3.61	8.1	-6.2
dCpdT	y	II	136	181	268	295	181	51	131		2.10(0.00)			2.0	-3.1
		I	139	175	275	298	167	56	123	-681	3.90(3.49)	28.8	3.5	5.1	-6.2
	z	II	134	169	268	295	185	55	137		2.88(0.00)			3.7	-3.8
		I	143	186	276	290	174	50	131	-689	2.10(2.00)	30.0	3.98	16.3	-7.7
dApdC:	x	II	141	181	267	291	188	52	140		1.07(0.00)			-2.8	-0.7
		I	138	188	279	292	183	46	126	-698	0.89(0.63)	33.3	4.82	24.3	-13.1
dGpdT	y	II	133	183	267	294	193	48	137		3.40(0.30)			-30.9	8.1
		I	141	174	276	297	166	58	119	-684	5.52(4.40)	34.7	3.79	22.8	-12.4
	z	II	138	163	272	294	202	52	142		5.92(1.36)			11.6	-10.6
		I	143	189	277	289	184	48	135	-694	0.71(0.52)	33.6	4.99	26.1	-12.8
dTpdC:	x	II	140	184	267	290	193	50	141		3.30(0.27)			-33.8	8.4
		I	139	190	282	290	179	45	124	-696	0.00(0.00)	36.1	3.62	22.0	-10.0
dGpdA	y	II	133	184	268	291	192	43	138		1.52(0.30)			-26.1	2.2
		I	140	185	279	292	179	52	124	-683	0.00(0.00)	36.4	4.33	27.9	-8.1
	z	II	133	159	274	290	223	47	147		1.2(0.1)			-33.4	9.2
		I	143	188	277	288	184	47	135	-692	0.00(0.00)	36.8	4.29	29.4	-6.1
dTpdG:	x	II	140	185	268	287	193	47	142		1.25(0.17)			-33.3	5.9
		I	136	188	279	293	166	49	119	-695	0.90(0.06)	32.7	2.97	8.5	-10.3
dCpdA	y	II	133	192	280	288	174	44	130		0.40(0.00)			-14.0	-17.6
		I	138	185	278	294	163	54	119	-682	1.49(0.44)	37.2	3.37	13.3	-10.8
	z	II	137	169	263	290	201	47	145		0.01(0.00)			-12.1	-15.9
		I	141	190	279	289	169	49	129	-689	0.55(0.00)	34.9	2.99	13.0	-12.4
		II	140	194	278	283	176	45	136		0.17(0.00)			-15.8	-19.2

I primera cadena, **II** cadena complementaria, **x** campo de fuerzas AMBER ff99, **y** campo de fuerzas AMBER OL15, **y*** valor de la optimización tomando la estructura dCpdG optimizada con ff99 como inicial, **z** campo de fuerzas AMBER bsc1. **S** superposición de las bases y sus anillos [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

**CAPÍTULO B VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
DINUCLÉOSIDOS MONOFOSFATO DDMP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

B.1. CDDMPS OPTIMIZADAS CON ION DE SODIO Na+

Tabla B.2: Tipo de empaquetamiento del anillo azúcar y ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] para los cdDMPs-Na+ optimizados con ff99, OL15 y bsc1.

cdDMP		Nucleósido del extremo-5'				Nucleósido del extremo-3'				
		Puckering*	P	v_{max}	χ	Puckering*	P	v_{max}	χ	
Inicial		I	C3'-exo	181	35	261	C3'-exo	181	35	261
		II	C3'-exo	181	35	261	C3'-exo	181	35	261
dApdA:	x	I	C2'-endo	174	28	236	C1'-exo	126	42	231
dTpdT	y	II	C2'-endo	159	29	233	C1'-exo	115	42	224
		I	C3'-exo	195	25	264	C1'-exo	138	40	252
	z	II	C2'-endo	160	29	242	C1'-exo	121	40	233
		I	c2'-endo	165	37	216	c1'-exo	142	45	193
dApdT:	x	II	c2'-endo	160	41	218	c2'-endo	149	44	199
dApdT		I	C2'-endo	158	35	218	C1'-exo	131	41	208
	y	II	C2'-endo	158	35	218	C1'-exo	131	41	208
		I	C3'-exo	180	28	251	C1'-exo	131	40	231
	z	II	C2'-endo	180	28	251	C1'-exo	131	40	231
		I	c2'-endo	155	41	211	c2'-endo	147	43	203
dTpdA:	x	II	c2'-endo	155	41	211	c2'-endo	147	43	203
dTpdA		I	C2'-endo	156	32	232	C2'-endo	126	43	233
	y	II	C1'-exo	156	32	232	C1'-exo	126	43	233
		I	C2'-endo	157	31	238	C1'-exo	126	44	233
	z	II	C2'-endo	157	31	238	C1'-exo	126	44	233
		I	c2'-endo	161	36	231	c1'-exo	136	46	237
dGpdG:	x	II	c2'-endo	161	36	231	c1'-exo	136	46	237
dCpdC		I	C2'-endo	150	37	215	C2'-endo	146	40	218
	y	II	C2'-endo	155	36	220	C2'-endo	144	40	209
		I	C2'-endo	152	39	232	C2'-endo	180	30	238
	z	II	C2'-endo	154	38	233	C2'-endo	164	33	226
		I	c2'-endo	160	39	217	c2'-endo	152	42	217
dGpdC:	x	II	c2'-endo	160	38	219	c2'-endo	152	42	209
dGpdC		I	C2'-endo	148	39	220	C1'-exo	144	40	220
	y	II	C2'-endo	148	38	220	C1'-exo	144	40	220
		I	C2'-endo	150	39	232	C2'-endo	163	34	230
	z	II	C2'-endo	151	39	232	C2'-endo	163	34	230
		I	c2'-endo	157	40	222	c2'-endo	152	42	221
dCpdG:	x	II	c2'-endo	157	40	222	c2'-endo	152	42	221
dCpdG		I	C2'-endo	155	33	231	C1'-exo	134	43	236
	y**	II	C2'-endo	155	33	231	C1'-exo	134	43	236
		I	C2'-endo	160	30	244	C1'-exo	160	30	243
	z	II	C2'-endo	133	43	238	C1'-exo	133	43	238
		I	c2'-endo	159	37	230	c1'-exo	142	45	239
dApdG:	x	II	c2'-endo	159	37	230	c1'-exo	142	45	240
dCpdT		I	C2'-endo	172	29	234	C1'-exo	123	43	225
	II	C2'-endo	157	33	227	C1'-exo	138	39	230	

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO B VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
DINUCLEÓSIDOS MONOFOSFATO DDMP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

B.2. CDDMPS OPTIMIZADAS CON LAS CARGAS Q1, Q2 Y Q3 EN EL CF OL15

Tabla B.2 – continuación de la página anterior										
dApdC: dGpdT	y	I	C2'-endo	179	28	248	C1'-exo	126	43	228
		II	C2'-endo	159	31	237	C2'-endo	147	36	236
	z	I	c2'-endo	170	35	228	c1'-exo	137	46	226
		II	c2'-endo	160	38	224	c2'-endo	150	42	228
	x	I	C2'-endo	153	38	217	C1'-exo	132	43	198
		II	C1'-exo	144	40	214	C2'-endo	148	38	214
dTpdC: dGpdA	y	I	C2'-endo	177	30	253	C1'-exo	121	42	229
		II	C2'-endo	161	35	233	C2'-endo	160	34	240
	z	I	c2'-endo	159	40	216	c1'-exo	142	45	200
		II	c2'-endo	153	41	215	c2'-endo	153	41	215
	x	I	C2'-endo	155	37	223	C1'-exo	129	44	208
		II	C2'-endo	144	40	218	C2'-endo	151	38	224
dTpdG: dCpdA	y	I	C2'-endo	156	37	229	C1'-exo	128	44	198
		II	C2'-endo	148	41	229	C2'-endo	179	31	228
	z	I	c2'-endo	159	40	223	c1'-exo	143	45	206
		II	c2'-endo	154	41	218	c1'-exo	157	40	219
	x	I	C2'-endo	160	32	236	C1'-exo	122	44	224
		II	C2'-endo	154	30	230	C1'-exo	136	41	241
y	I	C2'-endo	161	32	242	C1'-exo	121	44	225	
	II	C2'-endo	156	36	245	C2'-endo	177	30	246	
z	I	c2'-endo	163	36	234	c1'-exo	134	47	229	
	II	c2'-endo	160	35	228	c1'-exo	143	44	244	

I primera cadena, II cadena complementaria, x campo de fuerzas AMBER ff99, y campo de fuerzas AMBER OL15, y** valor de la optimización tomando la estructura dCpdG optimizada con ff99 como inicial, z campo de fuerzas AMBER bsc1. Puckering*: tipo de empaquetamiento del azúcar. P y v_{max} en [°].

B.2. cdDMPs optimizadas con las cargas Q1, Q2 y Q3 en el CF OL15

Tabla B.3: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato en [°], energía [kcal/mol] total de los cdDMPs-Na+, superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para los cdDMPs-Na+ optimizados considerando los cambios de cargas, Q1, Q2 y Q3 en el CF OL15.

cdDMP		δ_1	ε	ζ	α	β	γ	δ_2	E	S	TW	R	BL	PR	
Inicial	I	157	159	261	321	209	31	157							
	II	157	159	261	321	209	31	157							
dApdA: dTpdT	Q1	I	144	184	269	293	164	58	130	-174	3.70(2.11)	33.8	3.36	21.1	-25.6
		II	138	188	268	293	163	62	112		6.31(0.49)			13.1	-23.9
	Q2	I	144	185	269	293	163	58	130	-179	3.73(2.12)	33.9	3.34	20.9	-25.5
		II	139	189	268	292	163	62	112		6.28(0.46)			13.5	-23.8
	Q3	I	144	184	269	292	167	57	133	-188	4.01(2.36)	35.5	3.27	19.8	-24.8
		II	139	185	264	292	170	61	125		5.66(0.17)			14.0	-22.5
dApdT: dApdT	Q1	I	141	181	269	295	166	61	115	-175	6.79(3.12)	25.5	3.35	-1.7	-6.9
		II	141	181	269	295	166	61	115		6.79(3.12)			1.7	-6.9

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO B VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
DINUCLÉOSIDOS MONOFOSFATO DDMP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

B.2. CDDMPS OPTIMIZADAS CON LAS CARGAS Q1, Q2 Y Q3 EN EL CF OL15

Tabla B.3 – continuación de la página anterior															
dTpdA: dTpdA	Q2	I	142	181	268	294	166	61	115	-180	6.77(3.08)	25.5	3.32	-2.2	-6.6
		II	142	181	268	294	166	61	115		6.77(3.07)			2.2	-6.6
	Q3	I	142	178	267	293	172	60	124	-188	6.67(2.93)	27.1	3.33	-2.4	-5.6
		II	142	178	267	293	172	60	124		6.67(2.93)			2.4	-5.6
	Q1	I	138	194	273	286	167	55	117	-177	1.07(0.06)	32.0	2.61	6.3	-12.8
		II	138	194	273	286	167	55	117		1.07(0.06)			-6.3	-12.8
dGpdG: dCpdC	Q2	I	139	195	273	285	167	55	117	-182	1.08(0.07)	32.0	2.59	5.9	-12.6
		II	139	195	273	285	167	55	117		1.08(0.07)			-5.9	-12.5
	Q3	I	139	193	272	284	171	53	124	-190	1.07(0.06)	32.1	2.6	5.2	-12.0
		II	139	193	272	285	171	53	123		1.07(0.06)			-5.2	-12.0
	Q1	I	143	179	269	291	177	55	126	-520	3.88(2.68)	26.6	3.54	3.5	3.0
		II	138	185	267	290	174	57	119		0.83(0.05)			0.9	-2.6
dGpdC: dGpdC	Q2	I	143	180	269	290	175	56	125	-525	4.10(2.91)	26.2	3.44	1.9	2.7
		II	138	185	267	290	172	59	138		1.26(0.16)			3.7	-1.2
	Q3	I	143	175	266	290	180	56	56	-533	4.56(2.20)	30.8	3.26	3.0	-4.7
		II	139	183	265	291	172	59	128		3.44(0.70)			6.7	-7.5
	Q1	I	143	181	270	293	167	58	121	-526	5.69(3.48)	25.9	3.21	-2.0	2.4
		II	143	181	270	293	168	57	121		5.69(3.48)			2.0	2.4
dCpdG: dCpdG	Q2	I	143	181	269	292	167	58	121	-531	5.57(3.41)	25.8	3.22	-2.6	2.6
		II	143	181	269	292	167	58	121		5.57(3.41)			-2.6	2.6
	Q3	I	144	178	269	291	173	57	128	-539	5.58(3.32)	27.4	3.2	-2.3	2.1
		II	144	178	269	291	173	57	128		5.58(3.32)			2.3	2.1
	Q1	I	138	191	270	288	166	55	125	-525	1.82(0.22)	28.1	3.06	3.6	-12.9
		II	138	191	270	288	166	55	125		1.82(0.22)			-3.6	-12.9
dApdG: dCpdT	Q2	I	138	192	270	287	165	56	125	-530	1.86(0.23)	28.0	3.05	3.1	-12.5
		II	138	192	270	287	165	56	125		1.86(0.23)			-3.1	-12.5
	Q3	I	139	190	268	287	169	54	130	-538	1.79(0.18)	28.9	3.07	2.8	-12.4
		II	139	190	268	287	169	54	130		1.79(0.18)			-2.8	-12.4
	Q1	I	142	182	270	294	166	59	117	-348	3.92(3.41)	26.4	3.27	-1.6	-6.3
		II	137	184	264	292	172	60	123		7.95(3.51)			3.0	-4.7
dApdC: dGpdT	Q1	I	143	183	271	295	163	60	116	-350	5.21(3.64)	28.9	3.35	4.7	-8.1
		II	142	175	265	293	176	59	129		6.03(1.66)			7.3	-4.5
	Q1	I	140	188	273	294	168	61	104	-348	0.15(0.01)	30.0	3.17	6.5	-4.0
		II	143	181	267	285	189	52	132		2.82(1.32)			-10.7	-0.2
	Q1	I	138	190	271	291	164	57	115	-349	1.69(0.37)	28.7	3.08	1.4	-8.0
		II	137	191	268	286	171	55	127		1.09(0.03)			-7.0	-11.1

I primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q2** cambio 2, **Q3** cambio 3. **S** superposición de las bases y sus anillos [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

**CAPÍTULO B VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
DINUCLEÓSIDOS MONOFOSFATO DDMP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

B.2. CDDMPS OPTIMIZADAS CON LAS CARGAS Q1, Q2 Y Q3 EN EL CF OL15

Tabla B.4: Tipo de empaquetamiento del anillo azúcar y ángulo de torsión de enlace glucosídico χ [°] para los dDMPs complementarios optimizados considerando los cambios de cargas Q1, Q2 y Q3 en el CF OL15.

		Nucleósido del extremo-5'				Nucleósido del extremo-3'				
		Puckering*	P	ν_{max}	χ	Puckering*	P	ν_{max}	χ	
Inicial		I	C3'-exo	181	35	261	C3'-exo	181	35	261
		II	C3'-exo	181	35	261	C3'-exo	181	35	261
dApdA:	Q1	I	C3'-exo	202	28	267	c1'-exo	132	41	252
dTpdT		II	c2'-endo	166	30	243	c1'-exo	111	42	231
	Q2	I	C3'-exo	203	28	269	C1'-exo	132	41	253
		II	C2'-endo	166	30	242	C1'-exo	111	42	231
	Q3	I	C3'-exo	199	28	267	C1'-exo	138	40	256
		II	C2'-endo	165	31	243	C1'-exo	127	40	239
dApdT:	Q1	I	C3'-exo	187	28	253	c1'-exo	116	43	230
dApdT		II	C3'-exo	187	28	253	c1'-exo	115	43	230
	Q2	I	C3'-exo	188	28	253	C1'-exo	115	43	230
		II	C3'-exo	188	28	253	C1'-exo	115	43	230
	Q3	I	C3'-exo	185	29	253	C1'-exo	126	42	236
		II	C3'-exo	185	29	253	C1'-exo	126	42	236
dTpdA:	Q1	I	c2'-endo	161	31	239	c1'-exo	119	44	231
dTpdA		II	c2'-endo	161	31	239	c1'-exo	119	45	231
	Q2	I	C2'-endo	162	31	239	C1'-exo	119	45	231
		II	C2'-endo	162	31	239	C1'-exo	119	45	231
	Q3	I	C2'-endo	162	32	240	C1'-exo	126	44	236
		II	C2'-endo	162	32	240	C1'-exo	126	44	236
dGpdG:	Q1	I	c3'-exo	181	30	243	c1'-exo	129	42	228
dCpdC		II	c2'-endo	163	32	239	c1'-exo	121	43	225
	Q2	I	C3'-exo	183	30	246	c1'-exo	128	42	230
		II	C2'-endo	164	31	239	c1'-exo	120	43	227
	Q3	I	C3'-exo	189	30	255	c1'-exo	142	39	246
		II	C2'-endo	168	30	246	c1'-exo	131	41	241
dGpdC:	Q1	I	c3'-exo	191	29	257	c1'-exo	123	43	238
dGpdC		II	c3'-exo	191	29	257	c1'-exo	123	43	238
	Q2	I	c3'-exo	192	29	258	c1'-exo	123	43	239
		II	c3'-exo	192	29	258	c1'-exo	123	44	239
	Q3	I	C3'-exo	189	30	258	c1'-exo	131	42	243
		II	C3'-exo	189	30	258	c1'-exo	131	42	243
dCpdG:	Q1	I	c2'-endo	169	28	249	c1'-exo	127	43	241
dCpdG		II	c2'-endo	169	28	249	c1'-exo	127	43	241
	Q2	I	c2'-endo	170	28	249	c1'-exo	127	43	242
		II	c2'-endo	170	28	249	c1'-exo	127	43	242
	Q3	I	C2'-endo	170	29	251	c1'-exo	133	42	247
		II	C2'-endo	170	29	251	c1'-exo	133	42	247
dApdG:	Q1	I	C3'-exo	185	29	250	C1'-exo	119	44	228

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO B VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
DINUCLÉOSIDOS MONOFOSFATO DDMP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

B.3. CDDMPS OPTIMIZADAS CON LAS CARGAS Q1, Q2 Y Q3 EN EL CF BSC1

Tabla B.4 – continuación de la página anterior										
dCpdT		II	C2'-endo	165	29	241	C1'-exo	124	41	233
dApdC:	Q1	I	C3'-exo	187	29	256	C1'-exo	118	43	236
dGpdT		II	C3'-exo	188	29	252	C1'-exo	132	39	237
dTpdC:	Q1	I	C2'-endo	161	33	236	O4'-endo	105	47	203
dGpdA		II	C2'-endo	169	34	235	C1'-exo	138	40	231
dTpdG:	Q1	I	C2'-endo	166	30	245	C1'-exo	116	44	226
dCpdA		II	C2'-endo	165	29	243	C1'-exo	129	42	241

I primera cadena, II cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q2** cambio 2, **Q3** cambio 3. *Puckering: tipo de empaquetamiento del azúcar. **P** y ν_{max} en [°].

B.3. cdDMPs optimizadas con las cargas Q1, Q2 y Q3 en el CF bsc1

Tabla B.5: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato en [°], energía [kcal/mol] total de los cdDMPs-Na+, superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para los cdDMPs-Na+ optimizados considerando los cambios de cargas, Q1, Q2 y Q3 en el CF bsc1.

cdDMP		δ_1	ϵ	ζ	α	β	γ	δ_2	E	S	TW	R	BL	PR	
Inicial		I	157	159	261	321	209	31	157						
		II	157	159	261	321	209	31	157						
dApdA:	Q1	I	143	191	271	289	171	56	129	-180	3.02(2.49)	30.3	3.33	-3.3	-9.6
		II	140	192	269	289	169	59	126		4.45(0.32)			0.3	-6.6
dTpdT	Q2	I	144	192	271	287	171	57	130	-185	3.09(2.49)	30.8	3.29	-3.9	-9.8
		II	140	192	269	288	169	60	126		4.52(0.31)			0.8	-7.0
	Q3	I	144	190	270	288	173	56	133	-194	3.50(2.69)	33.1	3.23	-1.7	-10.1
		II	141	188	263	288	176	53	134		4.16(0.07)			3.9	-6.8
dApdT:	Q1	I	143	193	272	287	188	54	134	-186	1.82(0.08)	31.0	6.03	34.8	-8.8
dApdT		II	143	193	272	287	188	54	1364		1.82(0.08)			-34.8	-8.8
	Q2	I	144	190	270	286	189	54	132	-189	2.60(0.44)	31.0	5.35	24.3	-6.3
		II	144	190	270	286	189	54	132		2.60(0.44)			-24.2	-6.3
	Q3	I	144	191	271	286	191	53	136	-199	1.96(0.12)	32.0	6.03	34.8	-9.4
dTpdA:		II	144	191	271	286	191	53	136		1.96(0.12)			-34.7	-9.4
	Q1	I	142	198	277	282	172	52	127	-184	0.61(0.00)	35.8	2.52	9.7	-15.6
dTpdA		II	142	198	277	282	172	52	127		0.61(0.00)			-9.7	-15.6
	Q2	I	142	198	276	281	172	53	127	-189	0.62(0.00)	35.7	2.52	9.1	-15.2
		II	142	198	276	281	172	53	127		0.62(0.00)			-9.1	-15.2
	Q3	I	142	196	275	281	174	51	130	-197	0.61(0.00)	35.6	2.55	8.5	-14.6
		II	142	196	275	281	174	51	130		0.61(0.00)			-8.6	-14.6
	dGpdG:	Q1	I	145	191	270	285	188	50	136	-530	1.50(0.41)	29.8	4.80	29.3
dCpdC		II	143	194	270	283	189	51	135		0.00(0.00)			-19.9	4.2
	Q2	I	145	191	271	284	188	51	136	-535	1.48(0.40)	29.8	4.80	29.1	19.0
		II	144	194	270	281	189	52	135		0.00(0.00)			-19.6	4.4
	Q3	I	146	189	269	285	188	51	137	-543	2.18(0.86)	29.7	4.56	23.6	15.7
		II	144	190	266	283	191	52	136		0.00(0.00)			-10.9	5.0

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO B VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
DINUCLEÓSIDOS MONOFOSFATO DDMP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

B.3. CDDMPS OPTIMIZADAS CON LAS CARGAS Q1, Q2 Y Q3 EN EL CF BSC1

Tabla B.5 – continuación de la página anterior															
dGpdC:	Q1	I	144	190	270	283	187	51	133	-536	3.15(1.37)	32.6	3.51	14.0	5.7
dGpdC		II	144	190	270	283	187	51	133		3.15(1.37)			-14.0	5.7
dCpdG:	Q1	I	142	198	277	280	173	50	131	-532	0.63(0.00)	35.2	2.97	13.2	-21.1
dCpdG		II	142	198	277	280	173	50	131		0.63(0.00)			-13.2	-21.1
	Q2	I	142	199	277	279	172	51	132	-537	0.77(0.00)	34.5	2.99	11.0	-19.6
		II	142	199	277	279	172	51	132		0.77(0.00)			-11.0	-19.6
	Q3	I	142	197	274	280	174	50	134	-546	0.93(0.01)	34.1	3.05	8.8	-17.9
		II	142	197	274	280	174	50	134		0.93(0.01)			-8.8	-17.9
dApdG:	Q1	I	144	191	273	288	172	55	128	-355	2.90(2.77)	28.8	3.51	5.7	-5.4
dCpdT		II	142	189	265	287	182	56	134		2.24(0.00)			3.9	-3.1
dApdC:	Q1	I	145	193	275	287	184	53	130	-359	0.72(0.53)	31.7	4.90	23.3	-10.3
dGpdT		II	142	190	266	285	192	53	137		3.37(0.35)			-31.7	10.1
dTpdC:	Q1	I	144	194	276	286	183	51	130	-357	0.00(0.00)	34.4	4.14	26.7	-6.0
dGpdA		II	142	191	267	282	192	50	138		1.30(0.20)			-30.8	5.8
dTpdG:	Q1	I	142	194	275	286	169	54	126	-357	0.99(0.07)	32.6	3.03	6.8	-10.8
dCpdA		II	141	199	275	279	175	51	133		0.48(0.00)			-10.7	-15.3

I primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q2** cambio 2, **Q3** cambio 3. **S** superposición de las bases y sus anillos [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

Tabla B.6: Tipo de empaquetamiento del anillo azúcar y ángulo de torsión de enlace glucosídico χ [°] para los dDMPs complementarios optimizados considerando los cambios de cargas Q1, Q2 y Q3 en el CF bsc1.

		Nucleósido del extremo-5'					Nucleósido del extremo-3'				
		Puckering*	P	v_{max}	χ	Puckering*	P	v_{max}	χ		
Inicial		I	C3'-exo	181	35	261	C3'-exo	181	35	261	
		II	C3'-exo	181	35	261	C3'-exo	181	35	261	
dApdA:	Q1	I	c2'-endo	178	32	234	c1'-exo	133	46	237	
dTpdT		II	c2'-endo	167	33	232	c1'-exo	129	46	234	
	Q2	I	c2'-endo	179	33	234	c1'-exo	133	46	238	
		II	c2'-endo	168	33	231	c1'-exo	129	46	235	
	Q3	I	c2'-endo	177	33	237	c1'-exo	138	45	242	
		II	c2'-endo	139	43	233	c1'-exo	166	35	241	
dApdT:	Q1	I	c2'-endo	157	40	211	c1'-exo	140	45	199	
dApdT		II	c2'-endo	157	40	211	c1'-exo	140	45	199	
	Q2	I	c2'-endo	162	39	216	c1'-exo	139	45	206	
		II	c2'-endo	162	39	216	c1'-exo	139	45	206	
	Q3	I	c2'-endo	158	41	213	c1'-exo	143	44	202	
		II	c2'-endo	158	41	213	c1'-exo	144	44	202	
dTpdA:	Q1	I	c2'-endo	163	35	231	c1'-exo	131	47	235	
dTpdA		II	c2'-endo	163	35	231	c1'-exo	131	47	235	
	Q2	I	c2'-endo	164	35	230	c1'-exo	131	47	236	
		II	c2'-endo	164	35	230	c1'-exo	131	47	236	
	Q3	I	c2'-endo	164	36	232	c1'-exo	135	47	239	

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO B VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
DINUCLÉOSIDOS MONOFOSFATO DDMP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

B.3. CDDMPS OPTIMIZADAS CON LAS CARGAS Q1, Q2 Y Q3 EN EL CF BSC1

Tabla B.6 – continuación de la página anterior										
		II	c2'-endo	163	36	232	c1'-exo	135	47	239
dGpdG:	Q1	I	c2'-endo	166	37	215	c2'-endo	145	44	214
dCpdC		II	c2'-endo	162	38	216	c1'-exo	142	45	205
	Q2	I	c2'-endo	167	37	215	c1'-exo	144	44	214
		II	c2'-endo	163	38	215	c1'-exo	142	45	205
	Q3	I	c2'-endo	169	37	221	c2'-endo	145	44	221
		II	c2'-endo	162	38	219	c2'-endo	144	44	213
dGpdC:	Q1	I	c2'-endo	164	38	221	c1'-exo	140	45	218
dGpdC		II	c2'-endo	164	38	221	c1'-exo	140	45	218
dCpdG:	Q1	I	c2'-endo	163	36	231	c1'-exo	136	46	241
dCpdG		II	c2'-endo	163	36	231	c1'-exo	136	46	241
	Q2	I	c2'-endo	164	35	231	c1'-exo	136	46	242
		II	c2'-endo	164	35	231	c1'-exo	136	46	242
	Q3	I	c2'-endo	164	35	234	c1'-exo	140	45	247
		II	c2'-endo	164	35	234	c1'-exo	140	45	247
dApdG:	Q1	I	c2'-endo	176	33	231	c1'-exo	132	47	230
dCpdT		II	c2'-endo	165	36	225	c1'-exo	140	44	233
dApdC:	Q1	I	c2'-endo	163	38	217	c1'-exo	136	47	197
dGpdT		II	c2'-endo	158	40	215	c2'-endo	146	43	213
dTpdC:	Q1	I	c2'-endo	161	39	221	c1'-exo	136	47	203
dGpdA		II	c2'-endo	158	39	216	c2'-endo	148	42	217
dTpdG:	Q1	I	c2'-endo	166	35	235	c1'-exo	130	48	230
dCpdA		II	c2'-endo	164	34	228	c1'-exo	137	45	244

I primera cadena, II cadena complementaria, Q1 cambio 1, Q2 cambio 2, Q3 cambio 3. *Puckering: tipo de empaquetamiento del azúcar. P y v_{max} en[°].

Apéndice C

Valores de los parámetros estructurales de los trinucleósidos difosfatos dTDP complementarios generados con AMBER

Tabla C.1: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [$^{\circ}$], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [$^{\circ}$] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dTDP complementarias optimizadas: dApdApdA:dTpdTpdT y dApdTpdA:dTpdApdT, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en los CF OL15 y bsc1.

		Nucleósidos de 5' a 3'											
cdTDP		δ	ε	ζ	α	β	γ	Puckering [•]	P	v_{max}	χ	E	
	inicial	157	159	261	321	209	31	C3'-exo	181	35	261		
OL15-Q1 ^a	I	1	144	181	270	295	168	58	C3'-exo	206	28	268	-290
		2	122	186	262	292	167	59	C1'-exo	128	35	254	
		3	130						C1'-exo	132	40	247	
	II	1	139	187	268	293	166	61	C2'-endo	168	30	243	
		2	110	186	267	295	163	63	C1'-exo	112	40	234	
		3	117						C1'-exo	116	40	231	
OL15-Q3 ^a	I	1	145	175	266	291	181	57	C3'-exo	199	30	268	-319
		2	138	179	259	289	178	58	C2'-endo	156	35	263	
		3	138						C2'-endo	146	37	254	
	II	1	140	179	259	292	182	60	C2'-endo	165	33	240	
		2	136	182	263	293	169	62	C2'-endo	151	33	251	
		3	124						C1'-exo	125	40	237	
OL15-Q1 ^b	I	1	144	183	272	293	164	59	C3'-exo	184	30	252	-292
		2	101	191	273	288	171	56	O4'-endo	100	42	226	
		3	124						C1'-exo	127	42	232	
	II	1	139	192	273	288	165	57	C2'-endo	163	32	240	
		2	93	186	270	293	171	60	O4'-endo	90	43	217	
		3	125						C1'-exo	127	40	231	
OL15-Q3 ^b	I	1	145	177	269	292	175	58	C3'-exo	182	32	252	-318
		2	124	188	266	283	179	52	C1'-exo	129	41	238	
		3	130						C1'-exo	133	42	239	
	II	1	141	188	270	285	176	54	C2'-endo	162	33	240	
		2	121	180	257	290	185	58	C1'-exo	128	42	233	
		3	134						C1'-exo	139	39	236	
bsc1-Q1 ^a	I	1	143	194	271	288	172	56	C3'-exo	182	31	246	-306

Continúa en la siguiente página

CAPÍTULO C VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS TRINUCLEÓSIDOS DIFOSFATOS DTDP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON AMBER

Tabla C.1 – continuación de la página anterior															
bsc1-Q3 ^a	II	2	131	185	258	289	172	59	C1'-exo	142	40	257	-335		
		3	136						C1'-exo	141	43	248			
		1	141	192	270	290	169	60	C2'-endo	168	34	234			
	I	2	120	185	265	293	168	63	C1'-exo	126	42	240			
		3	128						C1'-exo	130	45	234			
		1	144	190	268	288	174	57	C3'-exo	181	32	249			
	bsc1-Q1 ^b	II	2	137	182	255	288	177	59	C2'-endo	150	40		259	-314
			3	141						C2'-endo	148	41		251	
			1	142	185	259	290	178	62	C2'-endo	166	36		235	
I		2	138	183	258	290	176	62	C2'-endo	152	38	248			
		3	137						C1'-exo	142	42	241			
		1	145	188	277	291	168	58	C2'-endo	165	39	239			
bsc1-Q3 ^b		II	2	109	194	273	287	176	53	C1'-exo	113	46	220	-340	
			3	132						C1'-exo	137	47	228		
			1	141	192	273	290	166	60	C2'-endo	164	35	235		
	I	2	126	181	253	293	199	53	C1'-exo	133	48	223			
		3	140						C2'-endo	152	41	220			
		1	146	188	274	289	172	57	C2'-endo	169	37	238			
	II	2	127	187	264	284	187	51	C1'-exo	133	46	235			
		3	139						C2'-endo	147	44	235			
		1	142	192	272	286	170	58	C2'-endo	164	36	234			
I	2	130	180	253	292	198	54	C1'-exo	137	47	227				
	3	142						C2'-endo	154	41	227				

^asecuencia dApdApdA:dTpdTpdT, ^bsecuencia dApdTpdA:dTpdApdT, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 3, Puckering• empaquetamiento del azúcar. **P** y v_{max} en [°].

Tabla C.2: Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dTDP complementarias optimizadas: dApdApdA:dTpdTpdT y dApdTpdA:dTpdApdT, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en los CF OL15 y bsc1.

	cdTDP	Superposición		TW	R	BL	PR
		I	II				
OL15-Q1 ^a	1	1.59	0.31	36.01	3.43	24.09	-25.16
	2	1.96	0.3	36.42	3.3	11.92	-28.01
	3					2.53	-21.84
OL15-Q3 ^a	1	1.12	0.44	37.59	3.44	23.67	-22.53
	2	2.29	0	40.75	3.19	10.21	-26.42
	3					3.87	-16.64
OL15-Q1 ^b	1	4.05	1.25	29.63	3.25	0.05	7.55
	2	0	0.07	33.36	2.54	0.01	9.22
	3					-0.11	-4.63
OL15-Q3 ^b	1	3.58	1.38	33.65	3.49	15.95	-13.33
	2	0	0	35.81	2.63	10.72	-18.72

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO C VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
TRINUCLEÓSIDOS DIFOSFATOS DTDP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

Tabla C.2 – continuación de la página anterior

	3					-8.61	-12.16
bSC1-Q1 ^a	1	1.18	0.33	38.64	3.57	25.04	-26.2
	2	1.61	0.24	38.82	3.35	7.69	-27.93
	3					-4.41	-19.73
bsc1-Q3 ^a	1	1.53	0.06	39.81	3.52	24.83	-23.6
	2	2.04	0	41.46	3.24	8.98	-26.74
	3					0.39	-14.41
bsc1-Q1 ^b	1	2.92	0	36.88	4.33	52.17	-27.01
	2	0	0	32.24	3.95	11.86	-28.45
	3					-25.27	-9.81
bsc1-Q3 ^b	1	3.7	0.06	37.39	4.01	44.06	-24.28
	2	0	0	34.57	3.98	14.5	-27.56
	3					-25.68	-10.56

^asecuencia dApdApdA:dTpdTpdT, ^bsecuencia dApdTpdA:dTpdApdT, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 3. Superposición en [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

Apéndice D

Valores de los parámetros estructurales de los tetranucleósidos trifosfatos dTTP complementarios generados con AMBER

Tabla D.1: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dTTP complementarias optimizadas: dApdApdApdA y dApdTpdAdT, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

		Nucleósidos de 5' a 3'											
cdTTP		δ	ε	ζ	α	β	γ	Puckering [•]	P	v_{max}	χ	E	
	inicial	157	159	261	321	209	31	C3'-exo	181	35	261		
Q1*	I	1	144	186	271	294	166	56	C3'-exo	203	28	268	-407.9
		2	140	213	199	294	154	57	C2'-endo	145	43	266	
		3	140	188	268	292	168	58	C2'-endo	170	29	250	
		4	130						C1'-exo	133	40	246	
	II	1	138	182	262	293	177	60	C2'-endo	166	31	241	
		2	132	184	268	298	159	66	C1'-exo	143	37	251	
		3	97	182	268	297	166	63	O4'-endo	96	43	222	
		4	122						C1'-exo	123	38	232	
Q3*	I	1	146	189	271	289	169	55	C3'-exo	190	30	262	-454.78
		2	143	269	170	271	150	49	C2'-endo	149	43	268	
		3	144	173	262	289	187	56	C2'-endo	170	34	261	
		4	144						C2'-endo	164	32	256	
	II	1	139	179	258	294	176	63	C2'-endo	167	31	243	
		2	138	180	266	301	157	73	C2'-endo	153	35	255	
		3	111	167	266	296	191	59	C1'-exo	116	44	225	
		4	137						C2'-endo	145	35	243	
Q1**	I	1	144	182	271	295	166	60	C3'-exo	185	30	252	-406.78
		2	112	190	270	290	167	58	C1'-exo	115	42	233	
		3	98	187	269	293	172	59	O4'-endo	97	42	217	
		4	125						C1'-exo	128	41	232	
	II	1	144	182	271	295	166	60	C3'-exo	185	30	252	
		2	112	190	270	290	167	58	C1'-exo	115	42	233	
		3	98	187	269	293	172	59	O4'-endo	97	42	217	
		4	125						C1'-exo	128	41	232	
Q3**	I	1	144	176	266	293	172	61	C3'-exo	187	30	255	-446.76
		2	133	169	263	286	211	47	C1'-exo	142	43	246	

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO D VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
TETRANUCLEÓSIDOS TRIFOSFATOS DTTP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

Tabla D.1 – continuación de la página anterior											
	3	142	176	263	290	181	58	C2'-endo	173	32	250
	4	130						C1'-exo	134	40	239
II	1	144	176	266	293	172	61	C3'-exo	187	30	255
	2	133	169	264	286	211	47	C1'-exo	142	43	246
	3	142	176	263	290	181	58	C2'-endo	173	32	250
	4	130						C1'-exo	134	40	239

* secuencia dApdApdApdA, ** secuencia dApdTpdApdT**, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 4, Puckering• empaquetamiento del azúcar. **P** y v_{max} en [°].

Tabla D.2: Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dTTP complementarias optimizadas: dApdApdApdA y dApdTpdApdT, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

	cdTTP	Superposición		TW	R	BL	PR
		I	II				
Q1*	1	4.64(2.86)	5.00(0.04)	34.6	3.23	27.2	-22.2
	2	0.88(0.00)	7.35(1.54)	42.2	3.61	25.6	-23.0
	3	4.18(2.61)	4.42(0.00)	38.8	3.12	3.8	-28.0
	4					-0.4	-20.2
Q3*	1	5.00(3.44)	3.06(0.00)	40.4	3.51	38.2	-24.7
	2	0.43(0.00)	6.86(1.42)	44.7	3.63	28.0	-21.7
	3	3.29(1.75)	4.34(0.00)	44.1	3.15	3.3	-33.2
	4					-5.9	-18.1
Q1**	1	6.99(3.71)	4.42(.15)	31.0	3.28	11.4	-14.7
	2	0.51(0.00)	0.51(0.00)	36.3	2.6	12.2	-18.6
	3	4.42(1.15)	6.99(3.71)	31.0	3.28	-12.2	-18.6
	4					-11.4	-14.7
Q3**	1	6.65(3.07)	5.20(1.55)	31.1	3.36	12.4	-9.5
	2	0.04(0.00)	0.04(0.00)	44.4	3.21	14.2	-12.6
	3	5.20(1.54)	6.65(3.07)	31.1	3.36	-14.2	-12.6
	4					-12.4	-9.5

* secuencia dApdApdAdpA, ** secuencia dApdTpdApdT**, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 4. Superposición en [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

Tabla D.3: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dTTP complementarias optimizadas: dGpdCpdGpdC y dGpdGpdGdG, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

		Nucleósidos de 5' a 3'											
	cdTTP	δ	ϵ	ζ	α	β	γ	Puckering•	P	v_{max}	χ	E	
	inicial	157	159	261	321	209	31	C3'-exo	181	35	261		
Q1*	I	1	143	174	271	294	177	54	C3'-exo	193	30	257	-110.8
		2	138	201	221	291	174	54	C2'-endo	144	44	254	
		3	143	185	271	292	166	58	C3'-exo	182	29	252	

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO D VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
TETRANUCLEÓSIDOS TRIFOSFATOS DTTP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

Tabla D.3 – continuación de la página anterior														
Q3*	II	4	117						C1'-exo	119	44	234		
		1	143	174	271	294	177	54	C3'-exo	193	30	258		
		2	138	201	221	291	173	54	C2'-endo	144	44	254		
		3	143	185	271	292	166	58	C3'-exo	182	29	252		
	I	4	117						C1'-exo	189	44	234		
		1	144	174	269	291	181	55	C3'-exo	190	31	258	-115.08	
		2	142	202	217	290	172	55	C2'-endo	149	43	259		
		3	145	183	269	290	172	56	C3'-exo	183	30	254		
		4	128						C1'-exo	131	43	244		
		II	1	144	174	269	291	181	55	C3'-exo	190	31	258	
			2	142	202	217	290	172	55	C2'-endo	149	43	259	
			3	145	183	269	290	172	56	C3'-exo	183	30	254	
4	128							C1'-exo	131	43	244			
Q1**	I	1	143	179	256	290	184	58	C3'-exo	184	31	250	-115.08	
		2	152	200	218	292	168	57	C2'-endo	176	37	266		
		3	145	179	271	295	168	60	C3'-exo	186	31	256		
		4	127						C1'-exo	130	40	240		
	II	1	139	182	259	292	189	57	C2'-endo	169	30	246		
		2	143	183	271	297	163	60	C2'-endo	171	31	268		
		3	112	180	265	299	161	65	C1'-exo	116	40	248		
		4	118						C1'-exo	118	42	233		
		I	1	140	270	166	273	147	50	C2'-endo	148	42	266	-109.86
			2	143	175	261	288	184	62	C2'-endo	170	35	257	
			3	154	269	165	271	150	51	C2'-endo	170	38	266	
			4	144						C2'-endo	172	31	247	
II	1	137	181	265	271	163	69	C3'-exo	182	25	256	-114.83		
	2	136	158	264	293	197	59	C2'-endo	161	34	269			
	3	145	182	268	294	163	66	C2'-endo	174	32	258			
	4	119						C1'-exo	120	43	239			

* secuencia dGpdCpdGpdC, ** secuencia dGpdGpdGpdG**, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 4, Puckering• empaquetamiento del azúcar. **P** y v_{max} en [°].

Tabla D.4: Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dTTP complementarias optimizadas: dGpdCpdGpdC y dGpdGpdGpdG, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

	cdTTP	Superposición		TW	R	BL	PR
		I	II				
Q1*	1	4.66(2.39)	5.49(3.31)	28.6	3.16	3.0	-1.6
	2	0.08(0.00)	0.08(0.00)	46.6	3.47	6.6	-8.0
	3	5.49(3.31)	4.66(2.39)	28.6	3.16	-6.6	-8.0
	4					-3.0	-1.6
Q3*	1	4.51(2.26)	5.30(3.11)	29.7	3.11	0.6	-1.9
	2	0.15(0.00)	0.15(0.00)	46.1	3.46	6.0	-7.0
	3	5.30(3.11)	4.51(2.26)	29.7	3.11	-6.0	-7.0

**CAPÍTULO D VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
TETRANUCLEÓSIDOS TRIFOSFATOS DTTP COMPLEMENTARIOS GENERADOS CON
AMBER**

	4					-0.6	-1.9
Q1**	1	2.96(0.36)	6.10(1.91)	36.3	3.25	10.9	-7.6
	2	1.59(0.00)	6.46(3.71)	41.7	3.7	12.2	-17.4
	3	6.46(3.71)	1.17(0.00)	41.1	3.44	-10.1	-29.1
	4					-21.1	-26.7
Q3**	1	2.19(0.03)	6.45(1.59)	40.4	3.44	21.5	-5.6
	2	5.35(2.46)	2.27(0.00)	46.4	3.7	12.9	-20.4
	3	0.09(0.00)	3.60(0.00)	52.0	3.34	-8.5	-24.2
	4					-31.5	-30.5

* secuencia dGpdCpdGdpC, ** secuencia dGpdGpdGpdG**, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 4. Superposición en [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

Apéndice E

Valores de los parámetros estructurales de los pentanucleósidos tetrafosfatos dPTP complementarios generados con AMBER

Tabla E.1: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dPTP complementarias optimizadas: dApdApdApdApdA y dApdTpdAdTpdA, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

		Nucleósidos de 5' a 3'											
cdPTP		δ	ε	ζ	α	β	γ	Puckering [•]	P	v_{max}	χ	E	
	inicial	157	159	261	321	209	31	C3'-exo	181	35	261		
Q1*	I	1	145	187	272	293	166	55	C3'-exo	197	30	265	-528.84
		2	141	229	189	291	145	55	C2'-endo	145	44	266	
		3	142	175	259	292	196	53	C2'-endo	164	35	248	
		4	144	174	268	292	174	59	C3'-exo	191	30	259	
		5	128						C1'-exo	132	40	241	
	II	1	139	172	269	295	162	61	C2'-endo	170	30	246	
		2	103	178	267	302	167	64	O4'-endo	103	39	233	
		3	130	181	268	304	204	71	C1'-exo	141	37	248	
		4	97	183	270	298	167	64	O4'-endo	98	46	216	
		5	116						C1'-exo	116	40	228	
Q3*	I	1	143	189	267	292	165	61	C3'-exo	209	26	269	-590.12
		2	142	188	236	289	177	61	C2'-endo	153	40	272	
		3	152	199	221	288	172	59	C2'-endo	177	36	261	
		4	146	164	264	291	192	57	C3'-exo	187	32	260	
		5	147						C2'-endo	171	31	255	
	II	1	140	180	261	294	176	63	C2'-endo	168	31	245	
		2	134	181	262	300	155	74	C2'-endo	146	34	253	
		3	128	157	273	290	216	55	C1'-exo	137	44	237	
		4	144	176	268	291	172	59	C2'-endo	178	31	262	
		5	115						C1'-exo	115	43	238	
Q1**	I	1	142	180	270	295	170	56	C3'-exo	190	29	254	-520.18
		2	135	212	205	292	160	55	C1'-exo	138	46	252	
		3	144	185	272	294	163	60	C2'-endo	173	31	248	
		4	101	191	273	288	170	56	O4'-endo	100	43	225	

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO E VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
PENTANUCLEÓSIDOS TETRAFOSFATOS DPTP COMPLEMENTARIOS GENERADOS
CON AMBER**

Tabla E.1 – continuación de la página anterior													
		5	123						C1'-exo	125	42	232	
	II	1	139	191	272	290	164	58	C2'-endo	165	31	242	
		2	90	184	269	290	176	59	O4'-endo	87	43	215	
		3	135	175	259	290	202	49	C2'-endo	145	41	242	
		4	141	179	268	295	166	61	C3'-exo	187	28	256	
		5	111						C1'-exo	111	43	229	
Q3**	I	1	144	179	269	292	175	56	C3'-exo	188	30	255	-576.39
		2	140	217	199	290	154	57	C1'-exo	143	45	258	
		3	145	177	268	292	176	60	C2'-endo	175	33	250	
		4	130	185	265	281	185	51	C1'-exo	136	42	240	
		5	132						C1'-exo	136	41	243	
	II	1	141	187	269	86	175	55	C2'-endo	164	33	242	
		2	121	180	254	291	186	59	C1'-exo	128	41	233	
		3	140	171	261	288	206	50	C2'-endo	155	39	246	
		4	143	173	266	292	176	59	C3'-exo	189	29	260	
		5	125						C1'-exo	127	42	240	

* secuencia dApdApdApdApdA, ** secuencia dApdTpdApdTpdA**, I primera cadena, II cadena complementaria, Q1 cambio 1, Q3 cambio 3, nucleósidos del 1 al 5, Puckering[•] empaquetamiento del azúcar. P y v_{max} en[°].

Tabla E.2: Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dPTP complementarias optimizadas: dApdApdApdApdA y dApdTpdApdTpdA, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

	cdPTP	Superposición		TW	R	BL	PR
		I	II				
Q1*	1	5.17(3.53)	3.69(0.00)	37.4	3.40	35.0	-26.2
	2	0.79(0.00)	7.16(1.36)	42.3	3.64	27.3	-23.5
	3	2.37(0.89)	5.09(0.06)	45.2	3.28	3.6	-29.7
	4	2.70(1.37)	6.20(0.66)	35.6	3.27	-9.4	-24.4
	5					-14.7	-19.3
Q3*	1	4.07(2.45)	4.93(0.10)	33.8	3.50	41.8	-21.0
	2	2.30(0.90)	3.60(0.00)	48.5	3.66	35.9	-27.5
	3	0.86(0.00)	6.85(1.31)	44.6	3.31	11.1	-20.9
	4	2.65(1.16)	5.16(0.06)	43.7	3.15	-1.2	-25.3
	5					-7.4	-17.8
Q1**	1	6.75(3.19)	6.48(2.55)	25.1	3.19	6.3	-4.4
	2	0.00(0.00)	0.88(0.00)	48.0	3.46	15.0	-4.3
	3	7.23(4.05)	3.60(0.71)	31.5	3.14	3.2	-16.1
	4	0.78(0.00)	1.05(0.10)	32.7	2.61	5.8	-17.9
	5					-6.6	-7.9
Q3**	1	6.77(3.23)	6.21(2.18)	26.3	3.18	6.9	-1.9
	2	0.02(0.00)	1.09(0.00)	47.3	3.40	17.9	-1.9
	3	6.79(3.37)	3.54(0.81)	36.3	3.33	8.3	-17.3
	4	0.55(0.00)	0.55(0.00)	35.8	2.70	5.2	-19.4

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO E VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
PENTANUCLEÓSIDOS TETRAFOSFATOS DPTP COMPLEMENTARIOS GENERADOS
CON AMBER**

Tabla E.2 – continuación de la página anterior		
5	-12.3	-10.7

* secuencia dApdApdApdApdA, ** secuencia dApdTpdApdTpdA**, I primera cadena, II cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 5. Superposición en [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

Tabla E.3: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dPTP complementarias optimizadas: dGpdCpdGpdCpdG y dGpdGpdGdGpdG, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

		Nucleósidos de 5' a 3'											
	cdPTP	δ	ε	ζ	α	β	γ	Puckering [•]	P	v_{max}	χ	E	
	inicial	157	159	261	321	209	31	C3'-exo	181	35	261		
Q1*	I	1	144	172	271	294	180	54	C3'-exo	191	30	257	-140.15
		2	140	203	218	293	173	54	C2'-endo	147	43	255	
		3	144	182	271	292	171	53	C3'-exo	187	29	258	
		4	134	270	171	274	137	52	C1'-exo	138	46	258	
		5	137						C2'-endo	146	36	241	
	II	1	142	187	272	293	168	56	C2'-endo	175	30	254	
		2	123	186	265	290	172	53	C1'-exo	130	38	251	
		3	136	272	165	278	136	50	C1'-exo	139	47	261	
		4	132	187	268	290	168	58	C2'-endo	145	35	245	
		5	115						C1'-exo	117	44	232	
Q3*	I	1	145	172	270	291	184	55	C3'-exo	190	31	258	-145.98
		2	143	207	211	293	167	56	C2'-endo	151	43	261	
		3	145	184	269	289	172	53	C3'-exo	187	30	259	
		4	138	271	170	274	138	51	C1'-exo	142	46	262	
		5	139						C2'-endo	149	36	246	
	II	1	143	172	262	289	201	53	C2'-endo	170	35	253	
		2	146	177	269	289	176	53	C3'-exo	188	31	267	
		3	140	271	167	272	150	48	C1'-exo	144	46	265	
		4	142	180	267	289	175	57	C2'-endo	169	32	257	
		5	129						C1'-exo	132	42	245	
Q1**	I	1	135	269	168	276	137	52	C1'-exo	143	43	265	-139.52
		2	144	192	232	292	179	58	C2'-endo	157	39	253	
		3	146	166	263	295	209	50	C3'-exo	187	33	255	
		4	140	137	284	294	203	58	C3'-exo	209	31	270	
		5	148						C3'-exo	189	30	259	
	II	1	138	188	267	299	164	63	C3'-exo	186	25	258	
		2	135	175	269	302	163	67	C2'-endo	150	35	272	
		3	110	170	269	301	173	62	C1'-exo	115	42	241	
		4	125	192	268	291	163	60	C1'-exo	130	39	237	
		5	112						C1'-exo	112	44	236	
Q3**	I	1	148	195	225	292	171	60	C2'-endo	175	35	259	-145.74
		2	148	173	255	291	198	56	C3'-exo	183	34	257	
		3	148	171	262	290	183	64	C3'-exo	195	33	267	

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO E VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
PENTANUCLEÓSIDOS TETRAFOSFATOS DPTP COMPLEMENTARIOS GENERADOS
CON AMBER**

Tabla E.3 – continuación de la página anterior											
	4	155	268	164	270	143	55	C2'-endo	177	37	272
	5	144						C2'-endo	165	34	248
II	1	143	195	269	294	163	60	C3'-exo	185	29	263
	2	143	268	151	283	131	57	C2'-endo	150	42	288
	3	139	176	267	292	178	60	C2'-endo	155	37	261
	4	131	188	253	291	169	59	C1'-exo	137	41	247
	5	131						C1'-exo	133	41	247

* secuencia dGpdCpdGpdCpdG, ** secuencia dGpdGpdGpdGpdG**, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 5, Puckering• empaquetamiento del azúcar. **P** y ν_{max} en[°].

Tabla E.4: Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dPTP complementarias optimizadas: dGpdCpdGpdGpdC y dGpdGpdGpdGpdG, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

	cdTTP	Superposición		TW	R	BL	PR
		I	II				
Q1*	1	4.70(2.33)	5.65(3.34)	30.8	3.20	8.0	-1.5
	2	0.12(0.00)	0.83(0.00)	45.9	3.43	8.3	-10.9
	3	4.63(2.53)	4.97(2.87)	26.5	2.97	-1.3	-3.8
	4	0.00(0.00)	4.58(0.79)	40.1	3.71	8.2	-9.0
	5					-10.2	-24.1
Q3*	1	4.35(2.10)	5.20(2.98)	31.1	3.16	2.7	-2.3
	2	0.80(0.00)	0.71(0.00)	47.2	3.40	5.9	-8.4
	3	4.87(2.75)	4.62(2.49)	26.0	3.00	-3.1	-3.0
	4	0.00(0.00)	0.99(0.00)	43.8	3.44	7.3	-2.8
	5					-2.6	-14.3
Q1**	1	2.71(0.23)	6.03(1.62)	35.9	3.32	23.4	0.4
	2	2.54(0.15)	3.97(0.36)	43.6	3.45	23.4	-13.5
	3	2.00(0.00)	6.99(2.06)	44.9	3.69	9.6	-22.6
	4	0.85(0.00)	3.33(0.00)	49.1	3.65	-12.1	-30.3
	5					-40.5	-34.5
Q3**	1	2.81(0.27)	5.29(1.12)	38.5	3.25	19.7	-0.9
	2	2.47(0.11)	5.28(1.11)	43.6	3.68	21.5	-13.8
	3	3.30(1.00)	1.27(0.00)	48.4	3.28	-1.0	-31.2
	4	0.00(0.00)	3.13(0.14)	46.8	3.25	-18.8	-20.1
	5					-31.2	-29.9

* secuencia dGpdCpdGpdCdG, ** secuencia dGpdGpdGpdGpdG**, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 5. Superposición en [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

Apéndice F

Valores de los parámetros estructurales de los hexanucleósidos pentafosfatos complementarios dHPP generados con AMBER

Tabla F.1: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de las secuencias dHPP complementarias optimizadas: dApdApdApdApdApdA, dApdTpdApdTpdApdT, dGpdCpdGpdCpdGpdC y dGpdGpdGpdGpdGpdG considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

		Nucleósidos de 5'-3'											
cdHPP		δ	ε	ζ	α	β	γ	Puckering*	P	v_{max}	χ	E	
inicial		157	159	261	321	209	31	C3'-exo	181	35	261		
Q1 ^a	I	1	142	185	269	296	167	59	C3'-exo	208	26	266	-654.17
		2	132	185	262	292	169	58	C1'-exo	143	35	264	
		3	142	264	175	268	157	47	C2'-endo	146	42	263	
		4	144	166	266	296	189	56	C3'-exo	184	32	260	
		5	142	170	266	294	178	60	C3'-exo	182	31	258	
		6	134						C1'-exo	140	39	240	
	II	1	140	188	269	294	160	62	C2'-endo	170	31	247	
		2	94	184	267	302	166	67	O4'-endo	90	40	228	
		3	138	180	269	305	154	76	C2'-endo	153	36	252	
		4	98	178	269	300	173	59	O4'-endo	100	46	217	
		5	115	183	269	298	164	63	C1'-exo	117	41	233	
		6	104						O4'-endo	102	44	220	
Q3 ^a	I	1	144	191	268	290	165	58	C3'-exo	203	27	268	-727.22
		2	144	202	212	294	158	61	C2'-endo	151	42	273	
		3	147	181	255	283	191	59	C2'-endo	175	34	253	
		4	154	210	200	294	150	60	C2'-endo	178	36	271	
		5	145	166	265	293	195	56	C2'-endo	173	35	252	
		6	147						C2'-endo	174	32	252	
	II	1	139	178	261	294	178	62	C2'-endo	168	31	244	
		2	133	180	264	301	159	69	C2'-endo	147	33	253	
		3	115	175	264	303	161	69	C1'-exo	119	38	240	
		4	129	155	276	289	222	53	C1'-exo	138	44	236	
		5	147	174	270	289	173	59	C3'-exo	187	32	269	

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO F VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
HEXANUCLEÓSIDOS PENTAFOSFATOS COMPLEMENTARIOS DHPP GENERADOS CON
AMBER**

Tabla F.1 – continuación de la página anterior													
		6	108						O4'-endo	107	44	241	
Q1 ^b	I	1	142	181	270	296	167	57	c3'-exo	190	28	254	-630.82
		2	135	206	210	293	163	56	c1'-exo	137	46	251	
		3	141	180	267	295	173	60	c2'-endo	171	30	242	
		4	131	167	269	286	224	41	c1'-exo	139	46	236	
		5	145	175	269	294	168	60	c3'-exo	201	30	262	
		6	109						c1'-exo	109	43	230	
	II	1	142	181	270	296	167	57	c3'-exo	190	29	254	
		2	135	207	210	293	163	56	c1'-exo	137	46	251	
		3	141	180	267	295	173	60	c2'-endo	171	30	242	
		4	131	167	269	286	223	41	c1'-exo	139	46	237	
		5	145	175	269	294	168	60	c3'-exo	201	30	262	
		6	109						c1'-exo	109	43	230	
Q1 ^c	I	1	143	169	271	295	182	55	C3'-exo	194	30	258	-169.22
		2	137	188	239	292	186	53	C2'-endo	147	41	253	
		3	144	181	270	293	169	53	C3'-exo	191	29	262	
		4	137	271	169	273	149	47	C1'-exo	140	47	260	
		5	140	184	268	292	167	59	C2'-endo	165	32	252	
		6	113						C1'-exo	115	44	231	
	II	1	143	169	271	295	182	55	C3'-exo	194	30	258	
		2	137	188	239	292	186	53	C2'-endo	147	41	253	
		3	144	181	270	293	169	53	C3'-exo	191	29	262	
		4	137	271	169	273	149	47	C1'-exo	140	47	260	
		5	140	184	268	292	167	59	C2'-endo	165	32	252	
		6	113						C1'-exo	115	44	231	
Q3 ^c	I	1	144	171	270	291	183	55	C3'-exo	191	31	259	-176.52
		2	143	201	218	293	171	56	C2'-endo	151	43	260	
		3	145	183	269	289	174	53	C3'-exo	186	30	258	
		4	141	271	169	270	154	47	C2'-endo	144	46	264	
		5	144	180	268	289	174	57	C2'-endo	174	32	258	
		6	129						C1'-exo	131	32	245	
	II	1	144	171	270	291	183	55	C3'-exo	191	31	259	
		2	143	201	218	293	171	56	C2'-endo	151	43	260	
		3	145	183	269	289	174	53	C3'-exo	186	30	258	
		4	141	271	169	270	154	47	C2'-endo	144	46	264	
		5	144	180	268	289	174	57	C2'-endo	174	32	258	
		6	129						C1'-exo	131	32	245	
Q1 ^d	I	1	137	269	171	270	155	45	C2'-endo	145	43	263	-168.48
		2	144	186	270	294	163	59	C2'-endo	177	31	258	
		3	141	271	173	270	152	47	C2'-endo	145	43	260	
		4	147	195	230	289	299	57	C2'-endo	168	37	254	
		5	147	176	271	294	170	61	C3'-exo	190	32	257	
		6	125						C1'-exo	128	40	239	

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO F VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
HEXANUCLEÓSIDOS PENTAFOSFATOS COMPLEMENTARIOS DHPP GENERADOS CON
AMBER**

Tabla F.1 – continuación de la página anterior													
II		1	135	187	259	292	189	57	C2'-endo	165	28	242	
		2	141	183	269	299	162	61	C2'-endo	176	28	274	
		3	123	173	270	305	158	74	C1'-exo	132	40	260	
		4	84	178	270	299	177	61	O4'-endo	80	47	202	
		5	141	186	275	293	164	60	C2'-endo	154	37	249	
		6	105						O4'-endo	106	46	231	
Q3 ^d	I	1	144	181	261	286	182	56	C3'-exo	193	30	261	-175.52
		2	149	212	204	288	156	60	C2'-endo	162	39	270	
		3	149	166	266	288	196	60	C3'-exo	182	35	256	
		4	154	197	221	291	173	59	C3'-exo	182	37	264	
		5	146	166	261	293	194	58	C3'-exo	191	33	258	
		6	149						C3'-exo	187	30	260	
	II	1	134	190	258	294	185	64	C2'-endo	170	23	248	
		2	143	178	267	299	164	66	C2'-endo	175	30	277	
		3	123	132	288	283	233	57	C1'-exo	140	39	260	
		4	144	166	269	293	180	59	C3'-exo	188	30	268	
		5	127	181	261	292	170	60	C1'-exo	135	36	250	
		6	127						C1'-exo	129	42	244	

^asecuencia dApdApdApdApdApdA, ^bsecuencia dApdTpdApdTpdApdT, ^csecuencia dGpdCpdGpdCpdGpdC, ^dsecuencia dGpdGpdGpdGpdGpdG. **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 6, Puckering• empaquetamiento del azúcar. **P** y ν_{max} en [°].

Tabla F.2: Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dHPP complementarias optimizadas: dApdApdApdApdApdA y dApdTpdApdTpdApdT, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

	cdHPP	Superposición		TW	R	BL	PR
		I	II				
Q1 ^a	1	3.34(1.92)	5.33(0.17)	35.4	3.52	43.3	-22.6
	2	5.04(3.50)	3.33(0.00)	40.5	3.35	33.8	-28.7
	3	0.16(0.00)	7.34(1.88)	45.0	3.49	24.6	-21.8
	4	3.28(1.76)	3.91(0.00)	44.1	3.09	2.8	-34.9
	5	2.24(0.97)	6.22(0.70)	37.8	3.37	-5.6	-27.7
	6					-16.3	-22.4
Q3 ^a	1	4.52(2.79)	5.58(0.28)	30.8	3.37	37.8	-20.3
	2	2.13(0.73)	3.26(0.00)	49.4	3.57	35.9	-22.9
	3	2.46(0.99)	6.12(0.40)	42.3	3.25	14.5	-22.0
	4	0.70(0.00)	6.27(0.96)	44.8	3.18	8.0	-21.6
	5	2.89(1.44)	4.16(0.00)	44.6	3.15	-4.1	-31.4
	6					-12.9	-18.6
Q1 ^b	1	6.82(3.51)	6.22(2.15)	25.0	3.24	10.5	-3.6
	2	0.07(00.00)	0.69(0.00)	47.9	3.55	19.3	-3.6
	3	6.24(2.54)	12.47(5.07)	31.5	3.37	0.7	-16.6
	4	0.63(0.00)	0.69(0.00)	47.9	3.55	-0.7	-16.5

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO F VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
HEXANUCLEÓSIDOS PENTAFOSFATOS COMPLEMENTARIOS DHPP GENERADOS CON
AMBER**

Tabla F.2 – continuación de la página anterior						
	5	6.22(2.15)	13.04(5.66)	25.0	3.24	-19.3 -3.6
	6					-10.5 -3.6

^asecuencia dApdApdApdApdApdA, ^bsecuencia dApdTpdApdTpdApdT, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 6. Superposición en [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

Tabla F.3: Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para las secuencias dHPP complementarias optimizadas: dGpdCpdGpdCpdGpdC y dGpdGpdGpdGpdGpdG, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF OL15.

	cdHPP	Superposición		TW	R	BL	PR
		I	II				
Q1 ^c	1	4.02(1.79)	5.62(3.38)	31.1	3.25	6.4	-3.0
	2	0.80(0.00)	0.09(0.00)	46.9	3.47	5.6	-12.4
	3	4.84(2.71)	4.84(2.71)	24.5	2.99	-5.7	-2.5
	4	0.09(0.00)	0.80(0.00)	46.9	3.47	5.7	-2.5
	5	5.62(3.38)	4.02(1.79)	31.1	3.25	-5.6	-12.4
	6					-6.4	-3.0
Q3 ^c	1	4.17(1.95)	5.15(2.94)	31.2	3.17	2.3	-3.1
	2	0.88(0.00)	0.41(0.00)	47.5	3.47	5.2	-9.2
	3	4.73(2.61)	4.73(2.61)	26.5	2.94	-6.3	-3.1
	4	0.41(0.00)	0.88(0.00)	47.5	3.47	6.3	-3.1
	5	5.15(2.94)	4.17(1.95)	33.2	3.17	-5.2	-9.2
	6					-2.3	-3.1
Q1 ^d	1	1.53(0.00)	7.48(3.15)	39.5	3.52	29.1	-6.1
	2	6.82(4.98)	0.92(0.00)	40.9	2.7	20.0	-25.3
	3	0.90(0.00)	5.97(2.65)	39.2	3.76	28.3	-28.2
	4	1.20(0.00)	5.79(1.03)	41.4	3.63	-2.2	-29.0
	5	6.46(3.66)	1.13(0.00)	40.6	3.21	-24.6	-29.1
	6					-26.8	-24.5
Q3 ^d	1	4.45(1.70)	5.29(1.40)	30.8	3.12	14.0	-0.1
	2	2.93(0.36)	4.66(0.41)	40.0	3.34	24.6	-5.7
	3	4.58(1.76)	2.10(0.00)	46.4	3.52	17.1	-13.9
	4	0.90(0.00)	5.95(1.24)	43.5	3.63	1.7	-24.6
	5	2.40(0.48)	2.10(0.00)	48.3	3.31	-20.4	-27.5
	6					-29.9	-24.8

^csecuencia dGpdCpdGpdCpdGpdC, ^dsecuencia dGpdGpdGpdGpdGpdG, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 6. Superposición en [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

**CAPÍTULO F VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
HEXANUCLEÓSIDOS PENTAFOSFATOS COMPLEMENTARIOS DHPP GENERADOS CON
AMBER**

Tabla F.4: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato [°], empaquetamiento del anillo de azúcar, ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] y energía total [kcal/mol] de la secuencia dHPP complementarias optimizada: dApdApdApdApdApdA considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF bsc1.

		Nucleósidos de 5'-3'											
cdHPP		δ	ε	ζ	α	β	γ	Puckering [•]	P	v_{max}	χ	E	
inicial		157	159	261	321	209	31	C3'-exo	181	35	261		
bsc1-Q1	I	1	145	203	277	281	169	52	C2'-endo	178	33	243	-694
		2	142	224	185	291	146	57	C2'-endo	146	45	272	
		3	143	191	270	289	170	56	C2'-endo	168	34	248	
		4	141	262	170	270	158	48	C3'-exo	146	44	259	
		5	148	179	265	292	176	59	C2'-endo	183	34	255	
		6	139							149	41	244	
	II	1	140	189	267	292	171	60	C2'-endo	170	32	238	
		2	129	183	268	301	157	73	C1'-exo	138	42	251	
		3	95	186	267	301	172	61	O4'-endo	96	44	222	
		4	129	181	271	302	161	72	C1'-exo	138	41	244	
		5	96	188	270	3622	170	60	O4'-endo	97	47	211	
		6	127							C1'-exo	131	45	
bsc1-Q3	I	1	144	196	271	286	169	59	C3'-exo	181	31	247	-770
		2	142	188	237	289	180	59	C2'-endo	153	43	266	
		3	148	190	247	282	174	63	C2'-endo	179	35	260	
		4	154	246	176	282	148	55	C2'-endo	167	41	264	
		5	149	174	258	293	184	60	C2'-endo	175	38	252	
		6	148							C2'-endo	168	37	
	II	1	141	184	258	293	177	63	C2'-endo	169	34	237	
		2	136	181	263	297	163	70	C2'-endo	153	35	254	
		3	122	180	263	300	161	71	C1'-exo	130	39	244	
		4	123	187	258	299	186	62	C1'-exo	130	44	230	
		5	141	180	260	289	182	59	C2'-endo	160	37	244	
		6	134							C1'-exo	139	44	

secuencia dApdApdApdApdApdA. **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 6, Puckering[•] empaquetamiento del azúcar. **P** y v_{max} en [°].

Tabla F.5: Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para la secuencia dHPP complementaria optimizada: dApdApdApdApdApdA, considerando los cambios de cargas Q1 y Q3 en el CF bsc1.

	cdHPP	Superposición		TW	R	BL	PR
		I	II				
bsc1-Q1	1	3.31	0	35.61	3.22	32.95	-18.49
	2	0	1.85	40.88	3.63	35.5	-17.76
	3	3.6	0	39.65	3.01	15.9	-27.43
	4	0	2.13	45.79	3.47	16.01	-18.94
	5	1.85	0	39.89	3.22	-5.46	-33.57
	6					-14.51	-22.13
bsc1-Q3	1	2.89	0	38.51	3.53	42.83	-18.06

**CAPÍTULO F VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS
HEXANUCLEÓSIDOS PENTAFOSFATOS COMPLEMENTARIOS DHPP GENERADOS CON
AMBER**

2	0.77	0	48.16	3.64	36.11	-25.25
3	0.71	1.1	39.13	3.22	12.77	-17.7
4	0	0.81	47.11	3.17	9.17	-18.96
5	1.45	0	46.11	3.12	-5.04	-33.79
6					-14.59	-17.02

secuencia dApdApdApdApdApdA, **I** primera cadena, **II** cadena complementaria, **Q1** cambio 1, **Q3** cambio 3, nucleósidos del 1 al 6. Superposición en [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

Apéndice G

Valores de los parámetros estructurales de los de dinucleósidos monofosfato complementarios cdDMPs construidos de datos experimentales

Tabla G.1: Ángulos de torsión del esqueleto azúcar fosfato en[°] y energía [kcal/mol] total de los cdDMPs optimizados con los campos de fuerzas ff9, OL15 y bsc1.

cdDMP			$\delta 1$	ϵ	ζ	α	β	γ	$\delta 2$	E	
1BNA dA ⁵ pdA ⁶ : dTpdT	Inicial	I	120	180	268	287	180	66	121		
		II	109	179	272	301	180	55	122		
	x	I	138	184	275	296	168	51	123	-518.57	
		II	134	185	275	297	165	57	114		
	y	I	139	173	273	297	167	55	131	-506.64	
		II	133	180	272	298	163	60	119		
	z	I	144	189	276	291	182	50	135	-518.59	
		II	144	185	274	292	191	51	140		
	1BNA dApdA: dT ⁷ dT ⁸	Inicial	I	147	177	263	303	186	48	130	
			II	99	174	274	301	173	64	109	
x		I	138	184	275	296	168	51	123	-518.57	
		II	134	185	275	297	165	57	113		
y		I	139	175	273	297	165	55	132	-506.68	
		II	134	181	272	297	163	60	119		
z		I	144	189	276	291	182	50	135	-518.58	
		II	144	185	274	292	191	51	140		
1NAJ dA ⁵ pdA ⁶ : dTpdT		Inicial	I	127	186	259	291	175	57	123	
			II	108	183	272	312	174	41	124	
	x	I	138	184	275	296	168	51	123	-518.57	
		II	134	185	275	297	165	57	114		
	y	I	140	178	274	297	164	55	133	-506.72	
		II	134	181	272	297	163	60	119		
	z	I	144	189	276	291	182	50	135	-518.62	
		II	144	185	275	292	190	51	140		
	Inicial	I	128	186	259	292	175	56	123		
		II	108	183	272	311	175	42	124		

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO G VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS DE
DINUCLÉOSIDOS MONOFOSFATO COMPLEMENTARIOS CDDMPS CONSTRUIDOS DE
DATOS EXPERIMENTALES**

Tabla G.1 – continuación de la página anterior										
1NAJ	x	I	138	184	275	296	168	51	123	-518.57
dApdA:		II	134	185	275	297	165	57	113	
dT ⁷ dT ⁸	y	I	140	178	274	297	164	55	133	-506.72
		II	134	181	272	297	163	60	119	
	z	I	143	188	276	291	183	50	135	-518.41
		II	144	184	274	292	191	51	140	
	Inicial	I	112	170	274	300	173	56	125	
		II	141	184	253	303	170	53	130	
1SK5	x	I	90	183	271	297	174	57	141	-521.43
dApdA		II	137	186	278	295	164	56	114	
dT ² dT ³ :	y	I	88	176	272	299	171	59	143	-510.80
		II	137	182	275	297	162	59	116	
	z	I	143	188	276	291	183	50	135	-518.45
		II	144	184	274	292	191	51	140	
	Inicial	I	132	188	266	292	174	52	111	
		II	130	178	264	295	185	53	121	
1SK5	x	I	138	184	275	296	168	51	123	-518.57
dApdA:		II	134	185	275	297	165	56	113	
dT ³ dT ⁴	y	I	140	178	274	297	164	55	133	-506.72
		II	134	181	272	297	163	60	119	
	z	I	143	186	274	289	184	48	135	-516.79
		II	143	183	272	291	192	50	139	
1SK5	Inicial	I	144	261	157	295	136	47	132	
dApdA:		II	121	169	268	303	177	56	115	
dT ⁴ dT ⁵	x	I	126	279	141	287	120	49	129	-522.47
		II	136	186	277	296	164	57	115	
	y	I	126	274	156	283	120	51	132	-513.06
		II	136	182	275	297	161	59	117	
	z	I	131	268	158	288	121	52	137	-516.23
		II	140	189	277	293	166	56	130	
	Inicial	I	143	220	195	79	239	199	81	
		II	119	180	270	299	171	57	105	
1SK5	x	I	131	199	176	78	266	185	93	-517.45
dA ⁶ dA ⁷ :		II	135	186	275	296	165	57	118	
dTpdT	y	I	130	208	174	80	255	180	94	-506.84
		II	135	182	274	297	162	59	120	
	z	I	136	206	170	81	267	178	88	-510.51
		II	139	189	276	293	167	56	131	
	Inicial	I	81	204	290	301	179	60	141	
		II	126	175	266	302	177	53	119	
1SK5	x	I	88	199	291	299	174	65	143	-517.04
dA ⁷ dA ⁸ :		II	134	185	275	296	166	56	114	
dTpdT	y	I	126	251	285	293	164	56	144	-503.70

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO G VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS DE
DINUCLEÓSIDOS MONOFOSFATO COMPLEMENTARIOS CDDMPS CONSTRUIDOS DE
DATOS EXPERIMENTALES**

Tabla G.1 – continuación de la página anterior										
		II	136	182	274	297	163	59	119	
	z	I	105	233	294	298	179	60	147	-513.47
		II	143	185	275	291	189	50	138	
	Inicial	I	141	173	266	299	186	54	138	
		II	139	171	263	298	182	55	126	
1SK5	x	I	138	184	275	297	167	52	125	-518.74
dA ⁸ dA ⁹ :		II	87	180	276	301	170	64	136	
dTpdT	y	I	140	177	274	298	164	55	132	-501.76
		II	83	173	276	293	168	64	139	
	z	I	142	186	275	291	173	51	132	-507.30
		II	152	197	282	286	172	51	130	
	Inicial	I	183	238	194	265	147	72	157	
		II	133	229	221	318	160	68	100	
2DND	x	I	90	183	271	297	174	57	141	-521.43
dA ⁴ dA ⁵ :		II	137	186	278	295	164	56	114	
dTpdT	y	I	126	274	156	283	120	51	132	-513.06
		II	136	182	275	297	161	59	117	
	z	I	132	270	157	288	121	52	136	-515.28
		II	137	181	265	281	170	55	83	
	Inicial	I	157	198	225	328	210	355	196	
		II	74	186	298	280	205	68	133	
2DND	x	I	140	191	281	294	178	49	126	-522.42
dA ⁵ dA ⁶ :		II	141	189	281	295	184	48	132	
dTpdT	y	I	140	146	281	293	210	48	150	-508.21
		II	135	182	273	297	163	59	119	
	z	I	143	186	274	289	184	48	135	-516.87
		II	143	183	272	291	192	50	139	
	Inicial	I	196	190	240	305	183	52	145	
		II	124	223	253	270	107	129	83	
2DND	x	I	137	184	275	297	167	51	121	-518.81
dApdA:		II	139	199	286	269	62	182	144	
dT ⁷ dT ⁸	y	I	151	181	273	296	162	55	133	-506.08
		II	134	181	273	297	163	60	119	
	z	I	151	190	273	290	171	51	132	-507.73
		II	143	204	292	256	56	165	83	
	Inicial	I	149	209	227	346	199	338	196	
		II	83	194	287	346	163	357	130	
2DND	x	I	138	184	275	296	167	52	126	-516.23
dApdA:		II	82	195	290	299	169	66	140	
dT ⁸ dT ⁹	y	I	140	177	274	297	164	55	132	-501.71
		II	86	203	290	299	167	63	142	
	z	I	141	186	274	292	171	52	132	-508.82
		II	84	198	289	301	168	67	145	

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO G VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS DE
DINUCLÉOSIDOS MONOFOSFATO COMPLEMENTARIOS CDDMPS CONSTRUIDOS DE
DATOS EXPERIMENTALES**

Tabla G.1 – continuación de la página anterior

I primera cadena, II cadena complementaria, **x** campo de fuerzas AMBER ff99, **y** campo de fuerzas AMBER OL15, **z** campo de fuerzas AMBER bsc1.

Tabla G.2: Empaquetamiento del anillo azúcar y ángulo de torsión del enlace glucosídico χ [°] para los cdDMPs con ff99, OL15 y bsc1.

		Nucleósidos 5'-3' extremo					Nucleósidos 5'-3' extremo				
		Puckering*	P	v_{max}	χ	Puckering*	P	v_{max}	χ		
1BNA dA ⁵ pda ⁶ : dTpdT	Inicial	I	C1'-exo	129	46	234	C1'-exo	127	50	238	
		II	C1'-exo	116	48	229	C1'-exo	130	50	240	
	x	I	C2'-endo	175	28	236	C1'-exo	126	42	231	
		II	C2'-endo	159	29	233	C1'-exo	115	42	224	
	y	I	C3'-exo	188	26	258	C1'-exo	136	40	244	
		II	C2'-endo	160	28	241	C1'-exo	120	41	232	
	z	I	C2'-endo	164	37	218	C1'-exo	143	45	195	
		II	C2'-endo	159	41	220	C2'-endo	150	43	202	
	1BNA dApdA: dT ⁷ dT ⁸	Inicial	I	C2'-endo	169	42	254	C2'-endo	147	42	252
			II	O4'-endo	101	47	233	C1'-exo	116	49	234
		x	I	C2'-endo	175	28	236	C1'-exo	126	42	231
			II	C2'-endo	159	29	233	C1'-exo	115	42	224
y		I	C3'-exo	192	26	262	C1'-exo	137	40	248	
		II	C2'-endo	160	28	241	C1'-exo	121	41	232	
z		I	C2'-endo	164	37	218	C1'-exo	143	45	195	
		II	C2'-endo	159	41	220	C2'-endo	150	43	202	
1NAJ dA ⁵ pda ⁶ : dTpdT		Inicial	I	C1'-exo	141	34	244	C1'-exo	136	32	246
			II	C1'-exo	107	35	238	O4'-endo	133	30	250
		x	I	C2'-endo	175	28	236	C1'-exo	126	42	231
			II	C2'-endo	159	29	233	C1'-exo	115	42	224
	y	I	C3'-exo	196	25	264	C1'-exo	138	40	252	
		II	C2'-endo	160	29	242	C1'-exo	121	41	233	
	z	I	C2'-endo	164	37	218	C1'-exo	143	45	195	
		II	C2'-endo	159	41	220	C2'-endo	150	43	202	
	1NAJ dApdA: dT ⁷ dT ⁸	Inicial	I	C1'-exo	141	34	244	C1'-exo	136	31	246
			II	O4'-endo	107	34	239	C1'-exo	133	29	251
		x	I	C2'-endo	175	28	236	C1'-exo	126	42	231
			II	C2'-endo	159	29	233	C1'-exo	115	42	224
y		I	C3'-exo	195	25	264	C1'-exo	138	40	252	
		II	C2'-endo	160	29	242	C1'-exo	121	40	233	
z		I	C2'-endo	164	37	219	C1'-exo	143	44	196	
		II	C2'-endo	159	41	220	C2'-endo	150	42	203	
1SK5 dApdA: dT ² dT ³ :		Inicial	I	C1'-exo	113	41	247	C1'-exo	136	40	243
			II	C2'-endo	165	34	248	C1'-exo	142	37	247
		x	I	O4'-endo	80	39	244	C2'-endo	162	31	252
			II	C2'-endo	159	33	235	C1'-exo	115	41	228

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO G VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS DE
DINUCLEÓSIDOS MONOFOSFATO COMPLEMENTARIOS CDDMPS CONSTRUIDOS DE
DATOS EXPERIMENTALES**

Tabla G.2 – continuación de la página anterior										
	y	I	O4'-endo	74	39	252	C2'-endo	164	31	253
		II	C2'-endo	160	32	242	C1'-exo	117	42	230
	z	I	C2'-endo	164	37	219	C1'-exo	143	44	196
		II	C2'-endo	159	41	220	C2'-endo	150	42	203
1SK5	Inicial	I	C2'-endo	150	38	250	c1'-exo	113	41	247
		II	c1'-exo	142	37	247	c1'-exo	136	33	253
dApdA: dT ³ dT ⁴	x	I	c2'-endo	174	28	236	c1'-exo	126	42	231
		II	c2'-endo	160	29	233	c1'-exo	115	42	224
	y	I	c3'-exo	195	25	264	C1'-exo	138	40	252
		II	C2'-endo	160	29	242	C1'-exo	121	40	233
1SK5	z	I	C2'-endo	164	37	223	C1'-exo	143	44	206
		II	C2'-endo	159	40	221	C2'-endo	149	42	209
dApdA: dT ⁴ dT ⁵	Inicial	I	C2'-endo	151	46	276	C2'-endo	150	38	250
		II	c1'-exo	136	33	253	c1'-exo	117	33	252
	x	I	c1'-exo	127	47	278	c1'-exo	135	41	241
		II	c2'-endo	160	31	236	c1'-exo	115	41	231
	y	I	C1'-exo	127	48	273	C1'-exo	138	40	243
		II	C2'-endo	161	31	242	C1'-exo	118	41	233
	z	I	C1'-exo	134	49	267	C2'-endo	145	43	240
		II	C2'-endo	163	35	233	C1'-exo	134	45	241
1SK5	Inicial	I	O4'-endo	150	44	274	C3'-endo	18	39	197
		II	C1'-exo	127	31	246	O4'-endo	104	36	241
dA ⁶ dA ⁷ : dTpdT	x	I	C1'-exo	135	46	279	C2'-exo	350	34	189
		II	C2'-endo	160	30	235	C1'-exo	119	40	233
	y	I	C1'-exo	132	46	273	C2'-exo	347	36	189
		II	C2'-endo	161	30	242	C1'-exo	122	41	234
	z	I	C1'-exo	139	48	271	C2'-endo	354	39	187
		II	C2'-endo	163	34	232	C1'-exo	136	45	242
1SK5	Inicial	I	C3'-endo	18	39	197	C2'-endo	172	32	243
		II	C1'-exo	137	33	247	C1'-exo	127	31	246
dA ⁷ dA ⁸ : dTpdT	x	I	C2'-exo	360	36	192	C2'-endo	165	31	224
		II	C2'-endo	159	30	232	C1'-exo	115	42	224
	y	I	O4'-exo	282	29	179	C2'-endo	173	29	254
		II	C2'-endo	160	30	241	C1'-exo	120	41	233
	z	I	C2'-exo	325	38	172	C2'-endo	165	37	189
		II	C2'-endo	158	41	221	C2'-endo	148	43	206
1SK5	Inicial	I	C2'-endo	172	32	243	C2'-endo	151	34	250
		II	C2'-endo	166	33	252	C1'-exo	137	33	247
dA ⁸ dA ⁹ : dTpdT	x	I	C2'-endo	176	28	239	C1'-exo	129	41	237
		II	C4'-exo	70	39	209	C2'-endo	150	32	235
	y	I	C3'-exo	191	26	261	C1'-exo	137	40	250
		II	O4'-endo	73	42	212	C2'-endo	154	32	238
	z	I	C2'-endo	172	33	229	C1'-exo	137	45	234

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO G VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS DE
DINUCLÉOSIDOS MONOFOSFATO COMPLEMENTARIOS CDDMPS CONSTRUIDOS DE
DATOS EXPERIMENTALES**

Tabla G.2 – continuación de la página anterior											
2DND dA ⁴ dA ⁵ : dTpdT		II	C3'-exo	191	35	205	C1'-exo	135	45	234	
		Inicial	I	C3'-exo	185	62	286	C2'-endo	169	52	249
	x	II	C1'-exo	140	52	253	O4'-endo	106	37	245	
		I	O4'-endo	80	39	244	C2'-endo	162	31	252	
	y	II	C2'-endo	159	33	235	C1'-exo	115	41	228	
		I	C1'-exo	127	48	273	C1'-exo	138	40	243	
	z	II	C2'-endo	161	31	242	C1'-exo	118	41	232	
		I	C1'-exo	134	49	268	C2'-endo	145	43	240	
		II	C2'-endo	160	34	237	C3'-endo	27	38	221	
		Inicial	I	C2'-endo	169	52	249	C3'-endo	197	55	268
2DND dA ⁵ dA ⁶ : dTpdT		II	O4'-endo	75	54	202	C1'-exo	140	52	253	
		x	I	C2'-endo	162	34	216	C1'-exo	131	43	188
	y	II	C2'-endo	156	38	216	C1'-exo	138	43	196	
		I	C3'-exo	186	31	263	C3'-exo	202	31	263	
	z	II	C2'-endo	160	30	241	C1'-exo	121	40	233	
		I	C2'-endo	164	37	223	C1'-exo	143	44	205	
		II	C2'-endo	159	40	221	C2'-endo	150	42	209	
		Inicial	I	C3'-exo	204	60	275	C2'-endo	171	47	261
	2DND	x	II	C1'-exo	127	52	238	O4'-endo	77	45	191
			I	C2'-endo	175	27	237	C1'-exo	125	43	230
dT ⁷ dT ⁸	y	II	C2'-endo	152	38	247	C2'-endo	153	40	193	
		I	C3'-exo	208	31	268	C1'-exo	138	40	256	
	z	II	C2'-endo	160	29	242	C1'-exo	121	40	233	
		I	C3'-exo	182	35	230	C1'-exo	137	46	240	
2DND	Inicial	II	C2'-endo	156	40	245	C3'-endo	7	38	191	
		I	C2'-endo	174	37	266	C3'-exo	204	60	275	
dApdA:	x	II	O4'-endo	77	45	191	C2'-endo	163	33	262	
		I	C2'-endo	176	27	239	C1'-exo	130	41	237	
dT ⁸ dT ⁹	y	II	C3'-endo	19	38	200	C2'-endo	157	32	231	
		I	C3'-exo	193	26	262	C1'-exo	138	40	250	
	z	II	C3'-endo	13	35	198	C2'-endo	160	32	234	
		I	C2'-endo	173	33	231	C1'-exo	138	45	237	
		II	C3'-endo	5	39	195	C2'-endo	162	37	227	

I primera cadena, II cadena complementaria, x campo de fuerzas AMBER ff99, y campo de fuerzas AMBER OL15, z campo de fuerzas AMBER bsc1. Puckering* empaquetamiento del azúcar. \mathbf{P} y v_{max} en [°].

Tabla G.3: Superposición de las bases apiladas y características de posición mutua de las bases y pares de bases para los cdDMPs optimizados con ff99, OL15 y bsc1.

		S	TW	R	BL	PR
1BNA	Inicial	I	3.12(1.73)	35.4	3.31	5.0 -16.4
		II	7.89(1.75)			3.5 -18.1
dA ⁵ pdA ⁶ : dTpdT	x	I	2.89(2.53)	28.4	3.42	-1.2 -8.8
		II	4.23(0.37)			-0.4 -4.1
Continúa en la siguiente página						

**CAPÍTULO G VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS DE
DINUCLEÓSIDOS MONOFOSFATO COMPLEMENTARIOS CDDMPS CONSTRUIDOS DE
DATOS EXPERIMENTALES**

Tabla G.3 – continuación de la página anterior								
1BNA dApdA: dT ⁷ dT ⁸	y	I	3.49(2.19)	32.6	3.32	8.7	-18.6	
		II	9.59(2.80)			4.1	-17.4	
	z	I	0.00(0.00)	31.5	5.72	42.3	-9.7	
		II	0.00(0.00)			-42.3	5.7	
	Inicial	I	3.88(2.44)	35.5	3.28	1.3	-17.7	
		II	5.43(0.08)			-0.8	-17.7	
	x	I	2.89(2.53)	28.4	3.42	-1.2	-8.8	
		II	4.24(0.37)			-0.4	-4.2	
	y	I	3.58(2.12)	33.8	3.34	14.8	-22.8	
		II	6.21(0.51)			7.4	-21.4	
	z	I	0.00(0.00)	31.5	5.75	42.2	-9.7	
		II	0.00(0.00)			-42.3	5.7	
Inicial	I	2.56(1.30)	38.2	3.13	-4.5	-19.9		
	II	8.99(2.02)			-3.4	-22.9		
1NAJ dA ⁵ pdA ⁶ : dTpdT	x	I	2.89(2.53)	28.4	3.42	-1.2	-8.9	
		II	4.25(0.37)			-0.4	-4.2	
	y	I	3.64(2.10)	34.5	3.39	20.3	-25.9	
		II	6.15(0.42)			10.5	-24.0	
	z	I	0.00(0.00)	31.4	5.74	42.6	-9.8	
		II	0.00(0.00)			-42.7	5.7	
	Inicial	I	2.66(1.36)	38.2	3.12	-4.8	-20.1	
		II	6.38(0.00)			-3.3	-23.1	
	x	I	2.89(2.53)	28.5	3.42	-1.2	-8.9	
		II	4.25(0.38)			-0.4	-4.3	
	y	I	3.64(2.10)	34.4	3.38	20.1	-25.8	
		II	6.16(0.42)			10.3	-23.9	
z	I	0.00(0.00)	31.7	5.66	41.1	-9.4		
	II	0.00(0.00)			-40.7	6.0		
Inicial	I	4.52(2.93)	38.3	3.23	-2.5	-20.3		
	II	4.30(0.00)			-5.2	-10.5		
1SK5 dApdA dT ² dT ³ :	x	I	1.65(0.37)	40.7	3.55	32.7	-37.0	
		II	6.63(0.86)			12.3	-20.3	
	y	I	1.99(0.61)	38.6	3.56	31.4	-36.4	
		II	6.87(0.99)			13.8	-20.7	
	z	I	0.00(0.00)	31.7	5.67	41.3	-9.4	
		II	0.00(0.00)			-40.9	5.9	
	Inicial	I	3.83(2.36)	39.5	3.33	5.6	-20.3	
		II	4.64(0.00)			-2.5	-20.3	
	x	I	2.89(2.53)	28.4	3.42	-1.2	-8.9	
		II	4.25(0.38)			-0.4	-4.2	
	y	I	3.64(2.10)	34.5	3.39	20.3	-25.9	
		II	6.15(0.42)			10.5	-24.1	
z	I	0.31(0.31)	32.2	5.11	34.9	-7.0		

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO G VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS DE
DINUCLEÓSIDOS MONOFOSFATO COMPLEMENTARIOS CDDMPS CONSTRUIDOS DE
DATOS EXPERIMENTALES**

Tabla G.3 – continuación de la página anterior							
1SK5		II	0.06(0.00)			-28.8	5.7
dApdA:	Inicial	I	2.88(1.36)	42.6	3.24	10.6	-13.1
dT ⁴ dT ⁵		II	4.90(0.03)			5.6	-20.3
	x	I	2.03(0.67)	37.9	3.53	25.1	-17.2
		II	6.98(1.03)			13.0	-24.9
	y	I	1.72(0.40)	37.6	3.47	21.4	-16.3
		II	7.41(1.41)			11.5	-22.9
	z	I	1.51(0.27)	39.2	3.55	19.8	-13.8
		II	7.28(1.31)			7.6	-26.4
	Inicial	I	3.26(1.89)	35.1	3.24	-0.9	-15.7
1SK5		II	5.54(0.21)			-7.6	-20.8
dA ⁶ dA ⁷ :	x	I	2.88(1.46)	36.8	3.45	19.2	-17.8
dTpdT		II	6.38(0.58)			8.2	-25.1
	y	I	2.17(0.79)	37.5	3.44	16.7	-16.4
		II	7.06(1.05)			6.4	-23.0
	z	I	2.43(1.07)	38.1	3.52	15.1	-14.3
		II	6.56(0.72)			3.2	-27.8
	Inicial	I	3.38(1.99)	37.6	3.05	-7.6	-20.8
1SK5		II	5.28(0.12)			-1.0	-14.3
dA ⁷ dA ⁸ :	x	I	2.01(1.79)	29.8	3.19	-7.5	-9.9
dTpdT		II	3.99(0.36)			-0.5	-0.6
	y	I	1.45(0.24)	40.3	3.14	13.5	-20.9
		II	7.24(1.21)			17.0	-18.4
	z	I	0.00(0.00)	37.2	4.72	41.3	-19.7
		II	0.04(0.00)			-40.0	4.2
	Inicial	I	0.00(0.00)	41.0	3.25	-1.0	-14.3
1SK5		II	0.00(0.00)			-2.0	-11.9
dA ⁸ dA ⁹ :	x	I	4.08(2.92)	32.6	3.03	-7.0	-11.5
dTpdT		II	4.52(0.05)			1.5	-12.0
	y	I	4.59(2.90)	35.5	3.02	9.9	-22.8
		II	5.07(0.01)			12.0	-21.8
	z	I	2.86(2.73)	30.1	3.38	1.8	-4.5
		II	2.27(0.00)			7.0	1.3
	Inicial	I	3.47(2.11)	38.2	3.68	12.9	-14.5
2DND		II	5.27(0.22)			-0.1	-16.4
dA ⁴ dA ⁵ :	x	I	1.66(0.38)	40.7	3.54	32.6	-36.9
dTpdT		II	6.63(0.86)			12.4	-20.3
	y	I	1.72(0.40)	37.6	3.47	21.4	-16.2
		II	7.42(1.42)			11.5	-22.9
	z	I	2.45(1.01)	43.1	3.23	17.3	-15.5
		II	5.56(0.16)			14.2	-13.9
	Inicial	I	0.53(0.00)	41.4	2.75	-0.1	-16.4
2DND		II	5.09(0.29)			4.2	-20.9

Continúa en la siguiente página

**CAPÍTULO G VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LOS DE
DINUCLEÓSIDOS MONOFOSFATO COMPLEMENTARIOS CDDMPS CONSTRUIDOS DE
DATOS EXPERIMENTALES**

Tabla G.3 – continuación de la página anterior							
dA ⁵ dA ⁶ :	x	I	0.00(0.00)	29.3	5.49	45.5	-12.7
dTpdT		II	0.00(0.00)			-47.2	4.0
	y	I	1.84(0.54)	39.6	3.42	13.4	-18.4
		II	6.85(0.93)			2.2	-20.6
	z	I	0.29(0.29)	32.2	5.13	35.1	-7.2
		II	0.06(0.00)			-29.3	5.8
	Inicial	I	3.38(2.18)	32.2	3.35	9.7	-17.1
2DND		II	4.59(0.01)			9.3	-19.8
dApdA:	x	I	2.79(2.61)	23.1	3.45	-0.7	-7.4
dT ⁷ dT ⁸		II	4.44(0.75)			4.7	1.8
	y	I	3.68(2.08)	34.9	3.44	24.5	-28.2
		II	6.08(0.37)			12.4	-25.2
	z	I	2.88(2.54)	27.2	3.27	-8.1	-10.4
		II	4.63(0.64)			3.7	3.6
	Inicial	I	2.70(1.22)	40.0	3.25	12.6	-23.8
2DND		II	5.91(0.29)			9.7	-17.1
dApdA:	x	I	3.28(2.35)	32.5	3.1	-3.2	-11.9
dT ⁸ dT ⁹		II	4.91(0.27)			1.2	-17.6
	y	I	3.68(2.16)	36.3	3.2	14.6	-21.3
		II	5.57(0.17)			9.8	-28.7
	z	I	2.95(2.62)	29.8	3.04	-6.7	-4.8
		II	3.57(0.08)			2.1	-6.4

I primera cadena, **II** cadena complementaria, **x** campo de fuerzas AMBER ff99, **y** campo de fuerzas AMBER OL15, **z** campo de fuerzas AMBER bsc1. **S** superposición de las bases y sus anillos [Å²], **TW** helical twist [°], **R** helical rise [Å], **BL** buckle [°], **PR** propeller [°].

Bibliografía

- [1] Blackburn, G. M.; Loakes, D. & Williams, D. M. (2006). *Nucleic Acids in Chemistry and Biology, Third edition* Cambridge, RSC Publishing.
- [2] Klug, W. S.; Cummings, M. R. (1999). *Concepts of genetics, Sixth edition*. Upper Saddle River, NJ, Prentice Hall.
- [3] Kuriyan, J.; Konforti, B. & Wemmer, D. (2013). *The Molecules of Life: Physical and Chemical Principles*. New York, Garland Science.
- [4] Lehninger, A. L.; Cox, M. M. & Nelson, D. L. (1993). *Principes de biochimie, Deuxième édition* (Trad. Kamoun, T.). Paris, Médecine-Sciences Flammarion.
- [5] Bruice, P. Y. (2015). *Fundamentos de Química Orgánica*. Madrid, Pearson.
- [6] Lewin, B. M.; Krebs, J. E.; Goldstein, E. S.; & Kilpatrick, S. T. (2014). *Lewin's Genes XI, 11th edition*. Burlington, MA, Jones & Bartlett Learning.
- [7] Watson, J. D. & Crick, F. H. (1953). *Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*. *Nature*, **171**(4356), pp.737-738.
- [8] Svozil, D.; Kalina, J.; Omelka, M. & Schneider, B. (2008). *DNA conformations and their sequence preferences*. *Nucleic Acids Research*, **36**(11), pp.3690-3706.
- [9] Diekmann, S. (1989). *Definitions and nomenclature of nucleic acid structure parameters*. *Journal of Molecular Biology*, **205**(4), pp.787-791.
- [10] Lu, X. J.; & Olson, W. K. (2003). *3DNA: a software package for the analysis, rebuilding and visualization of three-dimensional nucleic acid structures*. *Nucleic Acid Research*, **31**(17), pp.5108-5121.
- [11] Poltev, V. I.; Anisimov, V. M.; Danilov, V. I.; Garcia, D.; Deriabina, A.; González, E.; Salazar, R.; Rivas, F. & Polteva, N. (2011). *DFT study of DNA sequence dependence at the level of dinucleoside monophosphates*. *Computational and Theoretical Chemistry*, **975**(1-3), pp.69-75.
- [12] Saenger, W. (1984). *Principles of Nucleic Acid Structure*. New York, Springer, Verlag.
- [13] Kilpatrick, J. E.; Pitzer, K. S.; & Spitzer, R. (1947). *The Thermodynamics and Molecular Structure of Cyclopentane*. *Journal of the American Chemical Society*, **69**(10), pp.2483-2488.
- [14] Altona, C. & Sundaralingam, M. (1972). *Conformational Analysis of the Sugar Ring in Nucleosides and Nucleotides. A New Description Using the Concept of Pseudorotation*. *Journal of the American Chemical Society*, **94**(23), pp.8205-8212.

- [15] González, E.; Poltev, V. (2002). *La simulación computacional de procesos genéticos a nivel molecular*. Elementos, **9**(47), pp.31-35.
- [16] Poltev, V. (2015). *Molecular Mechanics: Principles, History, and Current Status*. J. Leszczynski et al.(eds.), Handbook of computational chemistry, pp.1-48.
- [17] Kukushkin, A.; Jalkanen, K. (2009). *Role of quantum chemical calculations in molecular biophysics with a historical perspective*. Theoretical Chemistry Accounts, **125**(3-6), pp.121-144.
- [18] Khutorosky, V.; Poltev, V. (1976). *Conformations of double-helical nucleic acids*. Nature, **264**, pp.483-484.
- [19] Polozov, R. V.; Poltev, V. I. & Sukhorukov, B. I. (1973). *Relation of the interactions of nucleic acid bases to the helical conformations of polynucleotides*. Studia Biophysica, **40**(13).
- [20] Poltev, V. I; Anisimov, V. M.; Danilov, V. I.; Garcia, D.; Sanchez, C.; Deriabina, A.; González, E.; Rivas, F. & Polteva, N. (2014). *The role of molecular structure of sugar-phosphate backbone and nucleic acid bases in the formation of single-stranded and double-stranded DNA structures*. Biopolymers, **101**(6), pp.640-650.
- [21] Poltev, V. I; Anisimov, V. M.; Sanchez, C.; Deriabina, A.; González, E.; Garcia, D.; Rivas, F. & Polteva, N. (2016). *Analysis of the conformational features of Watson-Crick dúplex fragments by molecular mechanics and quantum mechanics methods*. Biophysics, **61**(2), pp.217-226.
- [22] Kitzing, E. V. (1992). *Modeling DNA Structures: Molecular Mechanics and Molecular Dynamics*. Methods in enzymology, **211**, pp.449-467.
- [23] McQuarrie, D. A. (1976). *Statistical Mechanics, First edition*. Harper and Row
- [24] Gunsteren, F. V. & Berendsen, J. C. (1990). *Computer Simulation Of Molecular Dynamics: Methodology, Applications, and Perspective in Chemistry*. Angew. Chem. Int. Engl., **29**, pp.992-1023.
- [25] Israelachvili, J. N. (1991). *Intermolecular and surface forces, Second Edition*, Academic Press, London.
- [26] Atkins, P. W. (1998) *Química física, Sexta edición*, (Trad. C. M. Muller), Ediciones Omega.
- [27] Reitz, J. R., Milford, F. J. & Christy, R. W. (1996). *Fundamentos de la teoría electromagnética, Cuarta edición*, (Trad. C. G. Martínez-Ávila), Addison-Wesley Iberoamericana.
- [28] Wales, D. J. (2001) *A Microscopic Basis for the Global Appearance of Energy Landscapes*. American Association for the Advancement of Science, **293**(5537), pp.2067-2070.
- [29] Hestenes, M. R. & Stiefel, E. (1952). *Methods of Conjugate Gradients for Solving Linear Systems*. Journal of Research of the National Bureau of Standards, **49**(6), pp.409-436.
- [30] Berman, H.M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T.N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N. & Bourne, P.E. (2000). *The Protein Data Bank*. Nucleic Acids Research, **28**, pp.235-242. <http://www.rcsb.org>
- [31] Helen M. Berman; Wilma K. Olson; David L. Beveridge; John Westbrook; Anke Gelbin; Tamas Demeny; S.H. Hsieh; A. R. Srinivasan & Bohdan Schneider. (1992). *The Nucleic Acid Database: A Comprehensive Relational Database of Three-Dimensional Structures of Nucleic Acids*. Biophys. J., **63**, pp.751-759.
- [32] Groom, C.R.; Bruno, I. J., Lightfoot, M. P. & Ward, S. C. (2016). *The Cambridge Structural Database*. Acta Cryst, **B72**, pp.171-179.

-
- [33] Pearlman D. A.; Case D. A.; Caldwell, J. W.; Ross, W. S.; Cheatham III, T. E.; DeBolt, S.; Ferguson, D.; Seibel, G.; & Kollman, P. (1995). *AMBER, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to simulate the structural and energetic properties of molecules*. Computer Physics Communications, **91**, pp.1-41.
- [34] S.J., Kollman; P. A., Case D.A.; Singh, U. C., Ghio, C., Alagona, G.; Profeta, S.Jr. & Weiner, P. (1984). *A New Force Field for Molecular Mechanical Simulation of Nucleic Acids and Proteins*. J. Am. Chem. Soc., **106**(3), pp.765-784.
- [35] Ponder, J. W.; Case, D. A. (2003). *Force Fields for Protein Simulations*. Adv. Protein Chem., **66**, pp.27-85.
- [36] Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Nguyen, D.T. & Case D.A. (1986). *An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids*. Journal of Computational Chemistry, **7**(2), pp.230-252.
- [37] Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz, K. M.Jr.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W. & Kollman, P. A. (1995). *A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules*. J. Am. Chem. Soc., **117**(19), pp.5179-5197.
- [38] Cheatham III, T. E.; Case, D. A. (2013). *Twenty-five years of nucleic acid simulations*. Biopolymers, **99**(12).
- [39] Wang, J.; Cieplak, P. & Kollman, P. A. (2000). *How Well Does a Restrained Electrostatic Potential (RESP) Model Perform in Calculating Conformational Energies of Organic and Biological Molecules?*. Journal of Computational Chemistry, **21**(12), pp.1049-1074.
- [40] Galindo-Murillo, R.; Robertson, J. C.; Zgarbova, M.; Sponer, J.; Otyepka, M.; Jurecka, P. & Cheatham, T. E. (2016). *Assessing the current state of AMBER force field modifications for DNA*. J. Chem. Theory Comput., **12**(8), pp.4114-4127.
- [41] Pérez, A.; Marchán, I.; Svozil, D.; Sponer, J.; Cheatham III, T. E.; Laughton, C. A. & Orozco, M. (2007). *Refinement of the AMBER Force Field for Nucleic Acids: Improving the Description of α/γ Conformers*. Biophysical Journal, **92**(11), pp.3817-3829.
- [42] Ivani, I.; Dans, P. D.; Noy, A.; Pérez, A.; Faustino, I.; Hospital, A.; Walther, J.; Andrio, P.; Goñi, R.; Balaceanu, A.; Portella, G.; Battistini, F.; Gelpí, J. L.; González, C.; Vendruscolo, M.; Laughton, C. A.; Harris, S. A.; Case, D. A. & Orozco, M. (2016). *Parmbsc1: a refined force field for DNA simulations*. Nature Methods, **13**(1), pp.55-58.
- [43] Krepl, M., Zgarbova, M., Stadlbauer, P., Otyepka, M., Banas, P., Koca, J., Cheatham, T. III, & Sponer, J. (2012). *Reference simulations of noncanonical nucleic acids with different chi variants of the AMBER force field: Quadruplex DNA, quadruplex RNA, and Z-DNA*. J. Chem. Theory Comp., **8**(7), pp.2506-2520.
- [44] Zgarbová, M., Luque, F. J., Šponer, J., III, T. E. C., Otyepka, M., & Jurečka, P. (2013). *Toward improved description of dna backbone: Revisiting epsilon and zeta torsion force field parameters*. J. Chem. Theory Comput, **9**(5), pp.2339-2354.
- [45] Zgarbová, M., Sponer, J., Otyepka, M., Cheatham, T. III, Galindo-Murillo, R., & Jurečka, P. (2015). *Refinement of the Sugar-Phosphate Backbone Torsion Beta for AMBER Force Fields Improves the Description of Z- and B-DNA*. J. Chem. Theor. and Comp., **11**(12), pp.5723-5736.
- [46] D.A. Case, R.M. Betz, W. Botello-Smith, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, T.A. Darden, R.E. Duke, T.J. Giese, H. Gohlke, A.W. Goetz, N. Homeyer, S. Izadi, P. Janowski, J. Kaus, A. Kovalenko, T.S. Lee, S.
-

- LeGrand, P. Li, C. Lin, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, D. Mermelstein, K.M. Merz, G. Monard, H. Nguyen, H.T. Nguyen, I. Omelyan, A. Onufriev, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, C.L. Simmerling, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, R.M. Wolf, X. Wu, L. Xiao, D.M. York and P.A. Kollman. (2016). *AMBER 2016*. University of California, San Francisco.
- [47] D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham, III, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R. Luo, K.M. Merz, D.A. Pearlman, M. Crowley, R.C. Walker, W. Zhang, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, K.F. Wong, F. Paesani, X. Wu, S. Brozell, V. Tsui, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, P. Beroza, D.H. Mathews, C. Schafmeister, W.S. Ross, and P.A. Kollman. (2006). *AMBER 9*. University of California, San Francisco.
- [48] Drew, H.R.; Wing, R.M.; Takano, T.; Broka, C.; Tanaka, S.; Itakura, K.; Dickerson, R.E. (1981). *Structure of a B-DNA dodecamer: conformation and dynamics*. Proc.Natl.Acad.Sci.USA, **78**, pp.2179-2183.
- [49] Wu, Z.; Delaglio, F.; Tjandra, N.; Zhurkin, V.B.; Bax, A. (2003). *Overall structure and sugar dynamics of a DNA dodecamer from homo- and heteronuclear dipolar couplings and (31)P chemical shift anisotropy*. J.Biomol.Nmr, **26**, pp.197-315.
- [50] Coll, M.; Frederick, C.A.; Wang, A.H.; Rich, A. (1987). *A bifurcated hydrogen-bonded conformation in the d(A.T) base pairs of the DNA dodecamer d(CGCAAATTTGCG) and its complex with distamycin*. Proc.Natl.Acad.Sci.USA, **84**, pp.8385-8389.
- [51] Han, G.W.; Langan, D.; Kopka, M.L.; Dickerson, R.E. *The ultra-high resolution structure of d(CTTTTAAAAG)2: modulation of bending by T-A steps and its role in DNA recognition (PDB entry 1SK5)*. <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1SK5>.