



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
UNIDAD DE LOS CICLOS PROFESIONALES Y DE POSGRADO
COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

03081

12

lij

BASES MOLECULARES DEL EFECTO HIDROFÓBICO:

**Estudios por Monte-Carlo de las
soluciones acuosas de ácidos carboxílicos.**

T E S I S

Que para optar por el grado de
DOCTOR EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA BÁSICA

presenta

Ma^{ra} Luisa San Román Zimbrón.

México, D.F.

1997

**TESIS CON
FALSA DE ORIGIN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, en primer lugar, al Dr. Iván Ortega Blake, mi tutor, director de tesis y amigo, por aplicar lo mejor de su "original estilo didáctico" para hacer de este Doctorado una gran experiencia.

A los Doctores Eduardo Horjales, Luis Felipe Jiménez, Georges Dreyfus, Heliodoro Celis, Alberto Darzon, y Miguel Costas (a él particularmente por los datos experimentales), por revisar esta tesis y enriquecerla con sus comentarios.

Al M. en C. Gerardo Avila, Rector de la UAEM, por su apoyo decisivo durante el Doctorado.

A la UAEM por la descarga académica, al CONACyT por la beca de Doctorado y al Instituto de Física de la UNAM por permitirme usar el equipo de cómputo y sus instalaciones.

A todas las personas que quiero y que intervinieron con la ayuda precisa en el momento preciso, entre ellos:

a JuanMa, Luis Alfonso y Andrés por catalizar felizmente mi caos;

a Luis Francisco Acosta por caminar a mi lado y por lograr que esta tesis quedara escrita en castellano;

a Mami y Javier por acompañarme siempre;

a Jorge Hernández por hacer comprensibles las herramientas de cómputo;

a Mayu Costas por hacer posible una revisión imposible;

a mis compañeros Biofísicos, Humberto, Mabel, Nina, Mireya, Santiago, Berenice y Mauricio, por las asesorías indispensables, la ayuda psicológica en las catástrofes y por hacer del laboratorio un lugar agradable y cálido.

Resumen

En esta tesis se estudian las bases moleculares del efecto hidrofóbico y se propone un modelo que concuerda tanto con los resultados teóricos como experimentales. Para el estudio se utilizaron un grupo de simulaciones por Monte-Carlo de soluciones acuosas de ácido propiónico a dilución infinita a 285, 298 y 330 K. Las simulaciones incluyen una molécula de ácido propiónico y 338 moléculas de agua, ensamble NVT, muestreo de Metrópolis, condiciones periódicas a la frontera y corte esférico del potencial. Parte del trabajo consistió en obtener un potencial *ab-initio*, MCHO, polarizable y que incluya efecto de muchos cuerpos, buscando que sea transferible a los ácidos de la misma familia con diferentes longitudes de la cadena alifática.

Como resultado de la parte técnica se muestra que es necesario un número de al menos 8×10^8 configuraciones totales para obtener resultados confiables. La reproducción de los patrones microscópicos requiere del análisis por medio de elementos volumétricos del espacio muy finos, puesto que los promedios en zonas grandes ocultan los efectos locales importantes. En relación a las bases moleculares de la hidrofobicidad se ha encontrado que la interacción soluto-agua es atractiva aun en la zona próxima a la cola hidrofóbica, que se traduce en una entalpía de hidratación favorable. La interacción agua-agua es también más atractiva que en el agua en bulto. Uno de los resultados más importantes es que el comportamiento anómalo de la solubilidad parece deberse a una estructura que se induce en el agua en la proximidad de la cola del soluto; a bajas temperaturas la cabeza hidrofílica pierde la capa de hidratación que la rodea y la estructura de la red de agua se acopla a la parte hidrofóbica del soluto.

Abstract

In this work we studied the molecular basis, of the hydrophobic effect and we proposed a new model. The model is in agreement with the experimental and theoretical results, Here we used a Monte-Carlo simulation of propionic acid in aqueous solution and look into the structural and thermodynamic behavior of an amphiphile at temperatures of 285K, 298K and 330K. All Monte-Carlo simulations were done with one solute and 338 water molecules, an NVT ensemble, a polarizable *ab-initio* potential, Metropolis sampling and periodic boundary conditions. These work included the construction of a MCHO *ab-initio* interaction potential. This potential was able to be transferred for the interaction of water with other acids in the same family and different tail length.

On the technical side we show that very large statistical samples (8×10^6) are needed to obtain reliable results. That microscopic detail is needed to find patterns that are otherwise hidden by averaging.

Related to the molecular basis of hydrophobicity we found that solute-water interactions, even around the hydrophobic tail, lead to a favorable enthalpic effect, in agreement with other simulations. We also found that the tail enhances water-water interactions as compared to pure water in agreement with the experiment. An important finding, is that the anomalous solubility seems to come from an induced structure of waters neighboring the hydrophobic tail. At low temperatures the polar head loses its hydration shell the water network becomes important, it is quite able to couple to interaction with the hydrophobic part of the solute.

Contenido

Resumen.	iii
Abstract.	iv
Contenido.	v
1 Introducción.	2
1.1 Los agregados moleculares.	4
1.1.1 La transición de fases.	6
1.1.2 Región hidrofílica.	9
1.1.3 Región hidrofóbica.	9
1.2 La fase acuosa.	11
1.2.1 El efecto hidrofóbico.	12
1.3 Objetivo de la tesis.	15
1.4 Antecedentes.	17
2 Metodología.	21
2.1 Los cálculos <i>ab-initio</i>	21
2.2 Aproximaciones introducidas al Hamiltoniano.	22
2.2.1 Aproximación de Born-Hoppenheimer.	22
2.2.2 Aproximación de Hartree-Fock.	24
2.2.3 Método de los orbitales moleculares.	26
2.2.4 Los pseudopotenciales.	26
2.2.5 Solución a la ecuación de Hartree-Fock. El método SCF.	27
2.2.6 Correlación electrónica	27
2.3 Los Potenciales de interacción.	28
2.3.1 La forma funcional de los potenciales de interacción.	28
2.3.2 Determinación de los parámetros del potencial.	32

2.4	Termodinámica estadística.	33
2.4.1	Los ensambles.	33
2.4.2	El cálculo de los valores esperados.	34
2.4.3	Valor esperado de la energía interna.	35
2.5	Métodos de simulación numérica.	36
2.6	Aproximaciones introducidas por los métodos de simulación	38
2.6.1	La celda computacional.	38
2.6.2	Las condiciones a la frontera.	38
2.6.3	El corte del potencial	40
2.6.4	El muestreo del espacio de configuraciones.	41
3	El modelo de la simulación.	42
3.1	Selección del modelo de molécula anfifílica	42
3.2	Nivel de los Cálculos <i>ab-initio</i>	43
3.3	El potencial de interacción MCHO.	44
3.4	Superficie de potencial de interacción.	46
3.4.1	Obtención de la geometría mínima del ácido propiónico.	46
3.4.2	La superficie de potencial de interacción	51
3.4.3	Las no aditividades.	52
3.4.4	La transferibilidad del potencial.	54
3.5	El modelo de simulación numérica.	58
3.6	Los programas de cómputo.	59
4	Resultados.	61
4.1	Obtención de resultados y su presentación.	61
4.2	Variación de las propiedades fisicoquímicas de la solución	61
4.3	Variaciones estructurales de la solución en la vecindad del soluto.	63
4.4	Evolución de las propiedades del sistema durante la simulación.	64
4.5	Cálculo de la entalpía de solvatación.	66
4.5.1	Cálculo de la energía de interacción del agua en bulto de la solución.	71
4.5.2	Selección de la muestra estadística en el cálculo de entalpía de solvatación	75
4.6	Validación del modelo.	77

4.7	Presentación de resultados.	79
4.7.1	Dependencia de las propiedades de la solución con la distancia al soluto.	79
4.7.2	Estructura de la solución.	85
5	Conclusiones.	90
5.1	Validez de los resultados obtenidos.	90
5.2	Interpretación de los resultados.	91
5.3	Conclusiones	94
5.4	Trabajo Futuro.	96
5.4.1	Mejoras al modelo.	96
5.4.2	Nuevos cálculos.	97
	Bibliografía.	98
	Lista de figuras.	106
	Apéndice.	109

**BASES MOLECULARES DEL
EFECTO HIDROFOBICO:**

Estudios por Monte-Carlo de las
soluciones acuosas de ácidos carboxílicos.

Capítulo 1

Introducción.

La membrana celular cumple dos funciones principales: la estructural y la metabólica. La estructural es responsable de la existencia de la célula como unidad biológica, ya que al confinar los materiales permite su organización, indispensable en su funcionamiento. Se considera incluso que este confinamiento dió origen a la vida, además permite que la célula se departmentalice internamente para crear las condiciones necesarias que requieren sus funciones metabólicas, las cuales podrían llevarse a cabo sin que se aislen los materiales implicados. Su función estructural permite además generar diferencias de potencial eléctrico o de concentración de iones, que se utilizan en la transducción de energía, el transporte de materiales y su regulación.

La membrana es un agregado molecular constituido básicamente por fosfolípidos, y proteínas. Estos fosfolípidos son moléculas anfifílicas con una zona hidrofílica, polar o zwitteriónica, llamada "cabeza", y otra hidrofóbica, no polar, compuesta por dos cadenas de hidrocarburo con longitudes entre 12 y 18 carbonos, a la que se llama "cola". Los estudios realizados coinciden en que el comportamiento del sistema está gobernado por estos dos efectos antagónicos [1],[2] que le dan a la membrana el carácter anfipático al que se atribuye tanto la estructura de la fase lipídica [3], como la modificación del medio acuoso en la vecindad [4],[5].

El sistema anfífilo-agua se ha venido estudiando desde diferentes enfoques, no sólo por su ingerencia en los sistemas biológicos sino además porque presenta una serie de comportamientos que se consideran anómalos, puesto que sólo ocurren en estos sistemas acuosos y que sólo del interés de diferentes disciplinas; entre ellos se pueden citar:

- El cambio en la tensión superficial del agua al mezclarla con un anfífilo [6].
- El aumento de volumen parcial en la solución [7], [8].
- El aumento de la viscosidad con la concentración y con el número de carbonos en la cola del soluto [9].
- La dependencia no monotónica de la solubilidad del anfífilo en agua, con respecto a la temperatura [10].
- La dependencia de la solubilidad y la CMC (Concentración Micelar Crítica) con el tamaño de las cadenas de las colas, sus sustituyentes y la posición de éstos en las cadenas [11].
- El comportamiento de las propiedades termodinámicas de transferencia del anfífilo al agua que, como ocurre en el caso de las sustancias no polares, se caracteriza por una disminución de entropía y un cambio grande y positivo de capacidad calorífica [12].
- La diversidad de fases, como son soluciones micelares, suspensiones de películas, vesículas de bicapa y cristales líquidos con simetrías cúbicas o tetragonales [13] que se originan debido a la formación de diferentes tipos de estructuras moleculares.
- La dependencia de las transiciones de fase, o sea el cambio en la geometría de los agregados al cambiar las condiciones a las que está sometido el sistema, con la composición de lípido en la mezcla [14], y el tamaño y la forma de los agregados [15].
- Las modificaciones estructurales al incluir a la solución moléculas de otros lípidos, como por ejemplo el colesterol [16].
- La diferencia que presentan las propiedades de las moléculas anfífilicas entre el líquido de la interfase y el líquido "en bulto" [17].

De lo anterior se puede afirmar que el comportamiento del sistema involucra tanto las características debidas a la estructura macroscópica del sistema como la tensión superficial, y así mismo características microscópicas como son las contribuciones repulsivas y atractivas debidas a la hidratación, las interacciones hidrofóbicas, y los puentes de hidrógeno entre agregados [18],[19].

El estudio termodinámico del sistema anfifilo-agua es obligado si se quiere llegar a un conocimiento de sus características microscópicas, si bien no existe consenso sobre cuáles son las contribuciones a considerar; en la mayoría de los estudios se aceptan las que se enumeran a continuación [20]:

1. La tensión interfacial.
2. Las contribuciones electrostáticas de los grupos cabeza de los anfifilos.
3. Un término de entropía que a su vez cuenta con tres contribuciones:
 - (a) el mezclado de los componentes en los agregados y en la solución,
 - (b) el mezclado de los agregados mismos, y
 - (c) el orden de las cadenas del interior de la membrana.
4. Las restricciones del empacamiento molecular.
5. Las contribuciones debidas a fuerzas del tipo de Marcelja [21], que dependen de la hidratación de los agregados y el contenido de agua en el sistema.

La complejidad y el número de contribuciones hace difícil determinar el impacto de cada una de ellas sobre el equilibrio termodinámico del sistema, aun si su influencia se da en forma aditiva o cooperativa. Con el fin de tener un mejor entendimiento del sistema, para identificar las variables significativas en su comportamiento, a continuación se presentan algunas de las propiedades más relevantes, y en particular aquellas que afectan la forma de los agregados y las condiciones del medio acuoso que los circunda.

1.1 Los agregados moleculares.

Se ha planteado que la topología de los agregados depende del balance entre la tensión superficial, la atracción entre las cabezas y la presión en la región de las colas. En la figura 1.1 se hace una representación esquemática de estos factores. El estudio puede abordarse analizando el trabajo de Mitchell y Ninham [22]; en él se propone un método para predecir la forma de los agregados con base en el valor del parámetro $k = v/(a \cdot l)$. Este parámetro depende de las dimensiones de la molécula de anfifilo y está definido como el cociente del volumen de la cadena de hidrocarburo (v), entre el producto

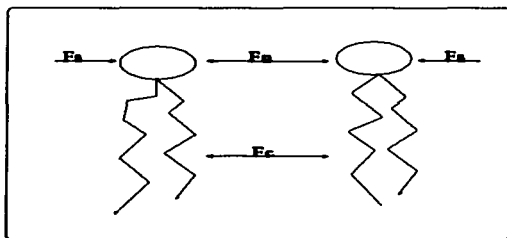


Figura 1.1: Representación de los factores que intervienen en la formación de los agregados en el sistema anfífilo-agua. F_c : Presión lateral entre colas; F_n : interacción lateral entre cabezas; F_s : Tensión superficial.

de la longitud de la cadena completamente extendida (l), por al área de la cabeza (α)

La relación entre el valor de k y la forma del agregado que predice el método se ilustra en la figura 1.2.

El método ha probado ser efectivo al predecir la forma del agregado que resulta incluso para mezclas de anfifilos, donde se define una k efectiva con las características de las moléculas de la mezcla. De aquí es posible concluir que los factores que determinan la forma del agregado son en última instancia las características geométricas de la molécula anfifílica. La efectividad de este método de predicción es innegable, sin embargo no deja de sorprender que una teoría tan simple pueda reproducir un sistema tan complejo. Esto sugiere que el estudio del sistema podría llevarse a cabo en forma eficiente por medio de modelos simples que describan en forma correcta su topología.

El estudio del polimorfismo de los lípidos permite analizar la dependencia de la estabilidad del sistema frente a diversos factores y de esta manera determinar cuáles son significativos en la definición del sistema. En particular los trabajos sobre las fases lamelar L_a (membrana o bicapa lipídica) y hexagonal invertida H_{II} [23],[24]. Esta última tiene también especial interés

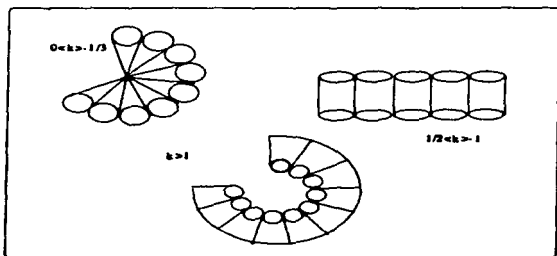


Figura 1.2: Empacamiento de las moléculas anfífilicas en agregados.

ya que se ha propuesto que aparece en los procesos de fusión y desestabilización de las membranas *in vivo*.

1.1.1 La transición de fases.

Existe un buen número de estudios en los que se obtienen los diagramas de fases para diferentes fosfolípidos [25]–[27]; con base en ellos se puede afirmar que para fosfolípidos con dos colas, que son los principales constituyentes de la membrana celular, el aumentar la temperatura en el sistema tiene el mismo efecto que disminuir el contenido de agua en la interfase.

En cuanto a la presión, existe evidencia experimental de que ésta repercute de manera importante en el transporte activo, y en la transmisión sináptica; a pesar de ello el trabajo sobre transición de fases en sistemas sometidos a presión es escaso. Esto puede deberse a que los trabajos realizados muestran que la transición de fase es muy poco sensible a los cambios de presión, tan es así que la temperatura crítica de la transición de la fase lamelar a la hexagonal invertida en fosfatidiletanolamina aumenta en forma lineal a un ritmo de $0.05\text{ }^{\circ}\text{C}$ por atmósfera, inclusive a presiones mayores a las 320 atm . [28].

La presencia de otros componentes en el sistema altera el equilibrio de

fases y su efecto depende del componente de la interfase dentro del cual se alojan en mayor proporción. La presencia de componentes solubles en agua tiene dos efectos: actúa directamente sobre la región de las cabezas y altera también el equilibrio de fases al modificar las propiedades del agua y su estructura. Existen resultados experimentales que indican que los desestructurantes del agua como la urea favorecen la estabilidad de las fases lamelares, mientras que los estructurantes las desestabilizan, aunque este efecto se ve modificado significativamente por la naturaleza química de la cabeza del anfífilo [29],[30].

Los solutos iónicos pueden apantallar la carga entre cabezas o ligarse a ellas modificando el efecto electrostático. Los solutos que se ligan a la interfase reducen la tensión superficial y en consecuencia estabilizan la lamela. Los iones monovalentes frente a fosfolípidos cargados producen la deshidratación en la membrana y promueven la transición a la fase invertida. Se ha encontrado que en general una baja hidratación de las cabezas desestabiliza la fase lamelar [42]. El efecto de iones divalentes no está suficientemente estudiado, los resultados experimentales parecen sugerir que la respuesta de las membranas a Ca^{2+} y a Mg^{2+} es totalmente diferente y que aun frente al mismo catión, fosfolípidos diferentes presentan comportamientos diferentes [31]-[33].

Un factor determinante es el valor del pH en el sistema, el aumento de pH estabiliza la lamela y reduce la temperatura de fusión de las cadenas [29],[30], al disminuirlo se incrementa la presencia de cargas positivas netas que favorecen la protonación de los grupos fosfato. La combinación de los efectos electrostáticos resultantes y el debilitamiento de los puentes de hidrógeno, se traduce en una reducción de la hidratación alrededor de las cabezas, lo que favorece la transición a fases invertidas.

Los componentes no polares se alojan en la zona de las colas y modifican la presión interna debida a las cadenas de hidrocarburo. En general, incorporar alcanos de C6 a C20 desestabiliza a la membrana. A diferencia de lo que se creía anteriormente, la adición de alcanos no es enteramente similar a aumentar la longitud de la cadena del fosfolípido. La discrepancia radica en que las cadenas de las colas están ancladas a la cabeza y el

factor de movilidad no es igual para todos los carbonos, siendo menor para los alcanos. Esto se traduce en un mayor grado de desestabilización de la membrana como consecuencia de agregar un alcano, comparado con el crecimiento de la cola en el mismo número de carbonos [34]. Se ha encontrado que este efecto disminuye al aumentar la longitud de la cadena para un número constante de carbonos adicionales [35],[36].

Los solutos anfifílicos de cadena larga tienen el mismo efecto que los alcanos, incluso los de cadena insaturada se usan como agentes fusogénicos [37]; en cambio los de cadena corta, por ejemplo metanol o propanol, estabilizan la fase lamelar [38]. Un soluto anfifílico que tiene especial interés es el colesterol: está involucrado tanto en la estabilidad de la membrana, como en el transporte de sustancias a través de ella. El colesterol está formado por un grupo polar muy pequeño y un grupo hidrofóbico muy grande. El grupo hidrofílico se liga a las cabezas de los fosfolípidos con mucha facilidad y reduce la hidratación en esta zona desestabilizando a la membrana. Este efecto es consistente con lo expuesto anteriormente para la geometría de las moléculas, ya que el colesterol tiene una cabeza muy pequeña, y una cola muy grande e hidrofóbica. A pesar de esto, los estudios han demostrado que el grado de estabilidad de la fase lamelar no es monotonía, con respecto a la variación de concentración del colesterol, ya que a concentraciones por abajo de el 0.4 se obtiene una estabilización progresiva de la fase lamelar. El mismo comportamiento no monotonía se presenta en otras propiedades como el espesor de la lamela y también la fluidez en la bicapa lipídica. A pesar de que se han hecho muchos estudios sobre este efecto en el sistema, hasta la fecha no se ha podido dar una explicación contundente sobre su comportamiento [39],[40].

En general, los cambios de fase se explican como efectos de los diferentes factores que intervienen sobre la topología de las moléculas anfifílicas, ya sea en el área de la cabeza o de la cola. Es evidente que tanto su forma como cualquier factor que pueda modificarla es relevante en el estudio del sistema. Se ha propuesto en varios estudios que los efectos de las partes hidrofóbica e hidrofílica son independientes y que el resultado global es la suma de ambos.

Con base en la independencia de estos efectos a continuación se discute

en forma particular el comportamiento de los grupos que integran a la molécula.

1.1.2 Región hidrofílica.

La región hidrofílica en los anfífilos es la cabeza, y puesto que la cabeza de los fosfolípidos tiene grupos polares y no polares, se considera que la propiedad más importante para determinar su efecto en el sistema es la hidrofílicidad efectiva [41]; esta propiedad es el resultado neto de ambos efectos y queda determinada por la interacción entre las cabezas y el agua [42].

La hidrofílicidad se ve afectada sensiblemente por varios factores. Por ejemplo, si existen interacciones atractivas cabeza-cabeza, como son los puentes de hidrógeno, se reduce la hidrofílicidad de la molécula. Otro factor que modifica la hidrofílicidad es la presencia de solutos en el medio que modifican, ya sea la hidratación de las cabezas, o los puentes de hidrógeno existentes entre las cabezas y el agua. Se ha encontrado que en general una baja hidratación de las cabezas desestabiliza la fase lamelar y que se requiere una cantidad mínima de agua para que la membrana sea estable.

Con el fin de analizar el comportamiento de los agregados al variar la hidrofílicidad de las cabezas se han hecho estudios experimentales haciendo metilaciones paulatinas de fosfatidiletanolamina. Los resultados más interesantes muestran que al aumentar la hidrofobicidad en la cabeza, aumenta la estabilidad de la fase lamelar [24], es así que las membranas de fosfatidicolina son las más estables. Este resultado parece ser contradictorio con el párrafo anterior, pero hay que tener en cuenta que al aumentar los grupos hidrofóbicos aumenta también el tamaño de las cabezas, lo que estabiliza la fase lamelar.

1.1.3 Región hidrofóbica.

La relevancia de la parte hidrofóbica en la membrana es indiscutible, no sólo porque es la responsable de la formación de los agregados y su estabilidad, sino porque además se ha concluido que el efecto de la cola es dominante en el sistema; esta afirmación se sustenta en la evidencia experimental de que

las moléculas anfífilas presentan un comportamiento termodinámico similar a las sustancias hidrofóbicas, independientemente del grupo químico que integre la cabeza [43].

Una vez formada la membrana, su estabilidad queda determinada por la fluidez de la fase hidrofóbica que depende del empaquetamiento de las cadenas de hidrocarburo y su isomerismo rotacional. La fluidez mide la movilidad de los carbonos de la cadena y se caracteriza por medio del perfil del parámetro de orden [44], el cual es función de la orientación angular de los segmentos que conforman la cadena respecto a la superficie de la membrana. La movilidad de los carbonos en las colas es diferente de acuerdo a su posición y ésto se ve reflejado en el parámetro de orden. Los carbonos próximos a la cabeza tienen un alto grado de cooperatividad y su parámetro de orden es cercano a una constante; a diferencia de ellos los carbonos alejados presentan movimientos independientes. Un dato importante que se ha obtenido de este tipo de análisis es que las dos cadenas que forman la cola de los fosfolípidos no tienen parámetros de orden equivalentes, o sea que la movilidad de carbonos en la misma posición difiere dependiendo de la cola de que se trate. Se ha observado que el aumento de temperatura, como era de esperarse, causa mayor independencia en los carbonos cercanos a la cabeza y en general, mayor movilidad de los segmentos [44].

El aumento de longitud de las cadenas, su ramificación, la inclusión de solutos o cualquier otro factor que tienda a aumentar la presión lateral dentro del hidrocarburo o el esfuerzo de empaquetamiento de las cadenas, desestabiliza a la bicapa. Por el contrario el incluir insaturaciones tiene el mismo efecto que disminuir la longitud. Esto se debe a que las insaturaciones impiden la rotación de los carbonos alrededor de la doble ligadura y producen además en esa zona un cambio de geometría en la cadena, que adopta una forma de gancho, estéricamente incompatible a las cadenas vecinas, con lo que se produce un aumento en la rigidez de la fase lipídica y en consecuencia el orden local en su vecindad [45].

Del análisis anterior es claro que uno de los factores determinantes del sistema, es la forma geométrica de la molécula que constituye el agregado lamelar y dado que la agregación de estas moléculas sólo se da en presencia

de agua, [4],[46] es indispensable considerar también las particularidades de la fase acuosa.

1.2 La fase acuosa.

El agua juega un papel principal en la definición de las propiedades de la solución de moléculas anfílicas, tan es así que su comportamiento anómalo sólo se presenta en soluciones acuosas [4]. El hecho no es de sorprender, ya que incluso el valor de las propiedades físicas del agua, como la densidad, el punto de ebullición, el calor específico y el calor de vaporización no corresponden a los valores esperados para un hidruro del oxígeno, dada su posición en la tabla periódica.

La molécula de agua presenta una muy alta polaridad que reside en la existencia del dipolo permanente generado por la diferencia de electronegatividades entre los átomos de oxígeno e hidrógeno que la forman. Este fuerte carácter dipolar da origen, en el hielo, a una red tetrahedral de puentes de hidrógeno, en la cual, cada molécula de agua está conectada a otras cuatro moléculas vecinas. Esta estructura típica de la red se mantiene en gran medida en el líquido y a ella se atribuye el valor de sus propiedades físicas y la mayoría de los comportamientos propios de las soluciones acuosas. Se ha afirmado también que la presencia de puentes de hidrógeno en el agua es responsable de la agregación de las moléculas no polares y en consecuencia del efecto hidrofóbico. Este hecho se ha comprobado, ya que al estudiar las mezclas de anfífilos y solventes apróticos, como la metil-sidona, en los que obviamente no existen puentes de hidrógeno, las moléculas no forman agregados [46].

Es posible encontrar en la literatura un gran número de trabajos tanto experimentales como teóricos en los que se afirma que las propiedades del agua se modifican por la presencia de solutos no polares [47]-[52]. Se propone también que los valores de las propiedades del agua en la segunda y tercera capas de hidratación son diferentes a las del agua en bulto, y que propiedades como la densidad [53], el momento dipolar [54], la energía de interacción [55], y la movilidad [56], entre otras, fluctúan en zonas alrededor de las superficies no polares alternando valores bajos y altos de las

propiedades.

Aunque en casi todos los trabajos se acepta que el agua cercana a las sustancias no polares es diferente al agua en bulto, hay discrepancias; mientras algunos autores afirman que estos efectos se amortiguan a cortas distancias (alrededor de los 10 Å) [57]-[60], y dan como justificación la elasticidad de los puentes en la red de agua que permiten que ésta recupere rápidamente su estructura original, otros reportan que el efecto prevalece aun a distancias cercanas a los 100 Å [57]. Aclarar esto resulta importante desde el punto de vista biológico, porque determina las condiciones reales del agua intracelular.

1.2.1 El efecto hidrofóbico.

El término "efecto hidrofóbico" se ha generalizado enormemente y se aplica como una explicación ad-hoc a una gran variedad de fenómenos, como los que se han descrito en las secciones anteriores, en los que interviene el sistema formado por sustancias no polares, como los hidrocarburos y sus derivados, y el agua. El término se debe a que ocurre una segregación de las moléculas no polares en contacto con el agua. Esto se explicó como una baja afinidad de las moléculas no polares por el agua y en consecuencia una transferencia desfavorable de los hidrocarburos al agua.

El interés biológico sobre este efecto radica en que da origen a la membrana celular y permite explicar la estructura terciaria de las proteínas, como la segregación de las partes hidrofóbicas de las moléculas fuera del contacto del agua, sujetas a diversas constricciones debidas al empaquetamiento geométrico [61]-[63]. Buttler [64], en 1937, fue el primero en observar que la transferencia de un compuesto no polar de un medio orgánico (l) al agua (w), se caracteriza por un cambio de capacidad calorífica $\Delta C_p(l-w)$ grande y positivo; hasta la fecha se acepta que es este comportamiento el que denota principalmente al proceso.

Posteriormente, en 1953, Kauzmann [65] experimentó con hidrocarburos, cerca de la temperatura ambiente y observó que el valor de la entalpía era negativo y no positivo, como se esperaba para un proceso energéticamente

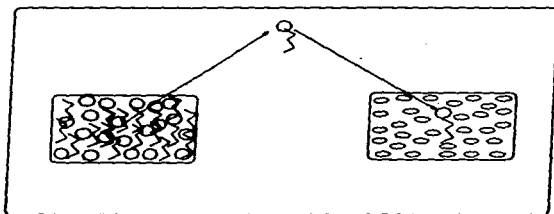


Figura 1.3: Proceso de transferencia de un anfífilo al agua.

desfavorable. A partir de esa fecha han proliferado los trabajos en el tema sin que se tenga un modelo contundente para explicar el fenómeno. Esto se debe fundamentalmente a que no es posible medir directamente la contribución hidrofóbica a la energía libre de transferencia y hay que proponer un modelo teórico que permita separar sus contribuciones.

Uno de los modelos más difundidos considera que la transferencia de un soluto no polar al agua se puede describir en términos de la extracción del soluto del seno del líquido hidrofóbico a la fase gaseosa, y posteriormente su introducción en el agua en fase líquida (fig 1.3). El modelo propuesto para el estudio termodinámico del proceso de solución se hace en función de dos contribuciones: la formación de la cavidad necesaria para acomodar la molécula del soluto en el interior del agua, y el reacondicionamiento de las moléculas de agua alrededor del soluto, una vez que éste ha ocupado su lugar dentro de la solución.

La energía libre de transferencia está dada por la expresión:

$$\Delta G_{(l-w)} = \Delta H_{(l-w)} - T\Delta S_{(l-w)} = -RT \ln X$$

donde X es la fracción mol del soluto en la solución. La entalpía del proceso ($\Delta H_{(l-w)}$) es siempre favorable a diferencia de la energía libre ($\Delta G_{(l-w)}$) que

es positiva. El término entrópico ($T\Delta S_{(l-w)}$) resultante, es grande y negativo por lo tanto desfavorece el proceso, de ésto se ha concluido que la hidratación está gobernada por la entropía [66].

La disminución de la entropía en el proceso se ha explicado como un aumento en la estructura del agua, incluso se ha considerado que hay formación de "icebergs" debidos a la presencia del soluto [67]. A pesar de que esta interpretación es la más difundida, presenta inconsistencias que se hacen evidentes al analizarse el efecto de la solubilidad con la temperatura. A diferencia de lo que ocurre con los solutos polares, en los que la solubilidad aumenta en forma monotónica con la temperatura las sustancias anfifílicas, al igual que las sustancias no polares [68], presentan un mínimo cerca de la temperatura ambiente. Dado que el efecto hidrofóbico se manifiesta en un intervalo amplio de temperaturas, resulta difícil explicarlo mediante las mismas consideraciones a ambos lados del mínimo, en que la estructura del agua no puede jugar el mismo papel, y a temperaturas altas (113° C) en que el efecto de la estructura del agua evidentemente no puede ser significativo. Se ha propuesto entonces que los roles de entalpía y entropía se invierten cuando la temperatura aumenta y que el efecto hidrofóbico cambia, de estar gobernado por la entropía a temperatura ambiente a ser gobernado por la entalpía a temperaturas de 113° C [68]. Esta propuesta tampoco da una explicación congruente a todos los procesos en los que el efecto hidrofóbico se ve involucrado, en particular a la desnaturalización de proteínas que ocurre tanto a altas como a bajas temperaturas.

El llegar a una conclusión sobre este tema no es simple, ya que se encuentran muy pocos experimentos en la literatura que midan la solvatación de sustancias no polares [69], [70], y son más escasos aún los que determinan su dependencia con la temperatura, a pesar de que el trabajo experimental se reduce a la determinación del calor de solución, y a la partición de líquidos y de solubilidad, cuyas técnicas son de uso común desde hace tiempo. Una buena parte de la complejidad asociada al estudio reside en la poca solubilidad que presentan los solutos hidrofóbicos en el agua, que aunado a la dificultad en la obtención de las medidas experimentales provoca que las incertidumbres reportadas en los trabajos sean considerables [71]-[74]. En soluciones donde la solubilidad es apreciable a causa de la inclusión de

grupos hidrofílicos en solutos no polares, la evaluación teórica de la información experimental es complicada por la existencia de efectos debidos a la parte polar que compiten con el efecto hidrofóbico. Los modelos que se han propuesto con este fin contienen suposiciones que originan diferencias substanciales en los valores de ΔH_{AF} , que se obtienen del cálculo y que conducen a conclusiones discrepantes [75]-[88].

El efecto hidrofóbico se ha explicado por medio de las modificaciones que sufre el estado microscópico del sistema originadas por la presencia del soluto. Se proponen por ejemplo cambios en la estructura del agua de la solución, como son, la formación de icebergs, clusters o clatratos [82],[84]; cambios en la red de puentes de hidrógeno, su número y su energía [86] dentro de la capa de hidratación [88]; cambios en las propiedades termodinámicas [74], en la energía de interacción del agua en la solución [82] y, recientemente, a la existencia de moléculas de agua en dos estados: relajadas y no relajadas [81]. Como vemos, a pesar de la importancia del fenómeno y su riqueza no se ha logrado avanzar a un entendimiento claro de sus bases moleculares. Resulta evidente que este entendimiento es una condición indispensable para comprender el papel que juega el llamado "efecto hidrofóbico" en las soluciones acuosas de anfífilos.

1.3 Objetivo de la tesis.

El objetivo de esta tesis es contribuir al estudio de los fenómenos que ocurren en las proximidades de la membrana celular, y que determinan su estabilidad y el transporte de sustancias a través de ella. Con base en el análisis de las secciones anteriores, es posible afirmar que a pesar del número y la complejidad de los factores que intervienen en la definición termodinámica de la membrana y su entorno, la mayoría de ellos están relacionados con factores estructurales y fisicoquímicos en los cuales la interacción entre la molécula anfifílica y el agua juega un papel preponderante. Desde luego, hay que tener presente que en el caso de las membranas biológicas, las interacciones anfífilo-anfífilo son de primordial importancia, tanto en el tipo de agregado que se obtiene, como en las transiciones de fase que se presentan al modificarse las condiciones a las que se somete el sistema.

En cuanto a las variables termodinámicas, destaca la temperatura como determinante en la estabilidad del sistema, debido a su influencia tanto sobre la transición de fases, como sobre el proceso de transferencia del anfífilo al agua. Es importante subrayar que existe gran interés en dilucidar las causas del efecto anómalo en la dependencia de la solubilidad de solutos no polares con la temperatura.

Debido a la complejidad del sistema, en este estudio se propone estudiar el modelo más sencillo que nos permita, primero entender la hidratación de un anfífilo a nivel molecular, para poder iniciar la construcción de una imagen que explique el efecto hidrofóbico. En este sentido el enfoque más simple es ignorar las interacciones entre los agregados, e incluso entre las moléculas de anfífilo. O sea, proponer como primera aproximación, una solución infinitamente diluida de moléculas anfífilicas en agua que permita el estudio del efecto hidrofóbico al mayor nivel molecular posible. A partir de este análisis, se podrá avanzar en el entendimiento del sistema para construir una imagen que explique el proceso de hidratación de las moléculas anfífilicas. Con base en lo anterior, para cumplir el objetivo planteado se analiza:

- (a) La viabilidad de obtener un modelo de interacción anfífilo agua a partir de propiedades cuánticas de pequeños anfífilos y agua, que permita reproducir y estudiar los fenómenos observados experimentalmente en las soluciones acuosas de anfífilos.
- (b) La viabilidad de obtener un modelo de potencial de interacción transferible que nos permita modelar fácilmente sistemas con mayor número de carbonos en la parte hidrofóbica, para entender el efecto que tiene sobre el sistema el aumento de la contribución hidrofóbica y, a largo plazo, llegar a modelar una molécula de fosfolípido de membrana.
- (c) La viabilidad en la generación y aplicación de un potencial de interacción que permita incluir vibraciones de la molécula de soluto, ya que se ha propuesto que la flexibilidad del soluto resulta indispensable en la representación del sistema, si se quiere reproducir adecuadamente la estructura real de la solución.
- (d) El efecto de la variación de la temperatura sobre las propiedades

de la solución, concretamente la densidad, y las propiedades termodinámicas y estructurales, explorando el rango de 285 a 330 K en que se presenta el efecto anómalo de solubilidad.

- (e) El comportamiento de la solución debido a la naturaleza anfipática de la molécula, con el fin de estudiar las condiciones que origina la hidrofobicidad. Para ello se evalúan en forma independiente las propiedades de la solución en las zonas alrededor de la cabeza hidrofílica y la cola hidrofóbica.

Para poder alcanzar los objetivos se impelenta un grupo de simulaciones por el método de Monte-Carlo, de una solución acuosa infinitamente diluida de ácido propiónico, como modelo de soluto-anfifílico. La selección del soluto se hizo tomando en cuenta que el estudio requiere una molécula pequeña que resulte barata, desde el punto de vista computacional, y que además contenga los mismos grupos químicos que las colas de los anfifilos de la membrana celular, para facilitar así la transferibilidad del potencial a estas moléculas. El ácido propiónico cumple adecuadamente con estos requisitos.

1.4 Antecedentes.

Aunque ciertamente los estudios experimentales sobre soluciones acuosas de ácidos carboxílicos no son muy numerosos, se pueden encontrar en la literatura estudios conductiométricos [89],[90], de espectroscopía Ramann [91], viscosimetría [92], densimetría [92],[93], y calorimetría, del comportamiento de estas soluciones. En ellos, se analiza principalmente el efecto de la longitud de la cadena [94],[95] la temperatura [96],[97], y la concentración [89], sobre la dimerización [98], la viscosidad [92], las propiedades termodinámicas de la solución [43], [99], [100], y las constantes de disociación y de protonación de las moléculas de ácidos en la solución.

Por medio de viscosimetría se ha podido analizar el efecto que las partes hidrofóbica e hidrofílica tienen sobre la estructura de la solución. Esto se consigue variando el número de carbonos en la cola del derivado, manteniendo la estructura química de la parte hidrofílica y determinando el cambio de viscosidad que presentan los diferentes compuestos. Con base

en los resultados se reporta que a mayor longitud de la cadena se promueve mayor estructura de la solución [92].

Existe también evidencia de que la dimerización es altamente dependiente de la longitud de la cadena [101]. En cuanto a la variación de las propiedades termodinámicas con la longitud de la cadena, la energía libre ΔG aumenta linealmente; en cambio el calor de solución no muestra un comportamiento monótono: entre C3 y C4 presenta un mínimo, entre C4 y C7 la relación es lineal y a longitudes largas de la cadena, superiores a los 16 carbonos, la relación se hace constante [96],[101].

Los estudios calorimétricos [97],[101], han mostrado que en forma similar a lo que sucede en sustancias no polares, el ΔC_p de transferencia del ácido al agua es muy grande y la solubilidad presenta un mínimo con la temperatura. En cuanto a la dependencia del calor de solución a dilución infinita, en la mayoría de los casos sólo se encuentran en la bibliografía datos a temperaturas cercanas a 298 K. Este es el caso del ácido propiónico, del cual Koniczek y Wadso [43] obtienen la entalpía de solvatación a dilución infinita por extrapolación lineal de cuatro datos obtenidos en el rango de concentraciones entre 0.01 y 0.1 M.

Para ácidos de cadena más larga se tiene mayor información. Nishino et al. [96], [97] exploran el comportamiento de derivados de alcanos con sustituyentes polares, amino, alcohol y ácido entre 298 y 360 K. Reportan que al igual que los alcanos estos compuestos presentan un mínimo de solubilidad con la temperatura que es característico del soluto. Dado que las curvas de solubilidad son semejantes a pesar de la diferencia de grupos polares, concluyen que el grupo alquilico es el responsable del comportamiento anómalo del sistema. Afirman además que en los diagramas de fase de sistemas binarios agua-derivado alquilico, la línea correspondiente a la fase acuosa presenta un mínimo con la temperatura, mientras que la correspondiente al derivado alquilico es monótona. De ahí concluyen que el mínimo de solubilidad se debe a cambios moleculares en la fase acuosa, y proponen un modelo para evaluar el calor de solución a dilución infinita a partir del diagrama de fases y los coeficientes de actividad de la fase orgánica. De esta forma obtienen las curvas de entalpía de solvatación a dilución infinita

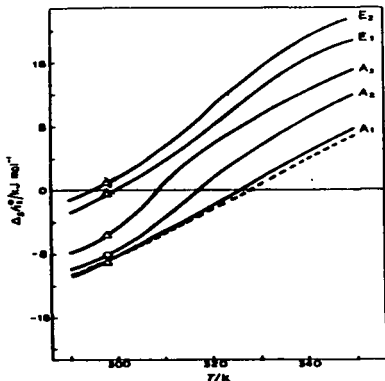


Fig. 3. Heat of solution at an infinite dilution vs. temperature for 1-alkanols and alkanolic acids. A₁: 1-butanol, A₂: 1-pentanol, A₃: 1-hexanol, E₁: pentanoic acid, E₂: hexanoic acid. O and Δ are directly measured by calorimetry (O: obtained here, Δ: from the literature.) Dotted line is obtained by substituting γ^{∞} of 1-butanol¹⁰ into Eq. 4.

Figura 1.4: Dependencia de la entalpía de solvatación a dilución infinita con la temperatura, de derivados alquílicos con sustituyentes polares. (La gráfica fue tomada de la referencia).

de varios derivados alquílicos entre los que se encuentran los ácidos pentanoico y hexanoico. La gráfica reportada en esa referencia se incluye en la figura 1.4; muestra que la entalpía de solvatación aumenta en el intervalo de 298 a 350 K y que presenta una temperatura de transición de la región exotérmica a la endotérmica, que ocurre a una temperatura muy cercana a aquella en se presentan el mínimo de solubilidad y el máximo de capacidad calorífica molar de la solución.

A lo largo del tiempo se han reportado resultados teóricos y simulaciones moleculares tanto por el método de Monte-Carlo, como por Dinámica Molecular sobre sistemas formados por sustancias no polares y sus derivados con agua [58],[59],[102]-[120]. En ellos se han utilizado modelos con diferentes grados de aproximación; existen tanto simulaciones que modelan la

interacción molecular con potenciales de esferas rígidas [107], como trabajos con potenciales sofisticados que permiten la flexibilidad de la molécula del soluto [108]. En la mayoría de los trabajos de simulación se ha empleado el potencial SPC [109] para la interacción agua-agua, aunque también pueden encontrarse trabajos con potenciales MCY (Matsuoka, Clementi, Yoshimine), ST2 (Stillinger), y MCHO (Mobile Charges in Harmonic Oscillators) [110]-[121]. Por otra parte se han estudiado gran variedad de solutos, desde gases nobles [113]-[115] e hidrocarburos y sus derivados [116]-[120] hasta proteínas [58], [59].

El principal objetivo que se persigue en estas simulaciones se centra en el análisis estructural, con el fin de corroborar la existencia de icebergs en el sistema. En este aspecto los autores han llegado a conclusiones muy diferentes: mientras algunos afirman que no hay evidencia de que la estructura del agua cambie [112], otros encuentran que se forman clatratos [56], anillos y estructuras bidimensionales [104]. Indudablemente se ha llegado a resultados importantes en los que sí existe mayor acuerdo, entre ellos destacan los siguientes:

- No existe interacción repulsiva entre el agua y el soluto.
- Los cambios termodinámicos se deben a cambios en la primera y segunda capas de hidratación.
- El agua en la vecindad del soluto presenta características diferentes a las del agua en bulk.
- Las propiedades termodinámicas de la solución son dependientes del tamaño del soluto y de su conformación.
- La densidad y la energía de interacción presentan fluctuaciones que disminuyen al alejarse del soluto.

A pesar de que son muchos los trabajos publicados sobre simulaciones de sistemas de sustancias hidrofóbicas y agua, la hidratación de anfífilos, y en particular la de ácidos carboxílicos como modelo de ellos ha sido poco explorada.

Capítulo 2

Metodología.

De acuerdo a la mecánica estadística la descripción completa del sistema formado por la solución acuosa de un anfifilo se puede obtener calculando los valores esperados de su energía, i.e., la energía de los átomos y moléculas que constituyen el sistema y sus fluctuaciones en el tiempo. Es evidente que en la práctica ésto no se puede hacer, entonces como una alternativa de solución se recurre a una serie de métodos aproximados que involucran el cálculo *ab-initio* de la energía de interacción entre las partículas del sistema y la evaluación de los valores esperados de las propiedades termodinámicas, por medio de métodos de simulación numérica.

Para hacer una interpretación correcta de los resultados obtenidos, es necesario considerar las implicaciones de las aproximaciones incluidas en la solución del problema; para ello, en este capítulo se describen los métodos empleados.

2.1 Los cálculos *ab-initio*.

La obtención de la superficie de potencial de interacción entre los átomos y moléculas se calcula resolviendo en forma aproximada la ecuación de Shrödinger. Esta ecuación evalúa la energía con el Hamiltoniano cuántico de los electrones y los núcleos contenidos en el sistema y tiene la forma:

$$H|\phi\rangle = \epsilon|\phi\rangle \quad (2.1)$$

Aquí, el Hamiltoniano H puede expresarse como:

$$H = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^M \frac{1}{2M_a} \nabla_a^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{a=1}^M \frac{Z_a}{r_{ia}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{a=1}^M \sum_{b=a+1}^M \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} \quad (2.2)$$

donde M_a es la masa del núcleo a , Z_a el número atómico del núcleo, los laplacianos ∇_i^2 y ∇_a^2 representan las diferenciales, respecto a las coordenadas del i ésimo electrón y del núcleo a . Los electrones y los núcleos están caracterizados por sus vectores de posición r_i y R_a respectivamente.

Los términos de la ecuación representan a:

$\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2$	El operador de energía cinética de los electrones.
$\sum_{a=1}^M \frac{1}{2M_a} \nabla_a^2$	El operador de energía cinética de los núcleos.
$\sum_{i=1}^N \sum_{a=1}^M \frac{Z_a}{r_{ia}}$	La atracción de Coulomb entre electrones y núcleos.
$\sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{1}{r_{ij}}$	La repulsión entre electrones.
$\sum_{a=1}^M \sum_{b=a+1}^M \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}}$	La repulsión entre núcleos.

2.2 Aproximaciones introducidas al Hamiltoniano.

La resolución de la ecuación de valor propio (2.1) se concreta a determinar las funciones propias ϕ y los valores propios ϵ . Sin embargo, dada la forma matemática del operador Hamiltoniano sólo se ha podido resolver para átomos de un solo electrón. En la actualidad, para problemas con mayor número de partículas únicamente se obtienen aproximaciones a la verdadera solución introduciendo simplificaciones en el Hamiltoniano del sistema. Estas aproximaciones se discuten a continuación.

2.2.1 Aproximación de Born-Hoppenheimer.

Uno de los problemas en la solución de la ecuación de Shrödinger es que los movimientos entre los núcleos y los electrones están correlacionados. Por lo tanto, es imposible separar las contribuciones de los electrones y los núcleos en el operador de energía cinética. La aproximación de Born-Hoppenheimer consiste en considerar a los electrones en el campo de los núcleos fijos, teniendo una dependencia paramétrica de las posiciones de los núcleos. La aproximación es excelente si se tiene en cuenta que las velocidades de los

núcleos son mucho menores que las de los electrones.

Como resultado de introducir esta aproximación, el término de energía cinética de los núcleos en la ecuación 2.2, desaparece y el término de repulsión entre los núcleos se hace constante. Ya que cualquier constante sumada a un operador no tiene efecto sobre las funciones propias y sólo actúa sobre los valores propios como un sumando, el Hamiltoniano se reduce a la descripción del movimiento de los electrones en un campo de cargas puntuales, con lo que se puede dar solución a la ecuación electrónica:

$$H_{ele}\Phi_{ele} = \epsilon_{ele}\Phi_{ele} \quad (2.3)$$

En forma análoga la ecuación de Shrödinger nuclear describe vibraciones, rotaciones y traslaciones, de las moléculas y se expresa como:

$$H_{nuc}\Phi_{nuc} = \epsilon\Phi_{nuc} \quad (2.4)$$

Una vez que se ha dado solución al problema electrónico, se puede resolver el de los núcleos bajo la misma consideración con que se formuló el problema electrónico. Como las velocidades de los núcleos y los electrones son tan diferentes, se sustituyen las posiciones electrónicas por sus valores promedio sobre las funciones de onda, con lo que se genera un Hamiltoniano del movimiento de los núcleos en el campo medio de los electrones. Así es posible considerar la relajación molecular en una serie de cálculos puntuales sobre variables nucleares.

Antisimetría o principio de exclusión de Pauli.

La descripción total de un electrón requiere especificar su espín. Dado que el Hamiltoniano electrónico sólo depende de las coordenadas espaciales, es necesario incluir en la definición de las funciones de onda electrónicas, las funciones $\alpha(\omega) = 1/2$ y $\beta(\omega) = -1/2$ correspondientes al espín, hacia arriba y hacia abajo respectivamente; así la función de onda monoeléctronica $\chi(x)$ está definida por el producto de la función de onda espacial y la función de espín:

$$\chi(x) = \psi(r)\alpha(\omega) \text{ ó } \psi(r)\beta(\omega)$$

Por el principio de exclusión de Pauli, sólo un electrón puede ocupar un orbital de espín. Para que las funciones de onda sean apropiadas deben ser completas y ortonormales.

La función de onda antisimétrica más simple que puede usarse para describir el estado base de un sistema de N electrones es un determinante de Slater:

$$|\Psi_0\rangle = [(2n)!]^{-1/2} \begin{vmatrix} \psi_1(1)\alpha(1) & \psi_1(1)\beta(1) & \dots & \psi_n(1)\beta(1) \\ \psi_1(2)\alpha(2) & \psi_1(2)\beta(2) & \dots & \psi_n(2)\beta(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \psi_1(2n)\alpha(2n) & \psi_1(2n)\beta(2n) & \dots & \psi_n(2n)\beta(2n) \end{vmatrix}$$

De esta manera se expresa la función de onda incluyendo explícitamente la propiedad antisimétrica ya que si se intercambian dos electrones se intercambiarán también los renglones correspondientes en el determinante, con el consecuente cambio de signo.

El problema consiste ahora en determinar los estados variacionales de la mejor función que dan la menor energía posible E_0 y que están dados por:

$$E_0 = \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle$$

donde H es el Hamiltoniano electrónico completo.

2.2.2 Aproximación de Hartree-Fock.

El operador Hamiltoniano de muchos electrones contiene el potencial interelectrónico r_{ij}^{-1} que proviene de la repulsión electrónica (4o término de la ecuación 2.2) que no puede expresarse como la suma de operadores monoeléctricos. La aproximación de Hartree-Fock reemplaza el problema multieletrónico por uno monoeléctrico, en el que el Hamiltoniano se aproxima con la sumatoria de operadores tipo Hamiltoniano en los que la repulsión electrón-electrón se trata como un promedio y se resuelve entonces la ecuación:

$$f(i)\chi(x_i) = \epsilon\chi(x_i) \quad (2.5)$$

donde $f(i)$ es un operador monoeléctrico efectivo definido como:

$$f(i) = h(i) + v^{MF}(i)$$

donde $h(i)$ es el operador Hamiltoniano del carozo, que es el el Hamiltoniano correspondiente a un sólo electrón (al electrón i) en el campo de los núcleos, y que está dado por:

$$h(i) = -\nabla_i^2 - \sum \frac{Z_a}{r_{ia}}$$

$v^{MF}(i)$ es el potencial promedio experimentado por el i ésimo electrón debido a la presencia de los otros $n - 1$ electrones.

La solución de la ecuación de Hartree-Fock, da como resultado un conjunto de orbitales de espín ortonormales χ_λ con energías ϵ_λ . El determinante de Slater formado con el conjunto de N orbitales de espín, con la menor energía (éstos son los orbitales ocupados), es la función de onda del estado base de Hartree-Fock y es la mejor aproximación variacional al estado basal del sistema. Los demás χ_λ espín orbitales son virtuales o no ocupados.

En principio hay un número infinito de soluciones a la ecuación de Hartree-Fock, ya que hay un número infinito de orbitales virtuales. En la práctica se introduce un conjunto finito de funciones base espaciales $\phi_\mu(r)$ $\mu = 1, 2, 3, 4, \dots, k$; este conjunto de funciones espaciales da un conjunto de $2k$ orbitales de espín: k con espín α y k con espín β .

La parte espacial de los orbitales puede expandirse por medio de una serie de funciones ϕ_μ .

$$\Psi(r) = \sum_{\mu=1}^k C_{\mu\alpha} \phi_{\mu\alpha}(r) \quad (2.6)$$

Estas expansiones se sustituyen en el problema de eigenvalores para obtener la matriz de los coeficientes $C_{\mu\alpha}$. Al aumentar el tamaño de la base, o sea el número de funciones base de orbitales no ocupados, se aumenta el grado de flexibilidad de la expansión y se minimiza la energía de Hartree-Fock E_0 , cuyo valor esperado está dado por:

$$E_0 = \langle \Phi_0 | H | \Phi_0 \rangle$$

Φ_0 es el determinante de Slater correspondiente al estado base de Hartree-Fock. Con base en el teorema variacional, la menor energía obtenida será la más aproximada al valor exacto del modelo; a esta energía se le conoce como "Límite de Hartree-Fock".

2.2.3 Método de los orbitales moleculares.

El cálculo de orbitales moleculares consiste en aproximar los orbitales Ψ , mediante la combinación lineal de un conjunto de funciones de base Φ de los átomos que forman la molécula. A este método se le conoce como *LCAO* (Linear Combination of Atomic Orbitals). Mientras mayor sea el número de funciones en la expansión, se obtiene una mejor representación de los orbitales moleculares, de tal forma que si el conjunto ϕ_μ es completo se tendrá la Ψ ; exacta. En la práctica esto está restringido por el costo computacional del cálculo.

Si bien los orbitales de Slater (*STO*) son la descripción exacta de los orbitales atómicos Ψ , y dan mejores resultados en la representación de orbitales moleculares, su forma matemática hace difícil su aplicación en cálculos computacionales grandes. Esto hace que para simplificar el cálculo se aproximen los orbitales atómicos Ψ , por medio de una combinación lineal de funciones gaussianas (*GTO*). De esto resulta que los orbitales moleculares se aproximan también como una combinación lineal de funciones gaussianas. Además, se ha demostrado que en conjuntos pequeños de base, al aumentar el número de funciones, la ventaja de los orbitales *STO*, sobre los *GTO* disminuye.

2.2.4 Los Pseudopotenciales.

Otra aproximación que se introduce para simplificar el cálculo es distinguir entre los electrones de valencia y los de capa cerrada del átomo o electrones del carozo. Se sustituyen entonces en el operador de Fock las integrales de los electrones del carozo de la molécula, por los de los electrones de los átomos de capa cerrada en el operador de Fock. A esto se le llama "pseudopotencial" y la ecuación de Schrödinger se resuelve explícitamente sólo para los electrones de valencia en el campo de los carozos de los demás electrones del sistema. Esta aproximación se justifica ya que los electrones

del carozo son poco sensibles a la presencia de los otros átomos, a diferencia de los electrones de valencia que interactúan en mayor medida con los electrones de los demás átomos del sistema. Es decir que la química está básicamente determinada por los electrones de valencia.

2.2.5 Solución a la ecuación de Hartree-Fock. El método SCF.

Una vez que se han expresado los orbitales moleculares como combinaciones lineales de funciones gaussianas, la solución a la ecuación de Hartree-Fock para un sistema formado por moléculas, se reduce a calcular los coeficientes de expansión $C_{\mu i}$ de la serie de orbitales de tal forma que se minimice la energía E_0 del sistema.

En este caso el mínimo no puede calcularse como:

$$\frac{\partial}{\partial C_k} \langle \Phi | H | \Phi \rangle = k = 1, 2, 3, \dots, N \quad (2.7)$$

porque los N parámetros de la ecuación no son independientes. Entonces la solución se hace en forma iterativa, empleando el método que se conoce como "Campo Autoconsistente, SCF" (Self Consistent Field). Dado que la flexibilidad variacional en la función de onda está en la selección de los orbitales, el método consiste en determinar el conjunto de orbitales que minimizan la energía E .

El método parte de una suposición inicial de los orbitales con la que se calcula el campo promedio $\psi^{HF}(i)$ visto por cada electrón. Entonces se resuelve la ecuación de valor propio (2.5) y se obtiene un nuevo conjunto de orbitales. Usando este nuevo conjunto, se recalcula el campo promedio y se repite el proceso hasta alcanzar la autoconsistencia.

2.2.6 Correlación electrónica

Es importante tener en cuenta que el método de Hartree-Fock transforma el problema multielectrónico en un problema de un solo electrón. Por lo tanto, no incluye los efectos bielectrónicos que provienen del término r_{ij}^{-1} en el Hamiltoniano original y que se deben al movimiento de electrones con espín diferente. Estos efectos bielectrónicos se conocen como "correlación

electrónica" y en la práctica se manifiestan como una diferencia entre el valor esperado de la energía del sistema bajo la aproximación de Born-Oppenheimer, ϵ_0 , y la energía límite de Hartree-Fock, E_0 .

A esta energía se le da el nombre de "energía de correlación", y puede evaluarse por medio del cálculo de interacción de configuraciones -CF- o a través de perturbaciones por ejemplo MP2.

2.3 Los Potenciales de interacción.

A pesar de las aproximaciones introducidas a la ecuación de Schrödinger, los cálculos *ab-initio* todavía resultan muy costosos y no es posible evaluar con ellos un amplio espacio de configuraciones en un sistema molecular. Lo que se hace entonces, es un muestreo sistemático del espacio de configuraciones del que se obtiene un grupo de puntos cuya energía de interacción se evalúa *ab-initio*. A este conjunto de puntos se le ajusta una expresión analítica, $V(r_1, r_2, r_3, \dots, r_n)$, que describe la variación de la energía potencial total, como función de las posiciones de los átomos o las moléculas. La forma funcional de $V(r)$ se selecciona de tal manera que reproduzca lo mejor posible la superficie de potencial de interacción muestreada y que tenga una forma matemática fácil de calcular.

Aunque es posible usar potenciales numéricos en que se tabula el valor de la función $V(r)$, la mayoría de las simulaciones usan potenciales de interacción que están definidos por las fuerzas microscópicas a las que están sometidas las partículas. A continuación se discute el procedimiento con que se obtiene la forma analítica del potencial.

2.3.1 La forma funcional de los potenciales de interacción.

Los potenciales de interacción se conocen con precisión sólo para gases raros. Dada la complejidad de los cálculos para moléculas grandes, los modelos desarrollados incluyen varias aproximaciones. El trabajo que se ha hecho es principalmente para moléculas pequeñas y rígidas, pero ya que las interacciones moleculares son esencialmente las mismas, se pueden hacer fragmentos de las moléculas grandes que operen como moléculas chicas in-

tractuando entre sí. Esto es válido siempre que la densidad de carga no cambie dramáticamente con la conformación.

El potencial de interacción $E(N)$ se obtiene restando la energía de las moléculas aisladas a la energía total de las N moléculas que conforman el sistema, esto es:

$$E(N) = E_{tot} - \sum_{A=1}^N E_A \quad (2.8)$$

La energía $E(N)$ puede calcularse como la suma de la interacción por pares, triadas, etc. hasta el orden N de las moléculas del sistema.

$$E(N) = E_2(N) + \epsilon_3(N) + \dots + \epsilon_N(N)$$

Las contribuciones por pares se definen como:

$$E_2(N) = \sum \sum_{A < B} E_{AB}$$

$$\epsilon_{AB} = E(AB) - (E_A + E_B)$$

Las contribuciones por triadas que son en realidad correcciones a las sumas por pares por lo tanto se definen como la diferencia entre el valor real y el producido por el potencial por pares:

$$\epsilon_{ABC} = E(ABC) - E_2(ABC)$$

y en forma equivalente se puede mostrar que:

$$\epsilon_{ABC} = E(ABC) - (E_{AB} + E_{BC} + E_{AC}) - (E_A + E_B + E_C)$$

Donde E_{AB} y E_{ABC} es la energía total de los sistemas AB y ABC respectivamente; las contribuciones de orden superior pueden estimarse en forma similar.

Es claro que el cálculo de la energía de interacción por medio de la ecuación 2.8 requiere de sumar todos los agregados, en la práctica esto no se puede hacer y el desarrollo de la serie de muchos cuerpos debe truncarse, obteniéndose sólo una aproximación de $E(N)$. En la práctica, los potenciales se desarrollan como una serie de sumandos de segundo orden o sea

considerando solamente la interacción por pares, que en este caso se expresa como:

$$E_2(N) = \sum_{A=1} \sum_{B=A+1} E_{AB} \quad (2.9)$$

El error asociado a esta aproximación proviene de las energías de inducción e intercambio que no son aditivas y que pueden tener una contribución importante a la energía $E(N)$ en algunos sistemas.

La energía se puede expresar también como la interacción entre sitios, si se escogen como sitios las posiciones de los átomos del sistema, entonces $E(N)$ se expresa como un potencial átomo-átomo:

$$E_{AB} = \sum_{r_i \in A} \sum_{r_j \in B} E_{r_i r_j}$$

donde E_{AB} es la aproximación aditiva por pares al potencial de interacción $V(r)$, donde r es la posición de los átomos que constituyen el sistema, pero que obviamente puede escribirse en un desarrollo de muchos cuerpos como:

$$V(r) = V_1(r_i, r_j) + V_2(r_i, r_j, r_k) + V_3(r_i, r_j, r_k, r_l) + \dots \quad (2.10)$$

En la mayoría de las simulaciones se considera solamente el primer término de la sumatoria, o sea que $V(r)$ se aproxima considerando solamente el potencial de dímeros y en consecuencia los resultados obtenidos son poco confiables ya que para reproducir bien el potencial de interacción se deben incluir contribuciones de muchos cuerpos.

En el caso de las fuerzas de Coulomb el término del potencial en r^{-1} es exacto. Pero en los términos que representan a los efectos debidos a dipolos, inducción, y dispersión se emplean funciones aproximadas. Posiblemente la forma de potencial empírico más usada es la de Lennard-Jones, que tiene la forma:

$$V(r) = 4\sigma \left[\frac{\rho}{r^{12}} - \frac{\rho}{r^6} \right]$$

El término r^{-12} describe a la repulsión no-ligada y el término r^{-6} , que es atractivo a la dispersión. σ es el mínimo de la función de energía respecto a

los átomos infinitamente separados y ρ el radio del átomo. Se considera que este potencial reproduce bien las interacciones entre gases raros y átomos no ligados en líquidos y sólidos.

Se ha extendido también el uso de potenciales *Lenard-Jonstium* que sustituyen a los términos *atractivo y repulsivo* de Lennard-Jones con distintas expresiones. Hay evidencia, en estudios de mecánica cuántica, de que la exponencial reproduce adecuadamente estos términos y en particular se afirma que reproduce mejor el término correspondiente a la repulsión de corto alcance, además por lo general, se agrega también al potencial un término coulombiano.

El modelado de moléculas flexibles se ha hecho incluyendo términos de potencial de cuatro cuerpos para representar la energía de torsión de la molécula en función del ángulo diedro (es el ángulo que hacen los planos definidos por los átomos 1,2,3 y 2,3,4 de la molécula). Por supuesto la aproximación de Born-Openheimer implica una molécula rígida, pero con el paso de una representación clásica se puede recuperar la flexibilidad molecular. La interacción entre átomos ligados se representa de la forma más simple, por un potencial armónico en función de las distancias de equilibrio entre los átomos que forman el enlace, y la fuerza de enlace que se caracteriza por la constante de elasticidad del potencial armónico. Para una representación más realista del enlace se usa el potencial de Morse que incluye la energía de disociación y un parámetro de elasticidad del enlace que puede determinarse a partir de datos espectroscópicos.

Uno de los efectos más importantes que debe incluirse en potenciales de sustancias iónicas o polares es la polarizabilidad electrónica. Los enfoques más simples modelan esta propiedad en términos de un dipolo puntual con magnitud proporcional al campo efectivo que actúa sobre los átomos. En sistemas en que el acoplamiento entre la repulsión de corto alcance y la polarización es fuerte, se describe la polarizabilidad en términos del desplazamiento de una carga sin masa, desde el centro de masa del átomo. La magnitud del dipolo en el modelo está determinada por la magnitud de la separación entre el centro y la carga. Una discusión detallada de estos modelos puede encontrarse en las referencias [122] y [123].

Para poder reproducir adecuadamente el comportamiento de sistemas más complejos es necesario introducir los términos de muchos cuerpos, mencionados anteriormente, que describan las características particulares de los cúmulos. La forma más simple para incluir el efecto de muchos cuerpos es incluir términos de potencial armónico en función del ángulo de enlace. Existen otro tipo de potenciales que incluyen los efectos de muchos cuerpos ajustando los parámetros de su forma analítica no sólo con las energías de interacción sino también con el valor de las no aditividad en la energía de interacción de muchos cuerpos, ejemplo de estos potenciales es el MCHO [121].

2.3.2 Determinación de los parámetros del potencial.

Una vez elegida la forma funcional del potencial, se establece su forma analítica determinando los valores de sus parámetros. Para esto se puede optar por dos estrategias diferentes: la parametrización empírica y el uso de modelos teóricos. En la primera los parámetros del potencial se ajustan para reproducir resultados experimentales, y la segunda se sustenta en una superficie de potencial de interacción que se obtiene vía cálculos *ab-initio*. El ajuste de parámetros se hace con alguna técnica matemática de optimización, (usualmente mínimos cuadrados), y se valida con el acuerdo entre los datos experimentales y los calculados por medio del modelo.

Las propiedades que se usan con mayor frecuencia en los potenciales empíricos son el 2° y 3° coeficientes del virial, el coeficiente de Joule-Thompson, la viscosidad, la densidad, la conductividad térmica, la difusión y la difusión térmica, así como propiedades cristalinas y datos espectroscópicos. Actualmente el uso de este tipo de potenciales ha disminuido, principalmente porque la zona de confiabilidad de las simulaciones está restringida a la obtención de resultados en áreas muy cercanas a las del experimento que se utilizó para realizar su parametrización, por lo tanto no es posible predecir el comportamiento del sistema en condiciones diferentes.

En la actualidad se ha extendido el uso de los potenciales *ab-initio*, a

pesar de que los métodos de cálculo implicados resultan caros en cuanto a recursos de cómputo. Esto se debe principalmente a que, a diferencia de los ajustes empíricos, estos modelos permiten hacer predicciones sin restricción en el rango de las propiedades del sistema que se simula.

El primer paso en la obtención de este tipo de potencial consiste en el cálculo *ab-initio* de las interacciones entre cúmulos de moléculas con diferentes configuraciones geométricas, que se consiguen variando sus posiciones y orientación, con lo que se obtiene un muestreo de la superficie de potencial de interacción. Posteriormente, a partir de los puntos así calculados, se ajustan los parámetros libres del potencial analítico, de tal forma que reproduzcan de la mejor manera las interacciones moleculares.

2.4 Termodinámica estadística.

La termodinámica estadística deduce las propiedades macroscópicas de los sistemas en equilibrio, a partir de las propiedades microscópicas de las moléculas que los conforman. El sistema microscópico se define mediante su estado cuántico y un conjunto de propiedades macroscópicas que caracterizan su estado termodinámico [124].

Al estado microscópico que caracteriza al sistema se le llama "microestado", y al conjunto de microestados que se encuentran en el mismo estado termodinámico, o "macroestado", se le llama "ensamble". Los microestados están determinados por las configuraciones espaciales de las partículas del sistema y su distribución de energía, que se caracterizan mediante la función de onda Ψ_j y su energía E_j , respectivamente.

2.4.1 Los ensambles.

Los promedios estadísticos, que generan los valores esperados de las propiedades termodinámicas del sistema se calculan sobre colecciones de réplicas del sistema que se llaman ensambles. Se obtienen sometiendo al sistema al cambio de una sola propiedad termodinámica mientras permanece invariante respecto a las demás. Dependiendo de las propiedades que se conservan en las réplicas, los ensambles pueden ser:

- Microcanónico $-NVE-$, en el que las réplicas del sistema tienen el número de partículas, el volumen y la energía interna constantes.
- Canónico $-NVT-$, en el que las réplicas tienen el número de partículas, el volumen y la temperatura constantes.
- Gran canónico $-\mu VT-$, ensamble con potencial químico, volumen y temperatura constantes.
- Isotérmico-isobárico $-NPT-$, en el que se mantienen constantes el número de partículas, la presión y la temperatura.

2.4.2 El cálculo de los valores esperados.

Según los postulados de la mecánica estadística, para calcular el valor de las propiedades macroscópicas de los sistemas basta con promediar en el tiempo los cambios en los microestados, o el valor medio de la propiedad en el espacio fase, que es el espacio de configuraciones de las partículas, ya que el teorema ergódico postula que ambos promedios son iguales.

Así, se puede demostrar que el valor de la función de estado $A(j)$ está dado como el promedio termodinámico:

$$\langle A \rangle = \frac{\int_{\omega} A(j) e^{-\beta E(j)} dj}{\int_{\omega} e^{-\beta E(j)} dj} \quad (2.11)$$

donde β es función de la temperatura y ω es el espacio fase de configuraciones.

Para un sistema con N partículas, ω tiene $6N$ dimensiones. Dada la magnitud del problema se considera un espacio fase finito y las integrales de la ecuación se sustituyen por sumas de microestados discretos, buscando hacer un muestreo inteligente en la región del espacio fase donde se concentran los estados que contribuyen en forma más numerosa al valor de la energía promedio del sistema, con el supuesto de que estos microestados determinan en gran medida las propiedades microscópicas del sistema.

De esta manera, el promedio temporal se sustituye por un promedio sobre los microestados energéticamente importantes del ensamble. Los microestados están caracterizados por las energías E_j que son función de la composición y el volumen del sistema y la ecuación para el valor esperado de la propiedad A se transforma entonces en:

$$\langle A_j \rangle = \sum_{j=1}^N P_j A_j$$

donde P_j es la probabilidad de que el sistema esté en el estado cuántico j con un valor A_j de la propiedad A.

2.4.3 Valor esperado de la energía interna.

La energía interna U se calcula como el promedio de la energía E_j de las replicas del ensamble.

$$U = \langle E_j \rangle = \sum_{j=1}^N P_j E_j$$

Se postula también, que en un ensamble con microestados que presentan el mismo volumen, temperatura y número de partículas, todos los estados cuánticos con la misma energía E_j tienen la misma probabilidad P_j de ocurrir. Por lo tanto en el ensamble canónico la probabilidad P_j sólo depende de E_j . Se puede demostrar que:

$$P_j = \frac{e^{-\beta E_j}}{\sum_{j=1}^N e^{-\beta E_j}} \quad (2.12)$$

donde β es función de la temperatura, y tiene la forma $\beta = \frac{1}{kT}$, donde k es la constante de Boltzmann.

El denominador de la ecuación (12) se define como la función de partición $Z = \sum_{j=1}^N e^{-\beta E_j}$ y la energía interna definida en términos de Z esta dada por:

$$U = \frac{1}{Z} \sum_{j=1}^N e^{-\beta E_j} E_j$$

2.5 Métodos de simulación numérica.

Los promedios estadísticos para evaluar los valores esperados de las propiedades termodinámicas se pueden calcular por medio de modelos de simulación numérica. Las principales técnicas de simulación son: Monte-Carlo -MC- y Dinámica Molecular -DM-. Estos métodos se basan en la descripción clásica de los sistemas, aunque se han empezado a introducir modelos cuánticos.

Las simulaciones consisten en la generación de configuraciones sucesivas de ensambles que se obtienen, en el caso del MC, seleccionando una partícula al azar, que se mueve al azar. Una vez que se han generado un número suficiente de configuraciones, se calculan los promedios del ensamble. La dinámica molecular incluye además las energías cinéticas explícitamente; en la etapa inicial se asigna a cada partícula de la caja una posición y una velocidad. Posteriormente, dado que se conocen los potenciales interatómicos, se calculan las fuerzas que actúan sobre las partículas y se resuelven las ecuaciones de Newton para el ensamble, a través de una sucesión de pasos en el tiempo. En cada iteración la nueva posición puede calcularse como función de la posición inicial, el tiempo y la velocidad, que a su vez se calcula a partir de la fuerza que actúa sobre la partícula y su masa.

El primer trabajo que da fundamento a las simulaciones numéricas fue desarrollado por Metrópolis et al. en 1953 [125]. En él se usó el método de Monte-Carlo y las moléculas se representaron con esferas duras y discos. Pocos años después se incluían ya los potenciales de Lennard-Jones y ésto permitió que se pudieran comparar los resultados termodinámicos de la simulación con las determinaciones experimentales. Como en las simulaciones no es posible muestrear todo el espacio de configuraciones existen métodos para muestrear sólo las regiones importantes de este espacio; en las simulaciones MC es crucial el procedimiento de aceptación, o sea, el criterio por el cual se decide si la configuración generada se incluirá, o no, en el conjunto final de configuraciones para el cálculo de promedios. El método más usado es el muestreo por importancia de Metropolis. Consiste en comparar el valor de la energía de cada nueva simulación generada, y pesar la probabilidad de su aceptación por el factor de Boltzmann ($e^{-\beta \Delta E/kT}$).

La dinámica molecular permite estudiar el comportamiento de variables dinámicas del sistema. El método permite además que la simulación se lleve a cabo en ensambles NVE y NPT. Una de las mayores ventajas del método es que se pueden simular procesos, utilizando el ensamble isotérmico-isobárico, como si la celda computacional se tuviera inmersa en un baño térmico. Las principales desventajas de este método son, que la cantidad total de "tiempo real" evaluado es muy limitada, generalmente menor a 100 ps. y, por el costo involucrado en cada paso la elección del potencial interatómico es normalmente más restrictiva que para el MC; en particular es difícil incluir efectos de polarizabilidad con los que se consumiría mucho tiempo de cómputo. Las simulaciones consisten de las siguientes etapas.

1. Etapa inicial.- Los cálculos se hacen a partir de una configuración inicial en la que se asigna a cada partícula una posición. Y en el caso de dinámica molecular, una velocidad que se escoje de acuerdo a la temperatura de la simulación. Es deseable que la configuración inicial situe a las partículas en forma homogénea para no introducir en el modelo factores estructurales que puedan propagarse y conducir a conclusiones erróneas.

2. Período de equilibrio.- Consiste en calcular una serie de configuraciones escogiendo las de mínima energía hasta que el sistema alcanza las posiciones y velocidades de equilibrio dependiendo de su temperatura. Las características físicas del sistema determinan en alto grado la duración de esta etapa que en el caso de las simulaciones por Monte-Carlo son usualmente de varios millones de pasos; en particular para soluciones de substancias hidrofóbicas se sabe que se requieren períodos de equilibrio particularmente grandes [74], [126], [127]. La duración de este período depende además de las condiciones iniciales y del grado de anarmonicidad del muestreo de la superficie de potencial de las partículas. Un nivel bajo de armonicidad promueve la rápida distribución de energía.

3. Etapa de producción.- Una vez alcanzado el equilibrio se evalúa el sistema para varios millones de configuraciones (en nuestro caso del orden de los 80 millones) y de ellos se calculan los valores esperados de las propiedades de interés.

2.6 Aproximaciones introducidas por los métodos de simulación

Es claro que todo método de simulación es una aproximación al problema real, ya que se resuelve con un número reducido de configuraciones y un número finito de partículas. Las aproximaciones introducidas por los métodos de simulación son: la forma y tamaño de la celda computacional; el número de partículas consideradas; las condiciones a la frontera; la forma y tamaño del corte del potencial; la forma en que se muestrea el espacio de configuraciones y el número de configuraciones evaluadas para calcular los promedios estadísticos. Cada uno de estos factores se discute a continuación.

2.6.1 La celda computacional.

En la simulación se usan generalmente celdas cúbicas o rectangulares, llamadas cajas. Existen estudios en que se han probado diferentes formas de celdas computacionales, pero los beneficios obtenidos no justifican la complejidad matemática que representa el uso de otras geometrías [104],[117].

El tamaño de la caja está determinado por el número de partículas que se consideran y la densidad de la solución. El número de partículas en la caja es un factor importante en la adecuada simulación del sistema. Se ha demostrado que para un número reducido de partículas, los resultados son fuertemente dependientes del número de partículas en el interior de la caja. Es posible sin embargo encontrar un umbral a partir del cual los resultados se hacen independientes del número de partículas. Este número depende del tipo de sistema que se simule [104], [128], [129].

2.6.2 Las condiciones a la frontera.

Uno de los problemas asociados al uso de las celdas computacionales es que representan volúmenes muy pequeños. La correcta representación del sistema requiere un sistema infinito y esto se consigue incluyendo en el modelo de simulación condiciones periódicas a la frontera o toroidales. Aunque existen estudios sobre condiciones a la frontera de otros tipos [104], en general, se acepta que las condiciones toroidales son, desde el punto de vista

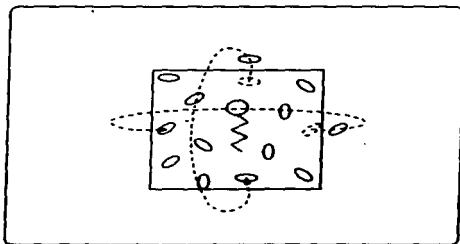


Figura 2.1: Representación de las condiciones periódicas a la frontera.

del cálculo computacional, la forma más económica de simular adecuadamente un sistema infinito. Las condiciones se logran haciendo que cuando la posición de una partícula, generada por la evolución del sistema, queda fuera del rango de la caja, sus coordenadas se modifican de tal forma que correspondan a la posición que la partícula ocuparía si las superficies opuestas de la caja estuvieran en contacto, como se muestra en la figura 2.1. El cálculo de la energía de interacción se hace sobre una réplica de la caja de simulación cuyo centro está ocupado por la partícula que se considera.

El resultado es un sistema toroidal infinito sin superficies. Es importante subrayar que el uso de condiciones periódicas a la frontera reproduce adecuadamente sistemas cristalinos, pero resulta poco real en sistemas amorfos, líquidos y gaseosos. Sin embargo, hay evidencia de que la imposición de periodicidad en estos sistemas sólo es crítica en cajas muy chicas, en relación al tamaño de las partículas, o en los sistemas en que las propiedades estudiadas tienen efectos de muy largo alcance.

Cuando se calcula la energía total de interacción en términos del modelo de condiciones periódicas a la frontera, intervienen en el cálculo no sólo las moléculas que se encuentran en la celda computacional sino además las imágenes que se incluyen para generar siempre una celda centrada en la

partícula que se considera. El cálculo presenta el problema llamado "repeticiones periódicas de configuraciones". Proviene de incluir las imágenes de las partículas y produce artificialmente una estructura cristalina en el sistema, que resulta totalmente indeseable en la simulación de líquidos. Con el fin de evitar el artificio debido a las condiciones periódicas, se han propuesto otras formas de cálculo que se basan en el hecho de que la suma de los términos involucrados en el cálculo de la energía de interacción tiende a cero cuando la distancia aumenta. El método más usado es el corte esférico del potencial que se discute a continuación.

2.6.3 El corte del potencial

El método define previamente una distancia de corte y asigna un valor de cero a la energía entre las partículas que se encuentren a mayor distancia. El quid del método consiste en la determinación del radio de corte. Aunque se han hecho estudios para determinar el radio óptimo, el más usado es el esférico con un radio igual a la semilongitud de la celda computacional [129].

El error asociado al uso del corte de potencial se origina en el carácter de largo alcance de los términos $1/r$ de coulomb en las formas del potencial de interacción analítico. Se piensa entonces que el método de corte de potencial no es adecuado para potenciales que incluyan este término, que como se señaló en la sección 2.3.1. son prácticamente todos, y que se requieren métodos, como sumas de Ewald [130] o campo de reacción [131], para tener resultados confiables. Aunque ambos son métodos costosos, su uso se ha difundido en la actualidad dada su necesidad y la posibilidad de realizarlos al aumentar en forma sensible la capacidad de cálculo de las computadoras. Sin embargo, recientemente Perera y col. [132] han analizado los resultados obtenidos mediante sumas de Ewald, campo de reacción y corte de potencial, y muestran que respecto a la estructura no hay diferencias significativas entre las predicciones de estos métodos. Respecto a la energía, Roberts y Schnitker [133] estudian un caso extremo, la hidratación del ion Fe^{2+} , encuentran que la diferencia de energías es $\sim 30\%$, y enfatizan la importancia de la corrección. En este estudio no se hace la corrección ya que se espera que el efecto de superficie extrínseca, o sea, despreciar los términos de interacción más allá del corte, sea aún menor. Esto se debe a que la energía

de solvatación se calcula como una diferencia entre dos energías evaluadas mediante simulaciones bajo las mismas condiciones a la frontera, en consecuencia sus efectos son aproximadamente iguales, y al restarlas el error asociado se cancela.

2.6.4 El muestreo del espacio de configuraciones.

Como no es posible incluir en el cálculo todo el espacio de configuraciones, existen métodos para muestrear sólo sus regiones importantes. El más usado es el de Metrópolis [125]. El método consiste en evaluar el ingreso a la cadena de Markov de cada configuración generada por el método de simulación. Para ello, el valor de la energía de cada nueva configuración se compara con el de la configuración anterior aceptada, y se rechaza con probabilidad $1 - e^{-\beta(E_{i+1} - E_i)/kT}$ (mayor a 1), o se acepta con probabilidad $e^{-\beta(E_{i+1} - E_i)/kT}$ (menor a 1). Si la configuración se acepta, se incluye en la cadena de Markov y en el promedio, si no, se considera en el promedio nuevamente la configuración anterior aceptada; con este método se obtiene un muestreo del espacio de configuraciones cercano a las regiones de mínima de energía.

Este procedimiento es aceptable para calcular promedios de la energía del ensamble, pero no para cálculos de la función de partición a la que contribuyen apreciablemente configuración que están muy alejadas del mínimo de energía. Para evaluar este tipo de promedios se han desarrollado muestreos no-Boltzmann, como el muestreo de sombrilla, discutidos por Allen y Tildesley [122].

Los cálculos de energía libre se obtienen con frecuencia mediante el método de perturbaciones del sistema, o por medio del ensamble Gran Canónico NVT. El método resulta sumamente costoso ya que la generación de cada nueva configuración involucra la inclusión de una nueva partícula en el ensamble. Recientemente, Jayaram y Beberidge [134] han propuesto un método de cálculo de energías libres evaluando las fluctuaciones de la energía interna del sistema con muestreo de Metrópolis, que ha probado ser efectivo y resulta más económico.

Capítulo 3

El modelo de la simulación.

El modelo seleccionado para el estudio del sistema anfifilo-agua, consiste en un grupo de simulaciones moleculares a través del método de Monte-Carlo de soluciones acuosas infinitamente diluidas del ácido propiónico, a 285, 298 y 330 K. Estas simulaciones tienen el propósito de analizar el efecto de la temperatura en las propiedades termodinámicas y estructurales de las soluciones. Es importante tener en cuenta que la correcta interpretación de los resultados obtenidos de la simulación tiene como requisito indispensable el conocimiento sobre las aproximaciones introducidas al modelo empleado y sus características, por lo que en este capítulo se hace una descripción de cada uno de ellos.

3.1 Selección del modelo de molécula anfifílica

La molécula anfifílica se eligió con base en dos consideraciones: la primera fue usar una molécula lo más pequeña posible que permitiese el análisis del comportamiento ambivalente de un anfifilo, y mantuviese un bajo costo computacional. La segunda, que contuviera los grupos químicos presentes en las colas de los fosfolípidos de membrana celular, con el fin de facilitar la tarea de transferir el potencial obtenido para simular un fosfolípido en trabajos posteriores.

El ácido propiónico (Fig 3.1) es la molécula seleccionada, cumple ambos requisitos ya que es la más pequeña que cuenta con una cabeza formada por el grupo carboxilo, (hidrofílico), y una cola hidrofóbica formada por un metileno y un metilo, siendo éstos los grupos químicos que constituyen las

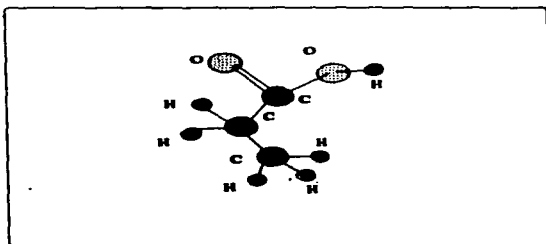


Figura 3.1: Representación esquemática de la molécula de ácido propiónico.

colas de los fosfolípidos.

3.2 Nivel de los Cálculos *ab-initio*.

La superficie de potencial de la energía de interacción entre las moléculas que constituyen el sistema se construye a partir de cálculos *ab-initio*, los cuales se han descrito en la sección 2.1 de esta tesis. La energía de interacción se calcula como la diferencia entre la energía total del par propiónico-agua E_{p-a} menos la energía de las moléculas que lo forman; E_p (propiónico en fase gaseosa) y E_a (agua en fase gaseosa), esto es:

$$\Delta E_{p-a} = E_{p-a} - E_p - E_a \quad (3.1)$$

Estas energías se calcularon a nivel *SCF* con pseudopotenciales de Bartelat [135] y base mínima. Se usó un conjunto de funciones de base que han probado ser apropiadas para cálculos moleculares de sistemas similares [136]. El bajo refinamiento del cálculo elegido se justifica dado que el análisis de transferibilidad del potencial requiere de un número grande de cálculos de este tipo, que además resultan muy costosos puesto que se trabaja con ocho ácidos diferentes, el mayor de ellos con seis carbonos en la cola hidrofóbica. (Ver sección 3.4.4 de esta tesis).

3.3 El potencial de interacción MCHO.

Como se discutió en el capítulo anterior, el cálculo de la energía de interacción de todas las configuraciones generadas por la simulación no puede hacerse *ab-initio* por el alto costo computacional inherente al cálculo. Como alternativa la energía se evalúa por medio de un potencial analítico de interacción átomo-átomo. En trabajos previos se ha subrayado que para llevar a cabo un análisis confiable de la estructura de soluciones acuosas, es necesario utilizar potenciales polarizables y que incluyan efectos de muchos cuerpos [137].

Para este estudio se eligió la forma funcional del potencial MCHO [121], que se ha usado con éxito en la simulación de soluciones acuosas de sistemas de moléculas rígidas pequeñas como pirofosfato [138], urea [139] y metanol [112]. En este proyecto, se demuestra que también es adecuada inclusive para sistemas formados por moléculas de hasta de 28 átomos (ácido heptanoico). El MCHO incluye el efecto de muchos cuerpos ya que su forma funcional permite la respuesta de la distribución de cargas al campo que rodea a la molécula. Para modelar la polarizabilidad, este potencial supone cargas atómicas puntuales (q_i) que se unen al centro del átomo por medio de un potencial armónico con constante k_i . La posición de la carga responde al campo eléctrico generado por las demás cargas del sistema, al que se impone la restricción de que cada molécula sea eléctricamente neutra. Los parámetros de potencial se ajustan de tal forma que reproduzcan, además de las energías de interacción, las no aditvidades de agregados moleculares evaluadas *ab-initio*. Generalmente se ajustan no aditvidades de tres y hasta cuatro cuerpos, aunque de ser necesario pueden incluirse en el ajuste cúmulos más grandes. En la figura 3.2 se hace una representación esquemática del MCHO.

La forma analítica del potencial que corresponde a la interacción ij entre los átomos I y J , consta de los siguientes términos:

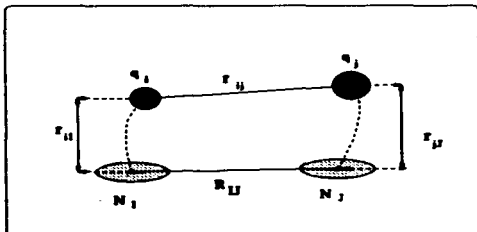


Figura 3.2: Representación del potencial analítico MCHO. r_{ij} es la distancia entre las cargas q_i y q_j . R_{IJ} es la distancia entre los núcleos de los átomos I, J . r_{Ii} es la distancia entre el núcleo del átomo I y su carga q_i .

Potencial electrostático

$$C_{ij}q_iq_j/r_{ij}$$

Barrera repulsiva

$$D_{ij}/r_{ij}^n$$

Potencial armónico entre núcleo y carga

$$K_i r_{Ii}^2 + K_j r_{Jj}^2$$

La interacción intermolecular

incluye dos términos exponenciales:

- atractivo

$$A_{ij}e^{-\alpha_4 R_{IJ}}$$

- repulsivo

$$-B_{ij}e^{-\beta_4 R_{IJ}}$$

r_{ij} es la distancia entre las cargas q_i y q_j .

R_{IJ} es la distancia entre los núcleos de los átomos I, J .

r_{Ii} es la distancia entre el núcleo del átomo I y su carga q_i .

En caso de las interacciones intramoleculares, para garantizar electroneutralidad en la molécula se asigna un valor de 1.0 al parámetro C_{ij} del término de Coulomb. De esta forma, el potencial de la interacción, está dado por la expresión:

$$V_{IJ} = A_{ij}e^{-\alpha_4 R_{IJ}} - B_{ij}e^{-\beta_4 R_{IJ}} + \frac{C_{ij}q_iq_j}{r_{ij}} + \frac{D_{ij}}{r_{ij}^n} + K_i r_{Ii}^2 + K_j r_{Jj}^2$$

En este trabajo sólo se evaluó el potencial para la interacción ácido-agua;

la interacción agua-agua se modeló con el potencial MCHO presentado en la referencia [121].

Una ventaja del MCHO es que permite modelar en diferentes formas una misma especie molecular; los modelos se obtienen definiendo el tipo de átomos y de interacciones entre ellos. El tipo de átomo l , se caracteriza por su carga q_l y la constante de elasticidad del potencial armónico K_l , que une la carga con el núcleo del átomo (ver figura 3.1). El tipo de las interacciones está caracterizado por los parámetros de los términos de Coulomb (C_{ij}), de las exponenciales atractiva (A_{ij} y α_{ij}) y repulsiva (B_{ij} y β_{ij}), y de las barreras de dispersión (D_{ij} y n_{ij}). Esto da al modelo la flexibilidad necesaria para poder considerar un solo tipo de átomo por especie atómica, distinguir entre átomos de la misma especie dependiendo del grupo químico al que pertenecen o aun considerar de tipo diferente cada átomo incluido en la molécula. Las interacciones a su vez, pueden ser diferentes entre los tipos de átomos definidos, o iguales, para las interacciones entre átomos de la misma especie atómica aunque de diferente tipo.

3.4 Superficie de potencial de interacción.

En la construcción de la superficie de potencial se consideran moléculas rígidas; en el caso del agua se usó la geometría experimental, en el caso del ácido propiónico ésto no fue posible, porque su geometría no está reportada en la literatura. El problema principal que se tiene con el uso de ácidos carboxílicos, es que los datos experimentales reportados, son muy escasos. En esta situación se usa la geometría de mínima energía del ácido obtenida con una base mínima. La construcción de la superficie de potencial consta de varias etapas que se discuten a continuación.

3.4.1 Obtención de la geometría mínima del ácido propiónico.

Con el fin de obtener la geometría de mínima energía para la base seleccionada se implementó un procedimiento para generar la geometría requerida, y que adicionalmente nos permitiera probar la efectividad del potencial analítico MCHO modificado para la simulación de moléculas flexibles. Puesto que el objetivo a largo plazo es llegar a simular un fosfolípido

de membrana celular, la obtención de un potencial flexible es de sumo interés dado que la flexibilidad de esta molécula es determinante en la fluidez y la estabilidad de la fase lamelar.

Forma del potencial MCHO vibracional

Para permitir la flexibilidad de las moléculas de anfifilo se requiere incluir en la forma del potencial MCHO un término que permita simular la movilidad de la molécula; ésto se consigue por medio de un potencial de Morse entre los átomos ligados, con el que se simula la flexibilidad del enlace químico. Este término tiene la forma:

$$V_{IJ} = M_{ij}(e^{-2\alpha_{ij}} - 2e^{-(\alpha_{ij} + \Delta R_{IJ})} + 1) \quad (3.2)$$

donde : $\Delta R_{IJ} = R_{IJ} - R_{0IJ}$ y R_{0IJ} es la distancia de enlace de mínima energía entre los átomos I y J .

El potencial propuesto conserva la forma del potencial MCHO que se ha descrito en la sección 3 para las interacciones entre átomos no ligados, a diferencia de los ligados, en las cuales se sustituye el potencial exponencial atractivo repulsivo $A_{ij}e^{-\alpha_{ij}R_{IJ}} - B_{ij}e^{-\beta_{ij}R_{IJ}}$, por el potencial de Morse (ecuación 3.2).

Ajuste del potencial del monómero de ácido propiónico vibracional

A partir de una geometría inicial del ácido propiónico se genera una superficie de potencial vibracional, variando en forma sistemática las longitudes y los ángulos de enlace y dihedros. Con las geometrías así generadas se ajusta el primer grupo de parámetros del potencial. A pesar de que podría haberse empleado algún método tradicional de minimización de geometrías, (por ejemplo el de Gaussian), se aprovechó esta forma de minimización para probar la capacidad del MCHO vibracional en reproducir las diferentes geometrías del monómero deformado.

A continuación se inició un proceso iterativo en el que se alterna una simulación *MC* del monómero vibracional descrito por el potencial obtenido

en el último ajuste, y el cálculo *ab-initio* de un conjunto de geometrías generadas por la simulación. El procedimiento de minimización consta de las siguientes etapas:

1. Se construye la forma analítica del potencial con las posiciones de los átomos en la geometría de energía mínima.
2. Se ajustan los parámetros del potencial a la superficie vibracional por medio de técnicas numéricas de optimización.
3. Se genera un nuevo grupo de geometrías por medio de simulaciones por Monte-Carlo del monómero vibracional.
4. Se calcula *ab-initio* el grupo de geometrías seleccionadas al azar.
5. Si el error en la energía calculada por el potencial es mayor al 10%, las geometrías se agregan a la superficie vibracional y se reinicia el paso 2.

En caso de que se obtenga una energía menor al mínimo considerado, se reinicia el proceso desde el paso 1.

Este procedimiento se repitió incluyendo en la superficie las nuevas geometrías calculadas, hasta que el potencial reprodujo el valor *ab-initio* de las nuevas geometrías en un 90% y no se encontraron nuevos mínimos. La superficie vibracional final para la molécula de ácido propiónico consta de 160 puntos. El ajuste entre la energía *SCF* y la del modelo tiene una desviación estandar de 1.366. como se muestra en la figura 3.3. En la tabla 3.1 se encuentra la geometría del monómero de mínima energía, obtenida por este método. Los valores de los parámetros del potencial vibracional se presentan en la tabla 3.2. Están dados para distancias en *u.a.* y energías en *kcal/mol.*

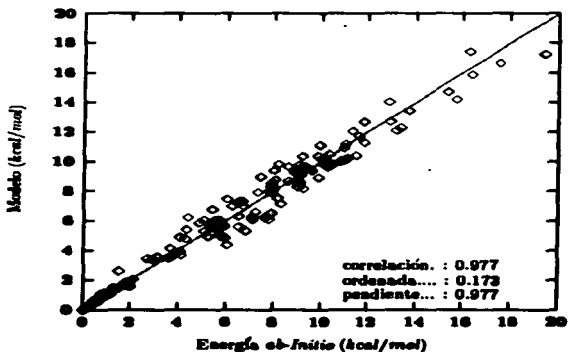


Figura 3.3: Ajuste del potencial analítico para el monómero vibracional de ácido propiónico. La calidad del ajuste se incluye en la figura.

Atomo	X	Y	Z
H1	0.00	0.00	0.00
O1	0.400087	1.58318	-0.835671
C1	-1.7362	2.55364	-2.23647
O2	-3.98311	1.54094	-2.07347
C2	-1.04735	5.03364	-3.6236
H21	-2.45768	6.38866	-2.95921
H22	-1.3985	4.84075	-5.63082
C3	1.679	6.04345	-3.0912
H31	1.86762	7.7493	-4.1929
H32	1.92293	6.34016	-1.07422
H33	3.02413	4.66348	-3.82478

Tabla 3.1: Geometría del monómero de mínima energía del ácido propiónico, las distancias se expresan en u.a.

Átomo	Carga	K
H _o	.76	110.08
O ₁	-.90	60.908
C ₁	.76	675.40
O ₂	-.79	676.99
C ₂	-.90	53.21
H _c	.39	397.64

ij-intra	A_{ij}	a_{ij}	B_{ij}	B_{ij}
H - O ₁	13421.01	0.02	-63274.28	0.03
H - C ₁	9681.38	1.47	-404.59	0.47
O ₁ - O ₂	2474892.00	2.03	-234503.00	1.44
O ₂ - C ₁	8060.73	0.49	-14151.02	0.026
H - H	9687.33	2.43	-21506.75	1.94

ij - intra _u	C_{iju}	D_{iju}	a_{iju}
H - O ₁	1.73	5222.33	4.59
H - C ₁	0.12	3130.038	10.78
O ₁ - O ₂	.95	661378.30	4.05
O ₁ - C ₂	0.03	8920025.00	10.12
O ₂ - C ₁	0.83	21369.34	4.12
H - H	1.91	171437.40	9.53

ij - intra _l	C_{ijl}	D_{ijl}	a_{ijl}
H - O ₁	296.90	0.84	0.78
H - C ₁	32.58	2.03	1.32
O ₁ - C ₁	1252.26	0.36	3.13
O ₂ - C ₁	8686.25	0.18	1.72
O ₂ - C ₁	363.59	0.81	0.36

ij-ligada	M_{ij}	a_{ij}	R_{eqij}
H - O ₁	2425.30	3.88	1.79
H - C ₁	199.50	2.62	2.07
O ₁ - C ₁	19.50	5.98	2.80
O ₂ - C ₁	603.54	8.52	2.50
O ₂ - C ₁	2299.15	12.10	2.86

Tabla 3.2: Parámetros del potencial MCHO para el monómero vibracional; los parámetros están dados para distancias en [u.a.] y energías en [kcal/mol]. La tabla diferencia el tipo de interacciones intramoleculares en los subíndices "l" se indican los parámetros entre átomos ligados, los subíndices "u" entre los átomos no ligados

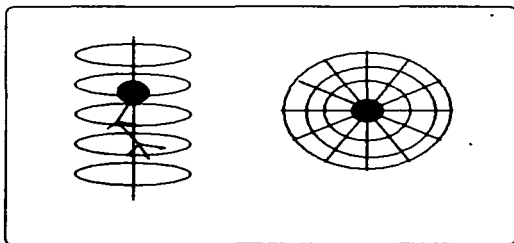


Figura 3.4: Forma de la malla con la que se muestra la superficie inicial de interacción ácido propiónico-agua.

3.4.2 La superficie de potencial de interacción

La superficie inicial de los dímeros ácido propiónico-agua, se obtuvo variando sistemáticamente la posición de tres diferentes orientaciones de la molécula de agua, sobre una malla construida por líneas de aproximación en diferentes ángulos, sobre los planos de corte de la molécula de ácido propiónico. La figura 3.4 muestra la forma de esta malla.

Es claro que la forma de muestreo descrita es arbitraria y es posible que no incluya zonas importantes del espacio de configuraciones del sistema. Se procede entonces a refinar la superficie por medio de un proceso iterativo que se empieza con el ajuste de los parámetros del potencial sobre la superficie inicial. Con el potencial así obtenido se hace una simulación *MC* con la que se genera un grupo de dímeros cuyas geometrías se seleccionan al azar. Posteriormente se evalúa su energía *ab-initio* y se compara con el valor calculado por medio del potencial. Si la discrepancia entre los dos valores es mayor del 10 %, el dímero se incluye en la superficie y se reajustan los parámetros nuevamente. Este proceso debe repetirse el número de veces necesario hasta que se considere que las zonas relevantes del espacio de configuraciones queden representadas adecuadamente. Es posible que aun habiendo seguido este procedimiento hayan quedado zonas importantes del potencial con un muestreo inadecuado, esto se detecta en la simulación ya

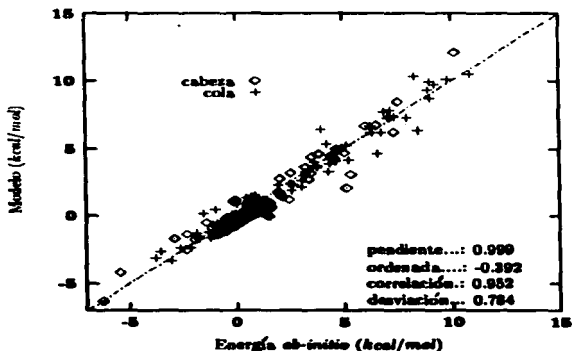


Figura 3.5: Comparación entre el modelo de potencial analítico para la interacción ácido propiónico-agua, y sus valores correspondientes SCF. Las cruces distinguen a los dímeros con la molécula de agua cercana a la cabeza y los rombos a los de moléculas de agua cercanas a la cola. La línea punteada representa los valores de la energía del modelo igual a la energía *ab-initio*. La gráfica incluye la calidad del ajuste.

que se obtienen resultados incorrectos que hacen necesaria una nueva etapa de refinamiento de la superficie de potencial.

En la figura 3.5 se presenta el acuerdo logrado entre los valores de la energía de interacción calculada *ab-initio* y con el potencial analítico.

3.4.3. Las no aditividades.

La superficie final consta de 460 puntos; en la gráfica se distinguen con rombos los puntos de las geometrías de dímeros formados por aguas cercanas a la cabeza y con cruces los de aguas cercanas a la cola. Es importante notar que se obtienen energías atractivas alrededor de ambas zonas de la molécula. La figura incluye la calidad de los parámetros de ajuste. El efecto que ejerce sobre la energía de interacción entre un par de moléculas la presencia de una tercera, se caracteriza con la no aditividad del cúmulo,

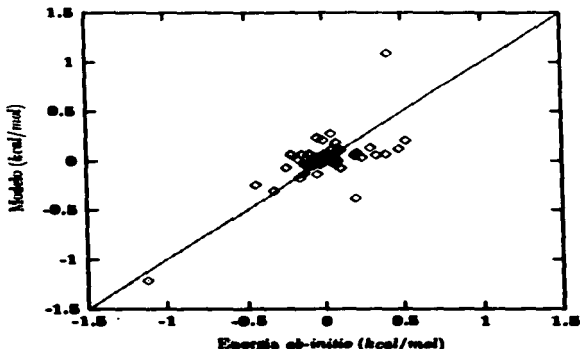


Figura 3.6: Comparación entre los valores del potencial para las energías de las no aditvidades de trímeros ácido propiónico-agua-agua y su contraparte calculada a nivel SCF. La línea continua representa los valores de la no aditvidad calculada por el modelo, igual a la no aditvidad *ab-initio*.

y se calcula como la diferencia entre la energía de interacción del agregado menos la energía de la interacción de los cúmulos de menor orden. (Ver sección 2.3.2).

Con el fin de evaluar la capacidad del potencial obtenido para reproducir estos efectos, se seleccionaron al azar un grupo de 50 trímeros agua-agua-ácido propiónico de una simulación MC y se compararon los valores calculados *ab-initio* y por medio del modelo de potencial. En la figura 3.6 se muestra la correlación que existe: como se puede ver las no aditvidades calculadas por ambos métodos son pequeñas, comparadas con la energía de interacción de dímeros. A pesar de que el potencial no se ajustó para reproducir las correcciones por no aditvidad, se obtiene una concordancia razonable en los datos, por lo que se puede tener confianza en que el modelo reproduce razonablemente estas contribuciones.

3.4.4 La transferibilidad del potencial.

La idea de obtener un potencial transferible se hace especialmente atractiva debido al alto costo de cómputo que tiene la obtención de potenciales de interacción *ab-initio* de moléculas grandes, como son los hidrocarburos y sus derivados. Si la transferibilidad es posible, se puede simular el potencial de cualquier molécula, por grande que sea, a partir del potencial obtenido para una molécula pequeña de la misma familia.

En los últimos años se han usado potenciales transferibles para la interacción hidrocarburo-agua [140], inclusive en proteínas [141], y esto nos da confianza en la viabilidad de obtener un potencial MCHO que, a diferencia de los potenciales transferibles existentes, incluya explícitamente polarizabilidad y efectos de muchos cuerpos. A fin de conseguir el mayor grado de transferibilidad posible, se prueban cinco diferentes formas del potencial de interacción MCHO que se ajustan a la superficie *ab-initio* del potencial ácido propiónico-agua. Una vez obtenido el valor de los parámetros en cada caso, se prueba la capacidad de cada forma para reproducir las energías de interacción de seis ácidos de la misma familia, con longitud de la cadena alifática entre uno (ácido acético) y siete carbonos (ácido caprílico).

Las geometrías de las moléculas de cada ácido se construyeron a partir de la geometría de mínima energía que se obtiene para el ácido propiónico (ver sección 4.1.2 de este capítulo). En ella se replican el número de grupos metileno necesarios, en la posición que ocupa el grupo metilo del ácido propiónico, hasta obtener la longitud de la cadena alifática propia de cada ácido. Los potenciales de interacción para cada ácido se obtuvieron transfiriendo los parámetros del potencial propiónico-agua de la siguiente manera. Se asignó el valor de los parámetros correspondientes a los átomos de los grupos carboxilo y metilo, y se repitieron los parámetros relativos al grupo metileno, el número necesario de veces hasta completar el total de carbonos de la cadena de hidrocarburo de cada ácido.

La flexibilidad del MCHO (ver sección 3 de este capítulo) nos permite analizar diferentes formas del potencial para seleccionar el que presente mejor acuerdo con los valores *SCF* de la energía de interacción para el grupo

de ácidos seleccionados. En el análisis de transferibilidad se probaron cinco formas de potencial propiónico-agua y se seleccionó el que reproducía mejor los cálculos SCF en el conjunto de energías de interacción agua-ácidos. El potencial elegido cuenta con ocho tipos de átomos, y 15 interacciones entre ellos, considera dos tipos de oxígeno, el del oxidrilo (O_1), y el del carboxilo (O_2), un solo tipo de hidrógeno (H_1), y tres tipos de carbonos (C_1) para el carboxilo, (C_2) para el metileno y (C_3) para el metilo. El modelo de molécula de agua considerado incluye un tipo de hidrógeno (H_w) y uno de oxígeno (O_w).

En las interacciones se distingue entre inter e intra moleculares y se consideran diferentes sólo las de pares de átomos de especies atómicas diferentes, o de la misma especie pero de diferente molécula. Se tienen entonces, seis interacciones intramoleculares del ácido carboxílico, tres para el agua y seis para las intermoleculares ácido-agua. La tabla 3.3 resume las interacciones átomo-átomo del potencial seleccionado.

Interacciones intramoleculares del ácido			
$C_a - H_a$	$C_1 - H$	$C_2 - H$	$C_3 - H$
$C_a - C_a$	$C_1 - C_2$	$C_1 - C_3$	$C_2 - C_3$
$C_a - O_a$	$C_1 - O$	$C_2 - O$	$C_3 - O$
$O_a - H_a$	$O_1 - H$	$O_2 - H$	
$O_a - O_a$	$O_1 - O_2$		
$H_a - H_a$			

Interacciones intermoleculares ácido-agua			
$C_a - H_w$	$C_1 - H_w$	$C_2 - H_w$	$C_3 - H_w$
$O_a - H_w$	$O_1 - H_w$	$O_2 - H_w$	
$H_a - H_w$			
$C_a - O_w$	$C_1 - O_w$	$C_2 - O_w$	$C_3 - O_w$
$O_a - O_w$	$O_1 - O_w$	$O_2 - O_w$	
$H_a - O_w$			

Tabla 3.3: Interacciones átomo-átomo del potencial transferible. Se separa en dos secciones en la primera las interacciones intramoleculares del ácido propiónico, en la segunda las interacciones intermoleculares entre los átomos del ácido (a) y el agua (w). Se muestra también cuales interacciones se consideran iguales y cuales diferentes.

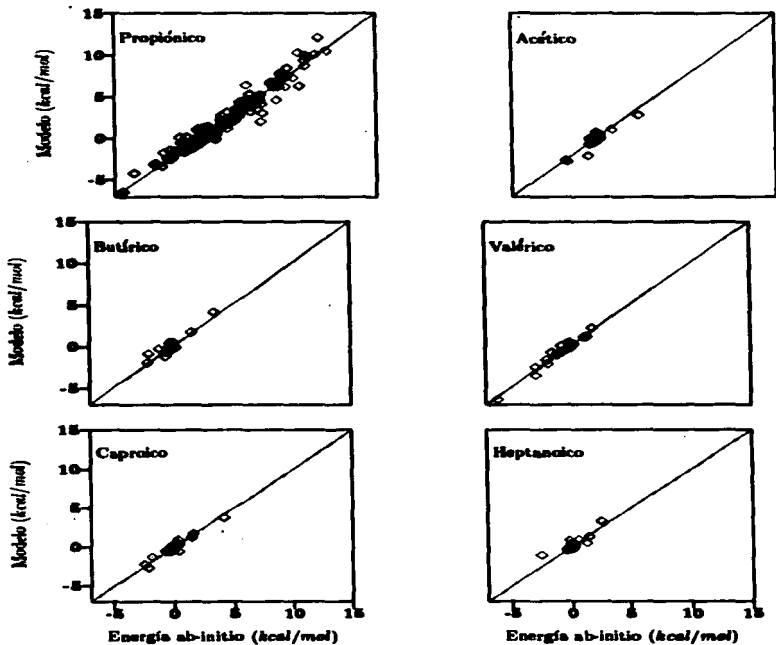


Figura 3.7/Acuerdo obtenido entre el potencial analítico derivado del ácido propiónico-agua y las energías SCF para los ácidos carboxílicos de 2 a 7 carbonos y el agua.

Átomo	q_i	K_i
H	0.459	136.17
O1	-0.573	43.99
C1	0.465	149.07
O2	-0.553	42.91
C2	-0.986	161.83
C3	-1.212	64.24

Interacción	A_{ij}	a_{ij}	B_{ij}	b_{ij}
H-O	13671.34	2.29	-563336.40	2.41
H-C	6111.37	2.02	-866426.00	1.79
C-O	25015.29	1.49	-553261.90	1.65
O-O	3450.45	2.21	-535549.50	1.19
C-C	38354.31	2.49	-1026362.00	1.44
H-H	6721.27	2.99	-371223.10	1.91
H-O _w	6001.98	1.98	-26073.87	2.72
O-O _w	7062.29	2.26	-64655.03	4.68
C-O _w	329415.60	2.41	-119878.30	2.72
H-H _w	4756.21	1.56	-4099.91	1.49
O-H _w	6745.27	1.94	-34461.65	2.76
C-H _w	24671.61	2.54	146182.60	2.66

Interacción Inter	C_{ij}	D_{ij}	m_{ij}
H-O _w	1.00	240599.90	8.16
O-O _w	1.00	629236.00	12.49
C-O _w	1.00	261619.70	6.92
H-H _w	1.00	129759.90	14.20
O-H _w	1.00	60396.69	10.47
C-H _w	1.00	110455.00	11.13

Interacción Intra	C_{ij}	D_{ij}	m_{ij}
H-O	0.30	5631.31	7.07
H-C	0.82	416.63	11.29
C-O	0.02	2.09	5.98
O-O	7.29	205.66	10.95
C-C	0.52	220.97	0.88
H-H	0.29	11899.71	6.98

Tabla 3.4: Parámetros de la interacción molecular entre el ácido carboxílico y el agua, para distancias en u.a. y energía en Kcal/mol. Se ha mostrado que estos parámetros son transferibles a los ácidos carboxílicos entre el acético y el heptanoico.

Una vez generadas las diferentes formas del potencial de interacción se implementan en las simulaciones *MC* para los ácidos acético, butírico, valérico, hexanoico y heptanoico. De ellas se extrajeron al azar 50 geometrías de dímeros y se procedió a comparar las energías *SCF* y las calculadas con los potenciales de prueba seleccionándose el modelo que presentó la mayor correlación entre las dos energías. Los parámetros finales del potencial de interacción ácido propiónico-agua se presentan en la tabla 3.4. (Los parámetros de la tabla están dados para distancias en u.a. y energías en *kcal/mol*). Para la interacción agua-agua, se usan los parámetros reportados en la referencia [121]. En la figura 3.7 se presenta la concordancia entre los valores *ab-initio* y los calculados con el potencial MCHO elegido, y muestra que éste reproduce las energías de interacción *ab-initio* entre el agua y los ácidos desde el acético hasta el hexanoico, con al menos la misma precisión que reproduce las de la interacción con el ácido propiónico. Por lo tanto, podemos afirmar que el potencial obtenido es transferible y que es posible hacer simulaciones confiables con moléculas de los diferentes ácidos y el agua, sin que se requiera repetir los cálculos *ab-initio* ni el ajuste de parámetros del potencial. Para confirmar este hecho se implementó la simulación de la solución infinitamente diluida del ácido valérico. A pesar de que el trabajo fue suspendido en la etapa preliminar de producción, debido a que el tamaño de la caja de simulación es muy pequeño para obtener resultados confiables del sistema, su comportamiento cualitativo fue satisfactorio. Por lo tanto podemos afirmar que potencial se ha transferido con éxito.

3.5 El modelo de simulación numérica.

Las diferentes soluciones acuosas se simulan por el método de Monte-Carlo en el ensamble Canónico (NVT). El cálculo computacional incluye el muestreo por importancia de Metrópolis. La celda empleada es cúbica con longitud media de 20.55 u.a., condiciones periódicas a la frontera y corte de potencial, esférico con 20.55 u.a. de radio. Las soluciones acuosas de los ácidos dentro de la celda computacional se simulan con una molécula de ácido y las moléculas de agua necesarias para obtener la densidad de 0.949 *gr/ml*, que corresponde al promedio en el rango de temperaturas simuladas (de 285 a 330 K.). Así en el caso del ácido propiónico se incluyen 338

moléculas de agua.

Es importante notar que al poner una sola molécula de ácido se simula una solución infinitamente diluida puesto que no existen interacciones soluto-soluto. Sin embargo, al calcular la concentración correspondiente a la proporción de moléculas de agua involucradas, la concentración resultante es cercana a 0.19 M, indiscutiblemente mayor a la de una solución infinitamente diluida. Esta inconsistencia del modelo está presente en todas las simulaciones con una sola molécula de soluto y es consecuencia de tener una celda computacional finita. Si bien las disoluciones acuosas de ácido propiónico tienen asociadas los fenómenos de dimerización y disociación del ácido [43],[99],[100], puesto que se modela una solución a dilución infinita, la dimerización es inexistente.

Para evaluar el efecto de la disociación, a partir de la constante K_a de disociación del ácido y su concentración real en la caja (0.19 M.), se obtiene que la concentración de ácido disociado es del 0.78%. Por lo tanto para efecto de este estudio se considera despreciable, y en consecuencia podemos afirmar que una sola molécula de ácido sin disociar es una buena aproximación a una solución acuosa de ácido propiónico que se simula.

3.6 Los programas de cómputo.

En su mayoría, los programas de cómputo empleados han sido desarrollados por el grupo de Biofísica del IF-UNAM. Parte de este trabajo de tesis consistió en adecuar los programas para incluir moléculas flexibles, la obtención de resultados del interés particular de este estudio y dar solución a problemas específicos surgidos durante el desarrollo del trabajo. A continuación se incluye una relación de los cálculos y los programas empleados.

- La superficie de potencial *ab-initio*, se calculó con el programa PSHF [143],[144].
- El ajuste de parámetros del potencial MCHO, con el programa PO-TOP. (Desarrollado en el Laboratorio de Biofísica del IF-UNAM en Cuernavaca). Este programa emplea la subrutina VA05 [145], un método multivariacional para la búsqueda de los valores óptimos de

los parámetros que satisfagan la función de error que es del tipo de mínimos cuadrados.

- La simulación por Monte-Carlo con el programa MONTECUERNA [146].
- Los perfiles de isodensidad de moléculas de agua alrededor del soluto. se graficaron con el programa GRASP [147].

Las modificaciones a los programas fueron las siguientes:

• **POTOP:**

- ajuste de los parámetros del potencial MCHO flexible.

• **MONTECUERNA:**

- simulaciones de moléculas flexibles,
- cálculo del valor esperado de las propiedades de la solución alrededor de las diferentes zonas de la molécula de soluto,
- cálculo del valor esperado de las propiedades de la solución en el interior de envoltentes de 2 u.a., alrededor de la molécula de soluto.
- cálculo de la distribución volumétrica de las moléculas de agua alrededor del soluto.

Capítulo 4

Resultados.

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en las simulaciones por Monte-Carlo de las soluciones acuosas infinitamente diluidas de ácido propiónico a 285, 298 y 330 K. En la primera parte se describen la obtención de los resultados y la forma en que se presentan. En la segunda, se muestra la evolución de las propiedades del sistema en el transcurso de la simulación, y se valida el modelo. Por último se hace la discusión de los resultados obtenidos.

4.1 Obtención de resultados y su presentación.

Los valores esperados de las propiedades del sistema corresponden a su promedio estadístico en las configuraciones generadas por el método de simulación. Los métodos de simulación nos permiten determinar, además, cómo varían localmente algunas de las propiedades fisicoquímicas y termodinámicas del sistema; para ello se divide el espacio en elementos discretos de volumen dentro de los cuales se calculan los promedios. En este trabajo resulta de gran interés, dado el carácter anfipático del soluto, analizar las diferencias locales producidas por el agua alrededor de sus grupos constitutivos: cabeza y cola.

4.2 Variación de las propiedades fisicoquímicas de la solución

El valor de la energía de interacción se calcula como el promedio estadístico de esta propiedad en las moléculas contenidas en la región del espacio de

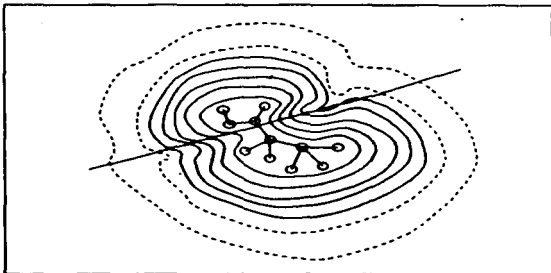


Figura 4.1: Envolturas con un ancho de 2 u.a. alrededor del soluto

interés. Si se evalúa promediando por separado la energía de interacción de las moléculas de agua entre sí, y las del agua con el soluto se puede analizar en forma independiente el comportamiento de cada una de estas contribuciones.

La forma en que varía las energía de interacción entre las moléculas de la solución se estudia por medio de funciones de distribución de energía. Estas se definen como su valor promedio en las moléculas de agua cuyo oxígeno se encuentra a un cierto rango de distancia alrededor del del átomo más cercano de la molécula del soluto (distancia de mínima aproximación). Las funciones de distribución de energía (edf) muestran la variación de los promedios, restringidos a la región cercana a la cabeza o a la cola.

Con el fin de mejorar la estadística en el cálculo de la variación local de la energía de interacción, el espacio de simulación se divide en elementos discretos, por medio de 15 envolturas de 2.0 u.a. de espesor que circundan a la molécula de soluto conservando su forma. Las envolturas se dividen a su vez en dos zonas, para distinguir las regiones que rodean a la cabeza y a la cola del soluto (ver figura 4.1). Los valores de la energía dentro de los elementos de volumen se calculan promediando las energías de interacción de las moléculas en su interior. Puesto que se consideran muestras

estadísticas mayores que en las funciones de distribución de energía, los resultados son cuantitativamente más confiables. Es importante subrayar sin embargo que al ser mucho más finos, los elementos discretos del espacio considerados en las funciones de distribución de energía, permiten apreciar con mayor detalle los cambios locales que se pierden al promediar sobre todas las partículas contenidas en las envolventes. En consecuencia, la descripción cualitativa del cambio de la propiedad se describe mejor por medio de las funciones de distribución de energía, los resultados cuantitativos para que sean confiables requieren de los promedios dentro de las envolventes. Esta forma de determinación de la variación local de propiedades macroscópicas como la densidad, la entalpía y la energía libre puede analizarse también mediante sus valores promedio dentro de las envolventes.

4.3 Variaciones estructurales de la solución en la vecindad del soluto.

Puesto que el efecto hidrofóbico se explica en términos de cambios en la estructura del agua alrededor del soluto, resulta de sumo interés explorar la variación de estructura en el sistema simulado. Esto se consigue tradicionalmente por medio de las funciones de distribución radial (fdr). Las funciones de distribución radial por pares, describen la probabilidad estadística de encontrar un átomo a cierta distancia de otro. De estas funciones puede extraerse información importante para determinar la estructura de la solución. La presencia de máximos en las funciones indican que existen zonas del espacio en los que los átomos considerados se localizan preferentemente, por tanto son evidencia de estructura en el sistema. Mientras más estrecho es el máximo existe mayor estructura; el área bajo la curva indica el número de átomos en promedio que se encuentran a la distancia a la que se presenta el máximo. En el caso de soluciones acuosas esto nos permite determinar el número de coordinación de las capas de hidratación alrededor del soluto.

Las diferencias estructurales entre dos sistemas se manifiestan como cambios en la posición y el ancho de los máximos que aparecen en sus funciones de distribución radial. En este trabajo, se exploran las diferencias de estructura entre:

1. La solución y el agua pura.- Esta se estudia comparando las funciones de distribución radial oxígeno-oxígeno del agua en bulto, con las funciones de distribución a diferentes temperaturas y distancias del soluto. El valor correspondiente al agua en bulto se obtuvo a partir de aguas muy lejanas en la misma simulación.
2. Los grupos hidrofóbico e hidrofílico del soluto.- Comparando las funciones de distribución radial entre los átomos de oxígeno del agua y los diferentes carbonos del ácido;
3. Las soluciones a diferentes temperaturas.- Se obtienen comparando las funciones de distribución obtenidas para las diferentes simulaciones.

En forma análoga a lo que ocurre con la determinación de los valores de la energía dentro de las envolventes, al promediar los datos estadísticos que dan origen a las funciones de distribución radial, se pierde el detalle de los cambios de estructura local en las proximidades del soluto. Para tener una visión fina de la distribución de las moléculas de agua en la solución se calcularon los valores promedio de la distribución volumétrica de las moléculas de agua. Para esto se dividió el espacio ocupado por la celda computacional en elementos discretos de volumen de 2 u.a. de lado, y se determinó la frecuencia con que estos elementos se encuentran ocupados por los átomos de oxígeno de las moléculas de agua durante la simulación. La frecuencia se normaliza dividiéndola entre el número total de configuraciones, así se tiene una distribución de densidad de átomos de oxígeno, en unidades arbitrarias. La distribución volumétrica se presenta por medio del programa GRASP [147], con vistas estereoscópicas de los contornos de isodistribución de átomos de oxígeno sobre superficies de van der Waals a 3.0, 3.5, 4.0 y 4.5 u.a de distancia alrededor del soluto.

4.4 Evolución de las propiedades del sistema durante la simulación.

Desde hace varios años se ha afirmado que los sistemas que involucran soluciones de moléculas no-polares requieren un número de configuraciones muy grande para alcanzar el equilibrio [74], [126], [127]. En este estudio existe un especial interés en evaluar esta condición ya que la etapa previa a alcanzar el equilibrio contribuye en forma importante al costo del cálculo, y en el

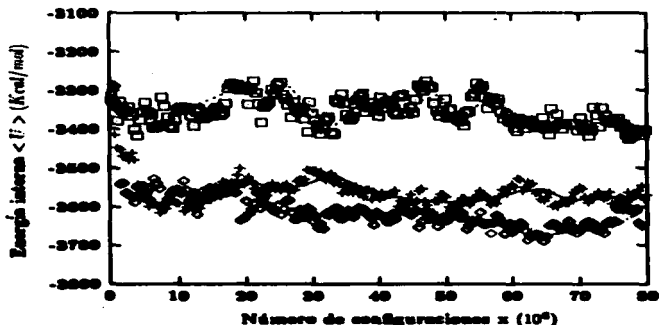


Figura 4.2: Evolución de la energía interna de la simulación con el número de configuraciones a 285 K (\blacktriangle), 298 K (\blacktriangle), y 330 K (\blacktriangle). Cada símbolo corresponde a 0.4 millones de configuraciones. La línea muestra los promedios sobre muestras de 4 millones de configuraciones.

caso de los sistemas formados por moléculas grandes como los fosfolípidos de membrana, el costo del cálculo es determinante para la viabilidad del estudio. La afirmación anterior se basa en el hecho de que la simulación de un millón de configuraciones del sistema ácido propiónico-agua requiere del orden de una hora de tiempo de máquina, (las simulaciones se corrieron en la Cray UNAM), Esto implica un total de 8,000 horas de cálculo de las cuales el 25% corresponden a la etapa de equilibrio. Al aumentar el número de átomos en el soluto el tiempo se incrementa en forma geométrica haciéndose incoateable el cálculo de moléculas grandes.

Con el fin de estimar la dependencia de los resultados con el número de configuraciones se corrieron un total de 80 millones, para cada temperatura considerada. La energía que resulta de las simulaciones contra el número de configuraciones, a 285, 298 y 330 K, se presenta en la figura 4.2.

Las diferencias que ocurren, para cada temperatura, tanto en la evolución de la energía como en las fluctuaciones asociadas hacen evidente la necesidad de un análisis particular de cada sistema que se simula en un rango

amplio de configuraciones. Una vez que se ha determinado la evolución de la energía del sistema se puede determinar con cierta confianza el tamaño de la etapa de equilibrio, sin embargo, no sucede así con el tamaño de la muestra estadística requerida para obtener promedios confiables de las propiedades del sistema. Al examinar la dependencia de las funciones de distribución radial (figura 4.3) y de las distribuciones de energía (figura 4.4) con el número de configuraciones, se observa que el tamaño requerido de la muestra es mucho mayor al que podría suponerse, sólo con base en las fluctuaciones de la energía.

En la figura 4.3 se presenta la comparación de las funciones de distribución radial entre los oxígenos del agua y el carbón del grupo carboxilo (C1), el carbón central (C2) y el carbón del grupo metilo terminal (C3), para tres muestras estadísticas de 20 M. de configuraciones una vez concluida la etapa de equilibrio. La *fdR* que corresponde al grupo polar converge después de pocas configuraciones (del orden de los 20 M), sin embargo alrededor del grupo no polar las funciones de distribución son diferentes para cada una de las muestras por lo que se puede concluir que se necesita una muestra muy grande (del orden de los 50 M.), para tener promedios que compensen adecuadamente a las fluctuaciones del sistema. En las gráficas de la figura 4.4 se muestra la dependencia de la energía de interacción soluto-agua con respecto al número de configuraciones en las tres zonas de la molécula. En forma análoga a lo que ocurre con las *fdR* alrededor del grupo polar se alcanza la convergencia en 20 M. mientras que alrededor del no polar son necesarias al menos 50 M.

Las funciones de distribución de energía para la interacción agua-agua, (ver figura 4.5) tienen un comportamiento semejante a las de la interacción del agua con el grupo polar y requieren muestras pequeñas (del orden de 20 M.) para alcanzar valores de equilibrio ya que sus fluctuaciones no son notables.

4.5 Cálculo de la entalpía de solvatación.

Las propiedades termodinámicas de solvatación ΔM_s se calculan como:

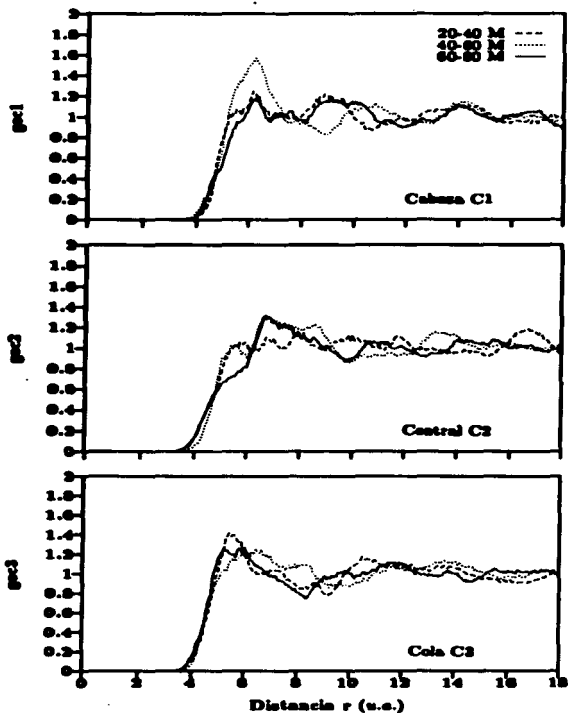


Figura 4.3: Evolución de las funciones de distribución radial del oxígeno del agua alrededor de los carbonos de los grupos carboxilo C1, metileno C2, y metilo C3. Se presentan tres muestras estadísticas de 20 millones de configuraciones a lo largo de la simulación. La temperatura es de 298 K.

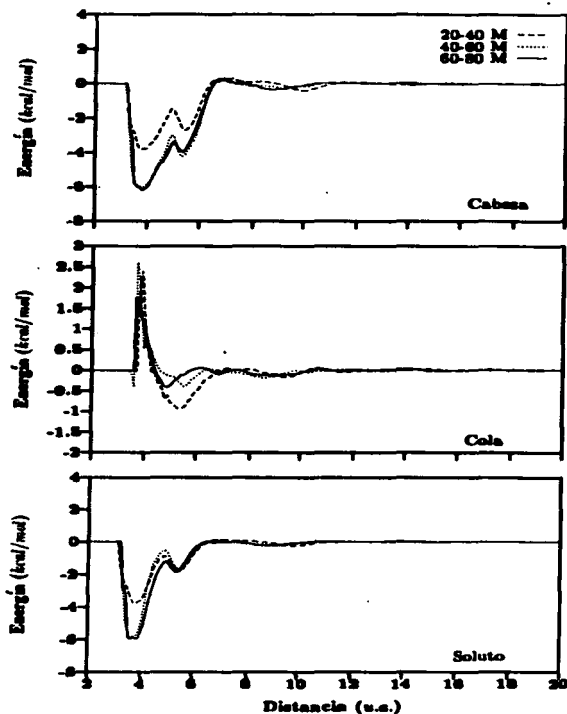


Figura 4.4: Evolución de la energía de interacción ácido propiónico-agua con el número de configuraciones. Se presentan tres muestras estadísticas de 20 millones de configuraciones a lo largo de la simulación. La temperatura es de 296 K.

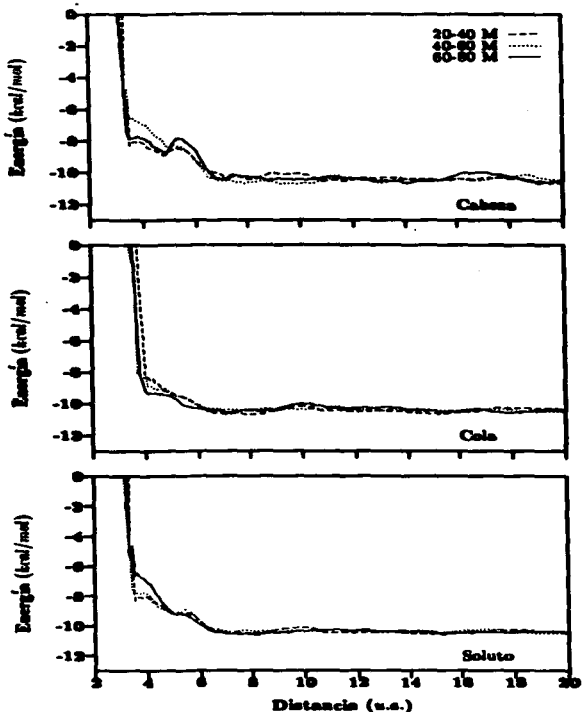


Figura 4.5: Evolución de la energía de interacción agua-agua en presencia de ácido propiónico con el número de configuraciones. Se presentan tres muestras estadísticas de 20 millones de configuraciones a lo largo de la simulación. La temperatura es de 298 K.

$$\Delta M_s = \langle M_{sol} \rangle - \langle M_w \rangle$$

donde $\langle M_{sol} \rangle$ es el valor esperado de la propiedad en la solución, y $\langle M_w \rangle$ el valor de la propiedad en el agua pura.

Para la energía interna de solvatación tenemos entonces:

$$\Delta U_s = \langle U_{sol} \rangle - \langle U_w \rangle$$

En este caso, se considera que la entalpía de solvatación (ΔH_s) es aproximadamente igual a la energía interna de solvatación (ΔU_s). Esto se debe a que:

$$\Delta H_s = \Delta U_s - \Delta PV = [\langle U_{sol} \rangle - \langle U_w \rangle] - [\langle PV_{sol} \rangle - \langle PV_w \rangle]$$

y puesto que en este modelo existe una sola molécula de soluto:

$$\langle PV_{sol} \rangle \approx \langle PV_w \rangle ; \text{ por consiguiente } \Delta H_s \approx \Delta U_s$$

La entalpía de solvatación se calcula como la diferencia entre el valor esperado de la energía total de la solución menos el valor correspondiente de la entalpía de las moléculas de agua contenidas en la solución. En este trabajo no se le asigna el valor de la entalpía del agua pura, al obtenerlo en una simulación de agua pura sino el del agua dentro de la caja de simulación, en la zona más alejada del soluto, ya que se considera que en esta región el agua tiene la condición del agua en bulto de la solución. Este procedimiento ha probado ser más adecuado [112], [139] que el de restar el que se obtiene en una simulación de agua pura, y se sustenta en el hecho de que las aproximaciones que introduce el método de simulación se compensan al restar las entalpías del agua y de la solución puesto que se obtienen de la misma simulación. Estas aproximaciones son:

- El tamaño de la caja y el número pequeño de partículas (del orden de cientos), que hace sumamente difícil tener moléculas de agua bajo las mismas condiciones termodinámicas, y densidad local que el agua pura.

- El corte de potencial y las condiciones a la frontera que incluyen errores debidos a los efectos de largo alcance, muy semejantes, tanto en la solución como en el agua puesto que se obtienen de la misma simulación.

Estos efectos se hacen evidentes en las figuras 4.6 y 4.7 que presentan respectivamente la dependencia con la distancia de la energía de interacción agua-agua y la densidad. En ellas se aprecian fluctuaciones en los valores de la propiedad y una pendiente positiva aun en las inmediaciones de la pared de la caja de simulación (a 20.05 u.a. de su centro). Desafortunadamente esto implica que la simulación no es capaz de permitir que el agua recupere su condición de bulto, y estrictamente sólo se tiene la reproducción del fenómeno de hidratación del soluto en forma parcial.

4.5.1 Cálculo de la energía de interacción del agua en bulto de la solución.

Una de las mayores dificultades en la determinación de la entalpía de solvatación es la evaluación de la contribución del agua en bulto. Con base en la variación de los valores de la energía con la distancia, que presenta la gráfica 4.6, es preciso considerar el "agua en bulto" como el agua contenida en la región más alejada del soluto, donde las fluctuaciones de la energía de interacción agua-agua disminuyen sensiblemente y la estadística todavía no ha disminuido por efecto de los límites de la celda computacional. En la figura 4.8 se muestra cómo varía el volumen de las envoltentes dentro de la caja de simulación. Dado que el volumen se reduce sustancialmente a distancias mayores a las 20 u.a. se considera que la muestra estadística no debe rebasar esta distancia. Para determinar el límite inferior del intervalo de volumen no se puede echar mano de un criterio tan simple. Se recurrió entonces a calcular el valor esperado de la energía del agua en diferentes zonas comprendidas entre 14 y 20 u.a. de distancia al soluto.

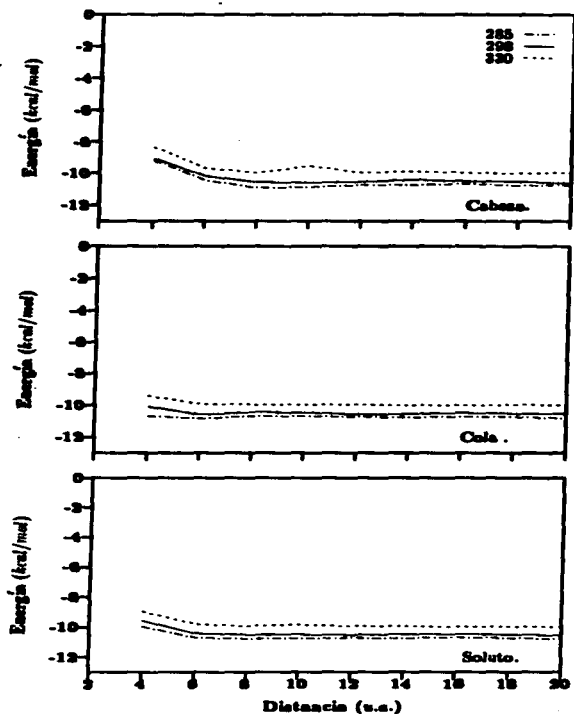


Figura 4.6: Dependencia local del valor promedio de la energía de interacción agua-agua en envolturas de van der Waals de 2 u.a. de ancho alrededor de la cabeza, la cola y la molécula de soluto. A 285K, 298K, and 330K.

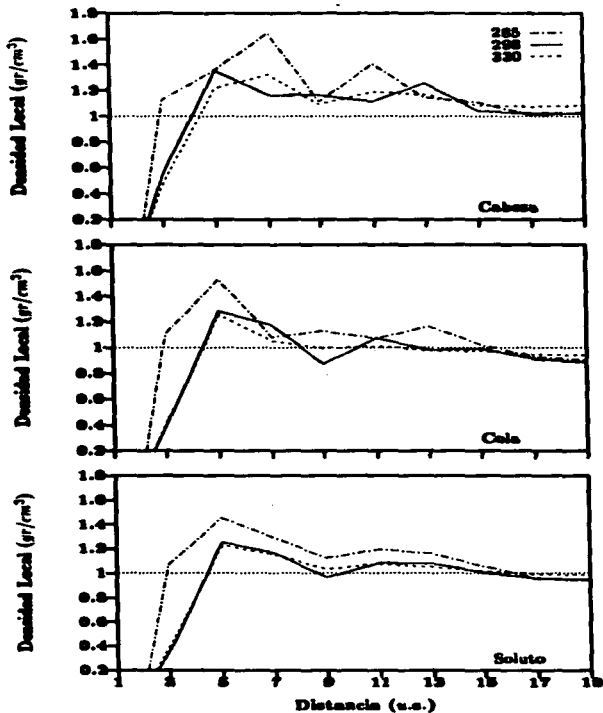


Figura 4.7: Dependencia local del valor promedio de la densidad relativa de la solución en envolturas de van der Waals de 2 u.a. de ancho alrededor de la cabeza, la cola y la molécula de soluto. A 285K, 296K, and 330K.

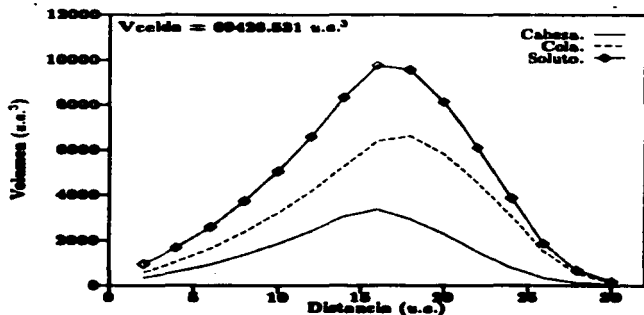


Figura 4.8: Variación del volumen de las envolturas de van der Waals de 2 u.a. de ancho alrededor de la cabeza, la cola y la molécula de soluto con la distancia al centro de la caja de simulación.

Debido a las fluctuaciones que presenta la energía de interacción, es poco probable que el promedio, sobre muestras estadísticas pequeñas, reproduzca bien el valor de la energía, por ello, en base a lo expuesto en la sección anterior, se usan muestras estadísticas de 50 M. de configuraciones, y con ellas se evalúa la energía de interacción del agua dentro de diferentes envolturas.

Los resultados obtenidos en el análisis se presentan en la tabla 4.1. y en base a ellos, podemos afirmar que en muestras estadísticas muy grandes, se obtiene un valor del promedio prácticamente constante. El análisis, hasta este punto, nos permite determinar sin mucha incertidumbre la región lejana al soluto que debe incluirse en el cálculo de la energía del agua en bulto. En este caso, se considera la región comprendida entre 16 y 20 u.a. de distancia, en el interior de 3 envolturas de 2 u.a. de espesor. El valor obtenido es de 10.51 kcal/mol a diferencia del valor de 10.40 kcal/mol que es el valor reportado para la energía de interacción del agua pura [121].

Distancia	$\langle E_{a-a} \rangle$	H_a	ΔH_a
17-19	-10.504	-3550.29	-15.48
16-19	-10.513	-3553.25	-12.52
15-19	-10.509	-3552.08	-13.69
14-19	-10.507	-3551.5	-14.27
18-20	-10.522	-3556.51	-9.26
17-20	-10.500	-3549.07	-16.7
16-20	-10.509	-3551.96	-13.81
15-20	-10.507	-3551.21	-14.56
14-20	-10.505	-3550.84	-14.93
19-21	-10.530	-3559.28	-6.49
18-21	-10.534	-3560.55	-5.22
15-21	-10.516	-3554.48	-11.29
14-21	-10.514	-3553.74	-12.03
20-22	-10.579	-3575.63	9.86
19-22	-10.544	-3563.87	-1.9
18-22	-10.544	-3563.78	-1.99
15-22	-10.523	-3556.59	-9.18

Tabla 4.1: Dependencia del valor de las contribuciones a la energía con la región de la solución en que se considera el "agua en bulto", la distancia se expresa en u.a.

$\langle E_{a-a} \rangle$:= Energía de interacción agua-agua por molécula de agua [kcal/mol]

H_a := Contribución del agua a la entalpía de solvatación. [kcal]

ΔH_a := Entalpía de solvatación [kcal/mol]

4.5.2 Selección de la muestra estadística en el cálculo de entalpía de solvatación

Debido a las fluctuaciones de los valores de la energía interna de la simulación (fig 4.2), el valor promedio obtenido depende fuertemente de la selección de las muestras que intervienen en los promedios estadísticos. En este caso, se ha encontrado que muestrear una región grande del espacio de configuraciones del sistema da resultados totalmente diferentes a los que se obtienen con muestras pequeñas, (de 2 M. a 6 M. de configuraciones, en algunos casos) como por ejemplo en las referencias [137]-[139],[148]. La afirmación anterior se hace evidente en la tabla 4.2 en que se muestran los

promedios de 80 M. de configuraciones calculados con muestras de 4 M.

Configuraciones	$\langle U_S \rangle$	$\langle E_{a-a} \rangle$	H_a	ΔH_a
08	-3513.624	-10.464	-3536.83	23.206
12	-3575.394	-10.491	-3545.96	-29.434
16	-3531.422	-10.525	-3557.45	26.028
20	-3557.067	-10.543	-3563.53	6.463
24	-3550.023	-10.413	-3519.59	-30.433
28	-3567.398	-10.471	-3539.2	-28.198
32	-3570.644	-10.565	-3571.21	0.566
36	-3577.002	-10.599	-3582.46	5.458
40	-3599.563	-10.652	-3600.44	0.877
44	-3588.320	-10.632	-3593.79	5.47
48	-3560.303	-10.411	-3518.92	-41.383
52	-3560.246	-10.424	-3523.31	-36.936
56	-3579.004	-10.440	-3528.72	-50.284
60	-3560.303	-10.598	-3582.29	21.987
64	-3555.621	-10.516	-3554.58	-1.041
68	-3567.767	-10.450	-3532.27	-35.497
72	-3586.586	-10.670	-3606.63	20.044
76	-3584.760	-10.478	-3541.56	-43.2
80	-3564.627	-10.471	-3539.2	-25.427

Tabla 4.2: Energía interna promedio calculada con muestras de 2 M. de configuraciones entre 8 y 80 M. de configuraciones.

$\langle U_S \rangle$:= Energía de la simulación [kcal/mol]
 $\langle E_{a-a} \rangle$:= Energía de interacción agua-agua por molécula de agua [kcal/mol]
 H_a := Contribución del agua a la entalpía de solvatación [kcal/mol]
 ΔH_a := Entalpía de solvatación [kcal/mol]
 Energía de solvatación promedio = -11.1438 kcal/mol
 $\sigma = 25.6157$

Con el fin de determinar el tamaño de la muestra requerida para que los resultados sean estadísticamente confiables, en la figura 4.9 se presentan los promedios acumulados de la energía. En ella se puede ver que el promedio converge cuando se consideran al menos 30 M. de configuraciones. Aunque como era de esperarse la convergencia se hace más lenta a temperatura baja

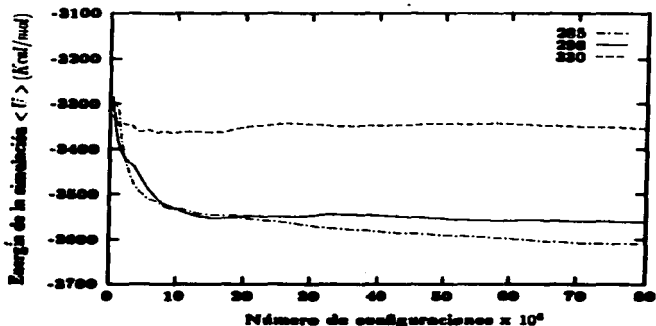


Figura 4.9: Evolución de los promedios acumulados de energía interna de la simulación obtenidos con muestras de 4×10^6 configuraciones.

donde se puede considerar que ésta se alcanza sólo hasta los 70 millones. Con base en las consideraciones anteriores y con el fin de determinar el error asociado a la simulación, se optó por dividir la muestra total (50 M. de configuraciones), en grupos de 4 M. con los que se obtiene un valor de entalpía de solvatación promedio de $-14.47 \pm 9.59 \text{ kcal/mol}$.

4.6 Validación del modelo.

Es importante destacar que todas las simulaciones se validan comparando sus resultados con los datos experimentales; en este caso Konicek y Wadso [43] han reportado que el valor experimental de la entalpía de solvatación del ácido propiónico a dilución infinita a $298K$. es $-13.57 \pm 0.358 \text{ kcal/mol}$. Como se ha discutido en el capítulo anterior se puede hacer una comparación directa del valor teórico calculado mediante la simulación y el valor experimental reportado.

El valor teórico de la entalpía de solvatación del ácido propiónico a

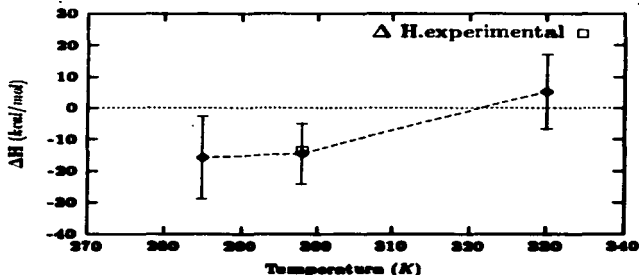


Figura 4.10: Dependencia de la entalpía de solvatación del ácido propiónico con la temperatura. Las barras de error corresponden al valor estimado correspondiente a una partición de la corrida total del MC en bloques de 4 millones de configuraciones

dilución infinita, obtenido en la simulación, es -14.47 ± 9.59 kcal/mol. La concordancia entre los datos teórico y experimental es cercana al 6.6 % y es pertinente subrayar que es muy buena si se tiene presente que el cálculo de la entalpía de solvatación se considera especialmente difícil [149], y que en trabajos análogos su predicción resulta por lo general bastante pobre [150]. Esta afirmación radica en que en la mayoría de las simulaciones no se hace la comparación explícita contra los valores de la entalpía de solvatación experimental y en los que sí la hacen el error alcanza entre el 75 y el 25% en el mejor de los casos. Véanse por ejemplo las referencias [51],[56], [112].

Con el objeto de analizar el comportamiento del sistema que determina la solubilidad anómala en los derivados de los hidrocarburos, en este trabajo se simularon soluciones a 285, 298 y 330K, rango en que se presenta el fenómeno. Como resultado de estas simulaciones, se obtuvo la dependencia de la entalpía de solvatación del ácido propiónico con la temperatura que se muestra en la figura 4.10. Las barras representan el error asociado a cada una de las simulaciones. Uno de los problemas con que nos encontramos en esta parte del trabajo es que no es posible validar en forma

directa los resultados obtenidos en el rango de temperaturas de la simulación, ya que solamente existen reportados en la literatura datos experimentales de soluciones acuosas de ácido propiónico a dilución infinita a 298 K [43], [99]. Recurrimos entonces a la afirmación que hacen numerosos autores en el sentido de que los derivados de hidrocarburos de la misma familia presentan el mismo patrón de comportamiento al ser disueltos en agua [66], [81]. Podemos comparar la dependencia de la entalpía de solvatación del ácido propiónico (4 carbonos), obtenido en la simulación (figura 4.10), con el comportamiento propuesto, para el ácido valérico (5 carbonos) y el hexanóico (6 carbonos), por N. Nishino et al [96], (figura 1.4). Vemos que estas dos gráficas presentan el mismo patrón de comportamiento, entre 285 y 330 K, por lo tanto podemos afirmar que el modelo de simulación reproduce, al menos en forma cualitativa, el comportamiento del sistema, en el rango de temperaturas considerado.

4.7 Presentación de resultados.

Puesto que en la sección anterior se muestra que el modelo ha sido validado con éxito, podemos tener confianza en los resultados obtenidos de la simulación. A continuación se procederá a presentar los resultados, y en base a su interpretación, se podrán proponer los mecanismos moleculares que expliquen los procesos de la hidratación hidrofóbica del ácido propiónico.

4.7.1 Dependencia de las propiedades de la solución con la distancia al soluto.

La energía de interacción soluto-agua por molécula de agua, como función de la distancia, se explora por medio de las funciones de distribución de energía (figura 4.11), que reflejan de qué manera varía la energía de interacción cuando las aguas se aproximan al soluto. Como se esperaba, la interacción del agua alrededor de la cabeza polar es atractiva y muy grande. Llaman la atención los dos mínimos en la zona cercana al soluto que parecen indicar que existen dos posiciones muy cercanas favorecidas por la energía.

En la región próxima a la cola hidrofóbica la interacción se hace repulsiva, luego sigue una zona en que la interacción es favorable y en ella se

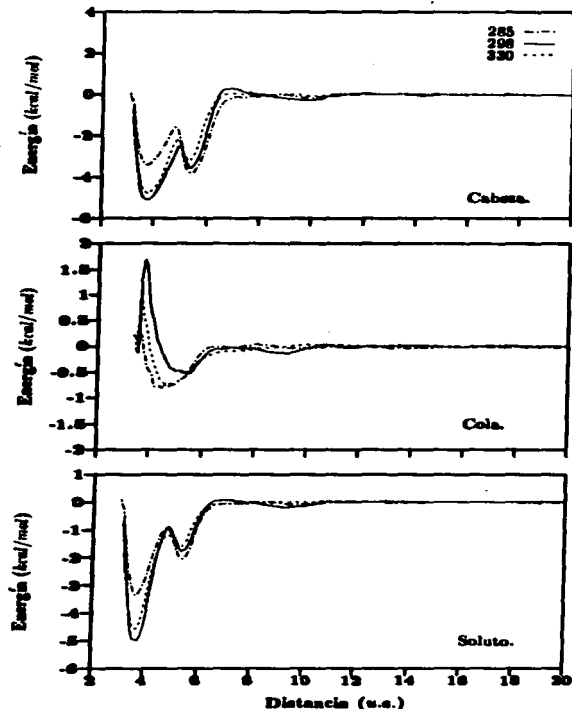


Figura 4.11: Energía de interacción soluto-agua como función de la distancia de la molécula de agua a la cabeza hidrofílica, a la cola hidrofóbica y a la molécula completa para las tres temperaturas, 285K, 296K y 330K.

presenta el mínimo de energía. Esto se traduce en una interacción total atractiva alrededor de la cola, resultado que está de acuerdo con la idea que se confirma tanto en estudios experimentales [79],[76],[81] en otras simulaciones [74],[118],[137] de que la segregación del hidrófobo en agua no se debe a que la interacción soluto-agua sea repulsiva, sino a que la agua-agua es mucho más favorable. Esto se hace evidente en la figura 4.12 en la que se presentan la energías de interacción calculadas *ab-initio* contra la distancia al soluto, en ella aparecen valores atractivos de la energía correspondientes a moléculas de agua cercanas a la cola.

La dependencia de la energía de interacción soluto-agua con la temperatura presenta el comportamiento esperado: la interacción disminuye de 330 a 298K debido a la competencia con la interacción agua-agua. Por el contrario, a 285K la interacción con la zona repulsiva es casi inexistente y el mínimo se corre aproximándose a la cola. Es importante notar que este comportamiento tan particular se presenta en el mismo rango de temperaturas en que ocurre el mínimo de solubilidad y, en consecuencia, es posible que pueda dar origen a la solubilidad anómala de las sustancias hidrofóbicas. La atracción entre la cola a bajas temperaturas no es suficiente para producir un perfil más atractivo que a altas temperaturas, sin embargo este podría darse en moléculas con una parte hidrofóbica de mayor tamaño.

De acuerdo con otras simulaciones [58]-[60] se encontró que los cambios termodinámicos ocurren en la primera o segunda capa de hidratación, y que a 12 u.a. de distancia la interacción del soluto con el agua es prácticamente inexistente.

En la figura 4.13 se presenta la dependencia de la energía de interacción agua-agua con la temperatura: La interacción con la cabeza presenta un máximo a $\sim 6u.a.$ de distancia; es factible suponer que las moléculas de agua que lo originan integran la capa de hidratación de la cabeza, y que en esta vecindad las aguas se orientan hacia el soluto desordenando la red en la zona. De lo anterior se traduce una interacción menos atractiva entre las aguas, semejante a la repulsión que se presenta en la primera capa de hidratación de los iones [148].

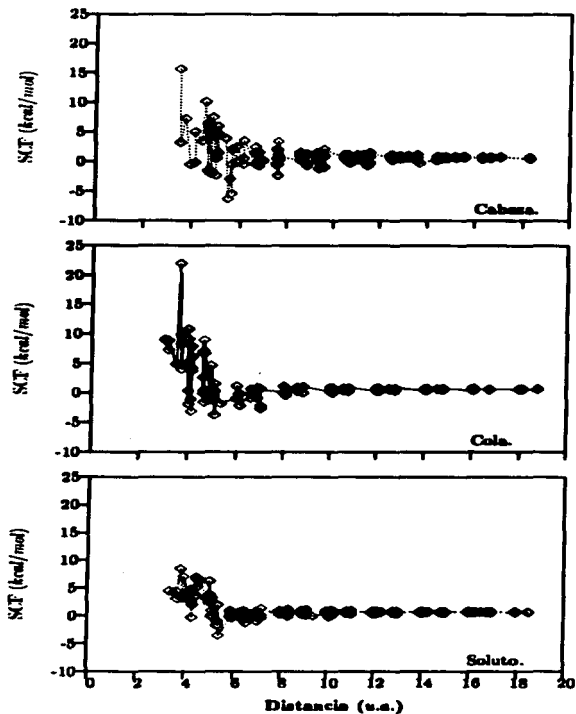


Figura 4.12: Energía de interacción agua-soluto *ab-initio* como función de la distancia de la molécula de agua a la cabeza hidrofílica, a la cola hidrofóbica y a la molécula completa.

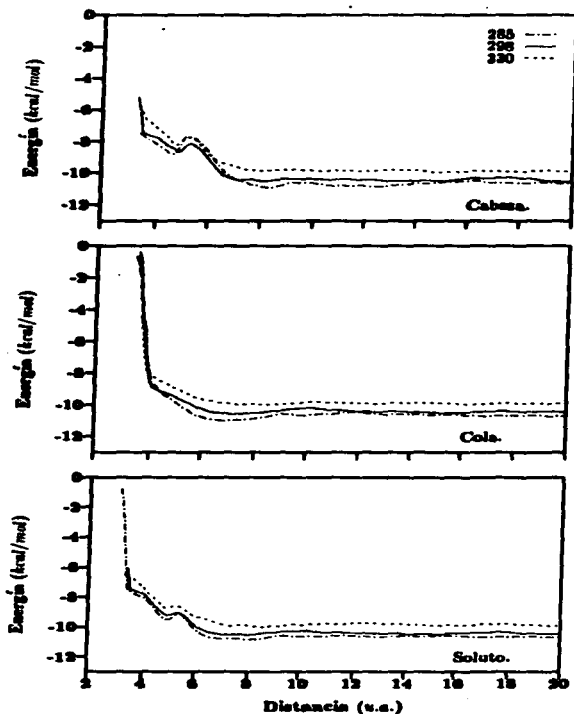


Figura 4.13: Energía de interacción agua-agua como función de la distancia de la molécula de agua a la cabeza hidrofílica, a la cola hidrofóbica y a la molécula completa para las tres temperaturas 285K, 296K y 330K.

El efecto de la temperatura en el máximo de energía agua-agua es muy claro, al disminuir la temperatura el máximo se hace más prominente. En forma similar a lo que ocurre con la capa de hidratación alrededor de la cabeza, cerca de la cola se presenta una zona en que la interacción se hace menos atractiva y se observa sólo un cambio de inflexión débil. Se puede ver también que las moléculas de agua son capaces de aproximarse más a la cabeza que a la cola, pero la energía de interacción entre aguas cerca de la cabeza es menos atractiva que alrededor de la cola. Es interesante notar que de acuerdo con resultados experimentales [81], la interacción agua-agua alrededor de la cola es más atractiva que en la que se presenta para agua pura, como si la cola no polar indujera un reforzamiento de la red de agua.

Como puede verse, el efecto del soluto en la interacción solvente-solvente (fig 4.13) tiene mayor alcance que la interacción soluto-solvente misma (fig 4.11). Esto sugiere que puede existir algún otro efecto del soluto sobre el solvente a mediano rango que produce cambios locales en el agua. Con el fin de explorar esta posibilidad se analizó la variación local de densidad en la solución. La fluctuación local de la densidad alrededor del soluto - que se ha reportado en otros trabajos [53],[55], [58]-[60] -, se presenta solamente en el caso de baja temperatura (ver figura 4.7). Por supuesto, es posible que a temperaturas más altas exista también pero en forma menos pronunciada, y que entonces no sea posible apreciarla debido a la resolución estadística de este trabajo.

La gráfica (fig. 4.7) muestra en la región cercana a las $\pm 6u.a.$ de la cabeza, una zona de alta densidad que coincide con el máximo de energía de interacción agua-agua (figura 4.13). Es posible asignar las moléculas de agua que ocupan esta región a la capa de hidratación alrededor de la cabeza. En forma similar a lo que ocurre con la cabeza, ahora en la región cercana a $\pm 4u.a.$ de la cola, se presenta un máximo local en la densidad, pero mucho menor al que corresponde a la cabeza. A esta distancia la interacción agua-agua muestra sólo un débil punto de inflexión que indica que el efecto de orientación provocado por la cola es menos marcado. Por otro lado, alrededor de la cola se presenta un mínimo en la energía de interacción agua-agua a $\pm 6u.a.$ Aunque estos resultados sugieren que la cola induce

un aumento de estructura en el agua en su alrededor, a esta distancia no se tiene la resolución estadística suficiente para poder apreciar este orden. Los resultados presentados hasta este momento, coinciden con el modelo que explica la hidrofobicidad como un aumento de estructura alrededor del hidrófobo, a excepción de que la energía de interacción soluto-agua, en esta región, aumenta a bajas temperaturas, lo cual parece contradictorio con la idea de que la estructura del agua, al excluir al hidrófobo, produce la hidrofobicidad. Con el fin de analizar esta aparente contradicción, se estudió la estructura aprovechando la ventaja que brindan las simulaciones en el estudio de la estructura local.

4.7.2 Estructura de la solución.

La figura 4.14 contiene las funciones de distribución radial (f_{dr}) de los oxígenos del agua alrededor de los carbonos del grupo carboxilo (C1), del grupo metileno (C2) y del grupo metilo (C3) del ácido propiónico. En el primer máximo se observa una pendiente negativa que corresponde al volumen excluido por la molécula de soluto. A 298K, como se esperaba, hay mayor estructura cerca del grupo polar; a las otras dos temperaturas el pico desaparece indicando que se ha perdido estructura. A 330K se debe a la disminución general de interacciones ligadas y a 285K se debe a que domina el rol de la red agua-agua. Es un hecho que los dos picos que aparecen a 285 K se deben a la estructura alrededor de los otros dos carbonos de la molécula. En las funciones de distribución alrededor de C2 y C3 a 298 K y 330 K prácticamente no aparece estructura. En cambio, a 285 K se presenta un pico aun alrededor de C2, indicando que a esta temperatura el grupo hidrofóbico induce estructura entre el soluto y el agua. Lo mismo se concluye del análisis de las f_{dr} del agua alrededor del metilo terminal (C3). Los picos que provienen de estas dos zonas corresponden a los picos que aparecen a las 11 y las 16 u.a. de distancia del carbón del carboxilo (C1) en las las funciones de distribución radial alrededor de la cabeza a 285K.

La ventaja en el uso de las funciones de distribución radial consiste en que pueden compararse directamente con su contraparte experimental. Sin embargo, tienen la desventaja de que al promediar sobre el volumen se ocultan efectos que pueden ser importantes y que las técnicas experimentales

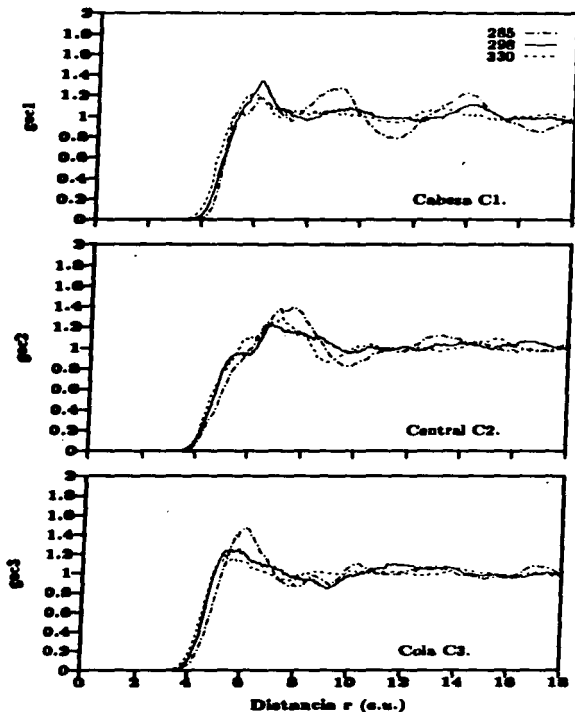


Figura 4.14: Funciones de distribución radial del oxígeno del agua alrededor de los carbonos de los grupos carboxilo C1, metileno C2, y metilo C3, de la molécula de ácido propiónico, para las tres temperaturas 285K, 298K y 330K.

no detectan.

En la figura 4.15 se muestran las fdr agua-agua a diferentes distancias de la molécula de soluto. Es un hecho que la comparación de estas fdr agua-agua, concuerdan con otros resultados reportados [112],[151],[152], en los que no se puede concluir que existe un cambio de estructura, ya que no hay una diferencia apreciable entre las fdr de la solución y las del agua en bulto. Sin embargo ésto puede ser una consecuencia de promediar efectos locales. Con el fin de analizar si esta suposición es correcta se calculó la distribución de oxígenos del agua en el espacio de la solución.

La distribución de las moléculas del agua en el transcurso de la simulación se muestra en la figura 4.16, en ella se grafican por medio del programa GRASP [147] los perfiles de isofrecuencia de oxígeno obtenidos sobre superficies de van der Waals entre 3 y 5 u.a. de distancia al soluto, a las tres temperaturas. La primera gráfica corresponde a la solución a 298 K. y muestra una zona de alta densidad muy marcada cerca del grupo OH. Al aumentar la temperatura a 330 K (segunda gráfica), la distribución de átomos de oxígeno es más homogénea lo que refleja una estructura menor del agua alrededor del ácido. Como era de esperarse, sin embargo, persiste cierta hidratación sobre todo cerca de la cabeza hidrofílica. A 285 K (última gráfica), la solución pierde mucha estructura, alrededor del grupo hidrofílico, particularmente alrededor del oxígeno del grupo OH y retiene una poca alrededor del hidrógeno de este grupo, pero a distancias mayores que en las otras temperaturas. Alrededor de la cola aparece una zona estructurada mucho más marcada y más próxima aún que la que se obtiene alrededor del grupo polar a 298 K. Es importante subrayar que estos resultados se correlacionan bien con la imagen previa que se construyó a partir de las fdrs y los resultados energéticos, para la hidratación de solutos hidrofóbicos. Vemos así que la contradicción aparente asociada a la estructura, a la que se hace referencia en la sección anterior se resuelve ya que a baja temperatura la estructura aumenta puesto que incluye también a la molécula del soluto.

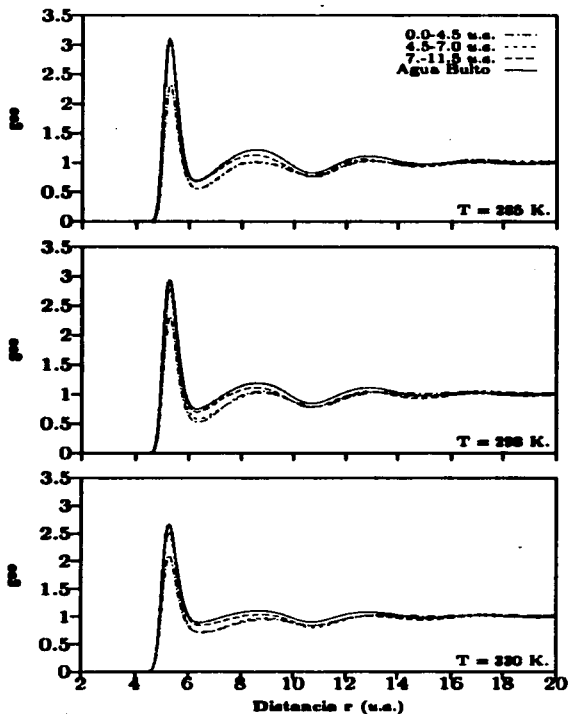


Figura 4.15: Comparación de las funciones de distribución radial oxígeno-oxígeno del agua pura y a tres intervalos de distancia del soluto entre 0.0 y 4.5 u.a., 4.5 y 7.0 u.a., 7.0 y 11.5 u.a., para las tres temperaturas 285K, 298K y 330K.

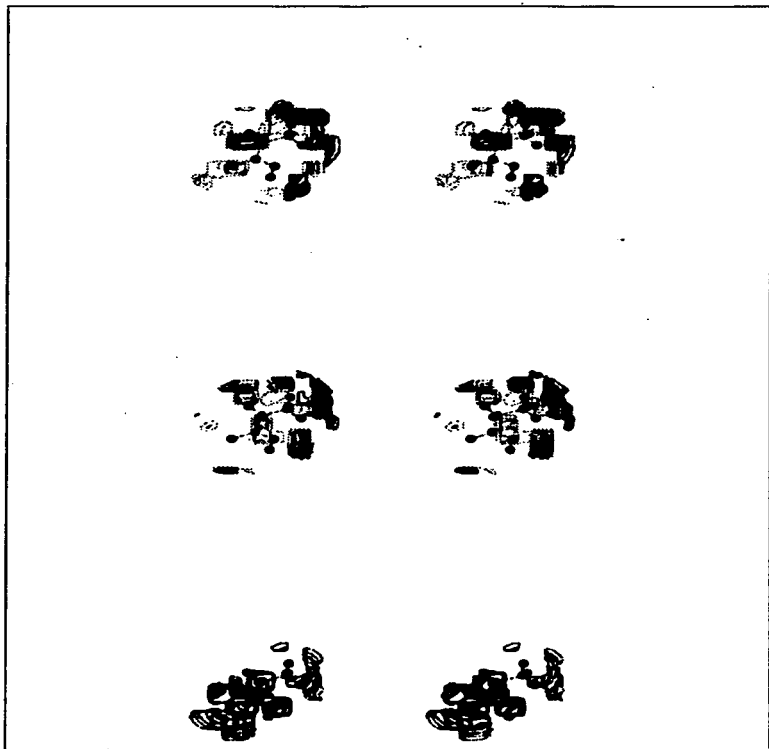


Figura 4.16: Contornos de isofrecuencia de átomos de oxígeno, sobre superficies de van der Waals entre 3 y 5 u.a. de distancia al soluto, a 285, 298 y 330 K.

Capítulo 5

Conclusiones.

En este capítulo se proponen las bases moleculares de la hidratación hidrofóbica del ácido propiónico, en base a los resultados obtenidos en el transcurso del trabajo de tesis. En la primera sección se justifica la validez de los resultados; en la segunda se plantean las conclusiones que permiten la construcción del modelo; y por último se proponen las mejoras al modelo de simulación y el trabajo futuro que nos permitirá adquirir un mayor entendimiento del efecto hidrofóbico.

5.1 Validez de los resultados obtenidos.

Para validar el modelo se ha comparado el valor teórico obtenido de entalpía de solvatación del ácido propiónico (-14.47 kcal/mol) a dilución infinita a 298 K , frente a su contraparte experimental ($-13.57 \pm 0.36 \text{ kcal/mol}$ [43]); el error obtenido de la comparación de estos dos valores es $\sim 6.6\%$. En consecuencia podemos afirmar que la aproximación es muy buena considerando que el cálculo de las entalpías de solvatación se considera particularmente difícil [71]–[73], [149], [150], puesto que se evalúa como la resta entre la energía interna de la solución, menos la energía de interacción de las aguas en el sistema. Para que el error sistemático se cancele se requiere un cálculo balanceado de las dos cantidades ya que ambas son de dos a tres órdenes de magnitud mayores, al valor resultante de la resta. A esto hay que agregar que la entalpía del agua en bulto tiene una incertidumbre alta ya que presenta fluctuaciones importantes y sus valores esperados sólo son independientes del tamaño de la muestra si ésta es del orden de de 80 millones de configuraciones.

El efecto de la temperatura sobre la entalpía de solución no se puede comparar directamente con su contraparte experimental porque no existen reportados datos para el ácido propiónico, sin embargo el modelo presenta un buen acuerdo con el comportamiento experimental, reportado para las soluciones acuosas de los ácidos de la misma familia en el intervalo de temperaturas explorado [96]. Por lo tanto, podemos tener confianza en que el modelo de simulación reproduce adecuadamente al sistema representado, y en base a los resultados generados proponer una imagen molecular del sistema que nos permita explicar los fenómenos implicados en la solvatación de los anfitriones.

5.2 Interpretación de los resultados.

El primer resultado importante de este trabajo es la obtención de un potencial *ab-initio* transferible del ácido propiónico a los ácidos, desde el acético al heptanóico. Si bien la calidad de los cálculos empleados ha sido rebasada y es necesario refinarlos, la certeza del éxito de la transferibilidad del potencial, nos da la pauta para aprovecharla en el trabajo futuro.

Los resultados relevantes que nos han permitido un mejor entendimiento del sistema son:

1. El alcance del efecto de la presencia del soluto:

- El soluto induce fluctuaciones tanto en la densidad local del agua como en la energía de interacción agua-agua y agua-soluto; este comportamiento ya se había reportado en otros trabajos [58]-[60]. Las fluctuaciones se amortiguan al alejarse del soluto hasta que se adquiere el valor del "agua en bulto" cerca de las 12 u.a. A esta distancia la interacción soluto-agua tiende a cero. Esta es nuevamente una evidencia de que el agua tiene la capacidad de recuperar su calidad de agua en bulto a una distancia de una decena de unidades atómicas.

2. Los cambios locales en la energía de interacción entre el soluto y el agua inducidos por la presencia del soluto.

- El efecto global de la interacción soluto-solvente es débilmente atractivo y disminuye con la temperatura de 330 a 298K, debido a la competencia de la interacción de las aguas entre sí. Este resultado coincide con la idea aceptada desde hace varios años respecto a que la hidrofobicidad se debe más a la magnitud de la interacción atractiva entre las moléculas de agua, que a una repulsión con la molécula de soluto [64].
- La interacción presenta localmente una barrera repulsiva, sólo en la zona muy cercana a la cola, que desaparece a bajas temperaturas y que puede interpretarse como una repulsión entre el agua y la parte hidrofóbica en la zona aledaña al soluto.
- La desaparición de la zona repulsiva alrededor del soluto en el mismo intervalo de temperaturas en el cual se presenta el mínimo de solubilidad, permite, entonces, suponer que este efecto contribuye en forma significativa a la dependencia anómala de la solubilidad con la temperatura. De hecho, uno de los resultados más importantes en este trabajo es que tanto el comportamiento de la interacción soluto-agua, como la agua-agua en torno a la parte no polar, presentan un comportamiento anómalo a 285 K. La interacción con la cola a bajas temperaturas no es aún suficientemente atractiva como para justificar con ella el aumento en la solubilidad, sin embargo es posible que en compuestos con una parte hidrofóbica mayor el cambio sea más evidente.

3. Los cambios locales en la energía de interacción entre las moléculas de agua.

- En torno a la cabeza hidrofílica la interacción entre las moléculas de agua se hace menos atractiva; esto coincide con una zona de alta densidad local que se puede interpretar como la formación de una capa de hidratación. En ella las moléculas de agua se orientan hacia el soluto, provocando el desorden de la red en la vecindad, como sucede en la solvatación de iones.
- El efecto de la temperatura en el máximo de energía agua-agua es muy claro. Al disminuir la temperatura el máximo se hace más

prominente. Esto obviamente está relacionado con que a bajas temperaturas la red de agua es más estructurada, y la orientación de las moléculas de agua hacia el soluto es más costosa.

- Las moléculas de agua alrededor de la cola presentan un mínimo local en la energía de interacción cerca de las 6 u.a.; cuando la temperatura disminuye la interacción atractiva agua-agua aumenta. Esto puede interpretarse como un aumento de estructura en la red de agua, aunque no en la zona muy cercana al soluto. Desafortunadamente a esta distancia no se tiene la resolución estadística necesaria para apreciar el orden local. De acuerdo con algunos resultados tanto experimentales como teóricos encontramos que la interacción agua-agua es más atractiva aún que en el agua en bulto, [81],[51],[137], como si el grupo no polar indujera una red de agua más ordenada.
- La interacción agua-agua a 285 K muestra, en la proximidad del soluto, sólo un cambio de inflexión débil que también coincide con una zona de alta densidad local del agua. Puede interpretarse, en forma semejante a lo que ocurre en torno a la parte polar, como la formación de una capa de hidratación, aunque en este caso debido al pequeño valor de la energía, el efecto de orientación de las moléculas de agua hacia la cola es mucho menor.

4. La estructura de la solución alrededor del soluto

- Las fdr alrededor del grupo polar (carbón C1), presentan mayor estructura a 298K y ésta se pierde a las otras dos temperaturas, a 330 K, debido a la disminución general de interacciones ligadas, y a 285 K, a la mayor estructura de la red agua-agua. A esta última temperatura aparecen dos picos ~ 9 y ~ 14 u.a. Podemos afirmar que corresponden a la estructura alrededor de los dos carbonos de la cola (C2 y C3) ya que se encuentran aproximadamente a esa distancia del carbón del carboxilo.
- En las fdr correspondientes a los carbonos de la cola aparece una estructura bien definida sólo a 285 K, lo que indica que a esta temperatura el grupo hidrofóbico no sólo induce estructura en el agua sino también entre el soluto y el agua.

5. Distribución de las moléculas de agua alrededor del soluto.

- El análisis de las fdr agua-agua no muestran evidencia de aumento de estructura, en acuerdo con los otros resultados. Sin embargo tanto la información que se obtiene de las funciones de distribución radial entre los oxígenos del agua y el grupo metileno de la cola, como de la distribución espacial de oxígenos del agua, refuerzan la interpretación que se ha dado a cambios locales de la interacción agua-agua. Se puede concluir que aparece la formación de una estructura de hidratación alrededor de la zona hidrofóbica a bajas temperaturas.

5.3 Conclusiones

La interpretación de los resultados obtenidos conduce al modelo que a continuación se propone:

Cuando el sistema se somete a bajas temperaturas la repulsión local entre la cola del soluto y el agua disminuye notablemente, y se forma una capa de hidratación alrededor del hidrófobo semejante a la que se forma alrededor de la cabeza polar. Esta estructura contribuye favorablemente a la entalpía con ambas interacciones, la agua-soluto y la agua-agua que se hacen más atractivas que a temperaturas más altas, de tal modo que son capaces de compensar el aumento de entropía asociado a la promoción de estructura, y como resultado se favorece la solubilidad.

Cuando la temperatura aumenta alrededor de 298 K, la barrera repulsiva cercana al soluto entre la cola y el agua alcanza su máximo, la interacción agua-agua aumenta, y existe un orden local remanente de la capa de hidratación. Las tres contribuciones son desfavorables a la transferencia del hidrófobo al agua, alcanzándose el mínimo de solubilidad.

Al aumentar la temperatura, el orden local alrededor de la cola desaparece por completo y el orden en la red de agua disminuye paulatinamente. En consecuencia la entropía aumenta, la interacción agua-agua se

hace menos competitiva y el costo energético de disolver un soluto no polar en agua disminuye con el consecuente aumento de solubilidad.

Es importante notar que la misma interpretación que se hace de los resultados para explicar la entalpía de solvatación, puede ayudar a entender también la desnaturalización de las proteínas a bajas temperaturas, ya que de acuerdo a lo que se ha planteado, la desnaturalización puede explicarse entonces en términos de la formación de una capa de hidratación alrededor de los residuos hidrofóbicos, mientras que prácticamente desaparece alrededor de los hidrofílicos, cambiando la estructura terciaria de la proteína sometida a bajas temperaturas.

La transición de fase, de lamelar a hexagonal invertida, que subyace en la desestabilización de las membranas a baja temperatura, también puede explicarse por medio del mismo comportamiento molecular. Esto es, si a bajas temperaturas se produce una deshidratación alrededor de las cabezas hidrofílicas que favorece las fases invertidas con la consecuente desestabilización de la membrana celular [41],[42].

Es importante señalar que los supuestos para explicar la hidrofobicidad, se fundamentan en cambios locales del sistema que no pueden observarse en los promedios espaciales que conducen a efectos globales. La afirmación anterior se apoya en el hecho de que, de acuerdo a lo que se ha venido reportando tanto en trabajos teóricos como experimentales [112],[152], en este trabajo observamos que las funciones de distribución radial agua-agua sugieren que no hay diferencia entre la estructura cercana al soluto y el agua en bulto. En contraste, las gráficas en que se muestra en detalle la distribución volumétrica del agua alrededor del soluto sí muestran diferente estructura en las capas de solvente cercanas al soluto.

Existen además resultados preliminares sobre otras propiedades, en que se ha demostrado que, por ejemplo, la electrostricción se debe al carácter local del sistema. También, recientemente Soper et al.[151] demostraron que si las propiedades locales se hacen dominantes, las funciones de distribución radial agua-agua son considerablemente diferentes a las del bulto. Esto lo consiguen estudiando soluciones con concentraciones de sal muy altas, a diferencia de las soluciones a bajas concentraciones, en las que ni los trabajos teóricos, ni los experimentales habían reportado alguna diferencia.

5.4 Trabajo Futuro.

El trabajo futuro que se propone tiene dos objetivos principales: aumentar la calidad del modelo de simulación y explorar el efecto de otras variables en el sistema que nos ayuden a conocer mejor el mecanismo molecular de la solvatación de los solutos anfipáticos. A continuación se detallan algunas líneas de desarrollo propuestas.

5.4.1 Mejoras al modelo.

Si bien la entalpía de solvatación obtenida en el trabajo presenta un buen acuerdo con la experimental, el error asociado a la simulación es grande. Así mismo, debido a la baja estadística, tenemos dificultad en ciertas observaciones, como son las pequeñas fluctuaciones en la densidad local, que se presentan a distancias grandes del soluto. Esto hace que se busque optimizar el modelo empleado con el fin de implementar una mejor representación del sistema, tanto con cambios directos en el modelo de simulación, como en el refinamiento de los cálculos implicados. Respecto al modelo de simulación se propone:

- el aumento de volumen de la celda computacional, que tendría dos efectos directos en el modelo. Aumentaría la distancia a la frontera, con el fin de asegurar que el agua de la solución recupere las condiciones del bulto, mejorando la representación del sistema real e incluyendo en la simulación un mayor número de partículas, que mejoraría la estadística del cálculo, y
- considerar en la simulación más de una molécula de soluto; esta modificación incrementaría substancialmente la estadística en los cálculos de las propiedades del sistema.

Para tener una mayor calidad en los cálculos numéricos, se propone el refinamiento del potencial de interacción mediante:

- la construcción de una superficie de potencial vía cálculos *ab-initio* con una base 2 dzeta, que además incluya energía de correlación nivel MP2;
- la introducción específica en el ajuste del potencial, de los efectos de no aditividad, y

- la consideración de un modelo de moléculas flexibles para el soluto, que permita simular el movimiento de las colas.

De todas estas modificaciones resultaría una representación del sistema más acorde con la situación real, que nos permitiría entender el fenómeno con mayor precisión, y resultados cuantitativos más confiables. Aunque pensamos que el comportamiento cualitativo que se propone en este trabajo para explicar el efecto hidrofóbico no cambiará substancialmente.

5.4.2 Nuevos cálculos.

Debido al número de factores que intervienen en la termodinámica de la membrana celular, existen diversos temas que valdría la pena abordar para aumentar el conocimiento sobre el sistema anfífilo-agua y, en particular, cómo repercute el carácter anfipático del soluto en la termodinámica de la solución. Para ello se propone como trabajo futuro:

1. Analizar la distribución volumétrica de otras propiedades de la solución, como la energía de polarización del agua, la orientación de los dipolos, y los puentes de hidrógeno alrededor del soluto.
2. Aumentar el número de carbonos de la parte hidrofóbica para analizar el comportamiento del sistema al variar la hidrofobicidad del anfífilo. Dado que el potencial ha probado ser transferible, este nuevo análisis podrá hacerse sin que aumente mucho el costo del cálculo.
3. Variar la naturaleza química del grupo hidrofílico, estudiando el comportamiento de las soluciones del propanol y la propilamina, variando su hidrofobicidad efectiva, estudiando por ejemplo ésteres del ácido propílico.

Tanto las modificaciones al modelo, como el trabajo futuro que se propone para aumentar el conocimiento del sistema, tienen implicado un costo computacional considerablemente mayor que el del modelo que se presenta en esta tesis, por lo que en última instancia deberá hacerse un balance entre el costo implicado y la precisión requerida en la correcta descripción del sistema que se estudia.

Bibliografia

- [1] C.L. Hamilton, & H.M. Connell In: **STRUCTURAL CHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY** p115. (1968).
- [2] C. Huang, & J.T. Mason, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **75**, 308 (1978).
- [3] Kunitake., & Y. Okata *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 3860, (1977).
- [4] W. Drost-Hansen, In: "THE OCCURENCE & EXTENT OF VICINAL WATER", **BIOPHYSICS OF WATER**, (Edited by F. Franks, Wiley & Sons, New York,) pp. 163-169., (1982).
- [5] W. Drost-Hansen, In: "ROLE OF VICINAL WATER IN CELLULAR EVOLUTION: WATER & IONS IN BIOLOGICAL SYSTEMS", Edited by A. Pullman, V. Vasilescu, L. Ducjer, Plenum Press, New York, 1985, pp. 523-534.
- [6] M.E. Friedman, & H.A. Scheraga *J. Phys. Chem.* **69**, 3795, (1965).
- [7] A. Chezeszczyk, A. Wishmia, & C.S. Springer Jr. *Biochim. Biophys. Acta.*, **150**, 666, (1977).
- [8] A. Wishma *J. Phys. Chem.*, **67**, 2079, (1963).
- [9] K. Miyahima, M. Sawada, & M. Nakagaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3101, (1982).
- [10] D.F. Evans, & B.W. Ninham, *J. Phys. Chem.*, **87**, 5025, (1983).
- [11] C. Mc. Auliffe, *J. Phys. Chem.*, **70**, 1267, (1966).
- [12] S.J. Gill, N.F. Nichols, & I. Wadso *J Chem. Thermodynamics*, **8**, 445, (1976).
- [13] P. Walde, A.M. Giuhani, C.A. Boicelli, & P.L. Luisi *Chem. & Phy. of lipids*, **53**, 265, (1990).
- [14] J.F. Nagle, & H. L. Scott *Physics Today* **30**, 46, (1978).
- [15] C. Tanford. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 1811, (1974).
- [16] Y.K. Levine, & M.H.F. Wilkins *Nature New Biol.*, **230**, 69, (1971).

- [17] L.M. Gierasch, K.F. Thompson, J.E. Lacy, & A.L. Rockwell, In: "EXPLORING PEPTIDE INTERACTIONS WITH INTERFACIAL WATER USING REVERSED MICELLES", REVERSE MICELLES, Edited by P.L. Luisi y B.E. Straub, Plenum Press, New York, 1984, pp. 265-277.
- [18] R.P. Rand, & V.A. Parsegian, *J. Biochim, Cell, Biol.* **62**, 752, (1984).
- [19] B.W. Ninham, *Chemica Scripta* **29A** 15, (1989).
- [20] B. Jonsson, & H. Wennerstrom *J. Phys. Chem.*, **91**, 338, (1987).
- [21] S. Marcelja, & N. Radic, *Chem. Phys. Lett.* **42**, 129, (1976).
- [22] D.J. Mitchell, & B.W. Ninham, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **77**, 609, (1981).
- [23] K. Harlos, & H. Eibl, *Biochim. Biophys. Acta*, **601**, 113, (1980).
- [24] J.M. Seddon, G. Cevec, & D. Marsh, *Biochemistry*, **22**, 1280, (1983).
- [25] J.M. Seddon, G. Cevec, R.D. Kaye, & D. Mash, *Biochemistry*, **23**, 2634 (1984).
- [26] M.J. Janiak, D.M. Small, & G.G. Shipley, *J. Biol. Chem.*, **254**, 6068 (1979).
- [27] J.M. Seddon, *Biochem. Biophys. Acta* , **1031**, 1, (1990).
- [28] P. Yager, & E.L. Chang *Biochem. Biophys. Acta*, **731**, 491, (1983).
- [29] D.M. Michelson, A.F. Horwitz, *Biochemistry*, **13**, 2605, (1974).
- [30] W. Li, & T.H. Haines, *Biochemistry*, **25**, 7477, (1986).
- [31] M.J. Hope, & P.R. Cullis, *Biochim. Biophys. Res. Commun*, **92**, 846, (1980).
- [32] K. Jacobson, & D. Papahadjopoulos, *Biochem.*, **14**, 153, 161, (1975).
- [33] H. Hauser, E. Finer, & A. Darke, *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, **76**, 267, (1977).
- [34] M.W. Tate, & S. M. Gruner, *Biochemistry* , **26**, 231, (1987).

- [35] M. Sjolund, & G. Lindblom, *Biochemistry*, **28**, 1323, (1989).
- [36] G. Lindblom, M. Sjolund, & L. Rilfors, *Liq., Cryst.*, **3**, 783, (1988).
- [37] P.R. Cullis, & M.J. Hope, *Nature*, **271**, 672, (1978).
- [38] A.J. Hornby, & P.R. Cullis, *Biochim. Biophys. Acta.* **647**, 285, (1981).
- [39] J. Gallay & B. De Kruijff, *FEBS Lett.*, **143**, 133, (1982).
- [40] S.A. Simon, T.J. McIntosh, & R. Latorre, *Science*, **218**, 65 (1982).
- [41] G.J. Cevc, *Chem. Scripta.*, **25**, 108, (1985).
- [42] G.J. Cevc, *J. Phys. France* **50**, 1117, (1989).
- [43] J. Konicek, & I. Wadso, *Acta. Chem. Scd.*, **25**, 1541, (1971).
- [44] A. Seelig, & J. Seelig, *Biochim. Biophys. Acta*, **406**, 1, (1975).
- [45] S.M. Grunner, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **82**, 3665, (1985).
- [46] L.D. Beasley, D.F. Evans, & R.G. Laughling, *J. Phys. Chem.*, **92** 791, (1988).
- [47] L. Stryer, *Science*, **162**, 526, (1968).
- [48] P. Linse, *J. Chem. Phys.*, **90**, 4992, (1989).
- [49] E. Egberts, & J.C. Berendsen, *J. Chem. Phys.*, **89**, 6, (1988).
- [50] W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem.*, **77**, 5757, (1982).
- [51] W.L. Jorgensen, J. Gao, & C. Ravimohan, *J. Phys. Chem.*, **89**, 3470, (1985).
- [52] S. Swaminatan, S.W. Harrison, & D.L. Beberidge, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5705, (1978).
- [53] B.J. Berne, & A. Wallqvist, *Chemica Scripta*, **28A**, 85, (1989).
- [54] C.Y. Lee, J.A. Mc. Cammon, & P.J. Rossky *J. Chem. Phys.*, **80**, 4448, (1984).
- [55] A. Geiger, A. Rahman, & F.H. Stillinger, *J. Chem. Phys.*, **70**, 263 (1979).

- [56] D.A. Zichi, & P.J. Rossky *J. Chem. Phys.*, **84**, 2814, (1986).
- [57] H. Saint-Martin, & I. Ortega-Blake, In **THE MICROSCOPIC STRUCTURE AND DYNAMICS OF WATER AT SURFACE. BIOMOLECULES IN ORGANIC SOLVENTS**, Edited by A. Gómez-Poyou (*Chemical Rubber Press., Boca Raton, FL*) 1992, Chap. 3, p67.
- [58] M. Levit, R. Sharon, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **85**, 7557, (1988).
- [59] C.L. Brooks, M. Karplus, *J. Mol. Biol.* **208**, 159, (1989).
- [60] H. Stephen, & C.L. Brooks III, *J. Chem. Phys.* **87**, 3029, (1987).
- [61] J.N. Israelachvili, S. Marcelja, & R. Horn, *Q Rev. Biophys* **13**, 121, (1980).
- [62] G. S. Hartley, *Trans. faraday Soc.* **37**, 130, (1941).
- [63] H. V. Tartar, *J. Phys. Chem.*, **59**, 1195, (1955).
- [64] J.A.V. Buttler, *Trans. Faraday Soc.*, **33**, 229, (1937).
- [65] W. Kauzmann, *Adv Protein Chem* **14**, 1 (1959).
- [66] C. Tanford, in *The hydrophobic effect. Formation of Micelles & Biological Membranes*, (Willey N.Y. 1980).
- [67] H.S. Frank, & M.W. Evans, *J. Chem. Phys.*, **13**, 507, (1945).
- [68] D.F. Evans, & B.W. Ninham *J. Phys. Chem.*, **90**, 226, (1986).
- [69] E.E. Tucker, & S.D. Christian *J. Phys. Chem.* **83**, 426, (1979).
- [70] E.E. Tucker, H.E. Lane, & S.D. Christian *J. Solut. Chem.*, **10**, 1, (1981).
- [71] R. P. Kennana, & G.L. Pollack *J. Chem. Phys.*, **93**, 2724, (1990).
- [72] J. L. Alvarez, & R.F. Pprini *J. Chem. Phys.*, **96**, 3357, (1992).
- [73] W.C. Swope, & H.C. Andersen, *J. Phys. Chem.*, **88**, 6548, (1984).
- [74] S. Okazaki, K. Nakanishi, H. Touhara, N. Wantanabe, & Y. Adachi, *J. Chem. Phys.*, **74**, 5863, (1981).

- [75] S.J. Gill, S.F. Dec, G. Olofsson, & I. Wadso *J. Phys. Chem.*, **89**, 3758, (1985).
- [76] J.H. Hildebrand *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **76**, 194, (1979).
- [77] A. Ben-Naim, In: "HYDROPHOBIC INTERACTIONS", (Plenum Press, New York 1980).
- [78] Flory Huggins P.J. Flory, In: *Principles of Polymer Chemistry Cornell University Press*, (1953).
- [79] N. Muller, *Discuss. Faraday. Soc.*, **24**, 133, (1957).
- [80] P.L. Privalov, & S.J. Gill, *Adv. Prot. Chem.*, **39**, 191, (1988).
- [81] M. Costas, B. Kronberg, & R. Silveston, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **90**, 1513, (1994).
- [82] G. Nemethy, W.J. Peer, & H.A. Sheraga *J. Chem. Phys.* **36**, 3401, (1962).
- [83] D. N. Glew, *J. Phys. Chem.* **66**, 605, (1962).
- [84] K.J. Shinoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 2162, (1968).
- [85] K.J. Shinoda, & M. Fujihara, *J. Phys. Chem.*, **81**, 1300, (1977).
- [86] K.W. Miller, & J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3001, (1968).
- [87] K.P. Murphy, P.L. Privalov, & S.J. Gill, *Science*, **247**, 559, (1990).
- [88] N. Muller, *J. Solutn. Chem.*, **17**, 661, (1988).
- [89] S. Taniewska-Osinska, & M. Tkaczyk, *Thermochimica Acta*, **219**, 105, (1993).
- [90] Y. Suzuki, Tanicuchi, & T. Watanabe, *J. Phys. Chem.*, **77**, 1918, (1990).
- [91] N. Tanaka, H. Kitano, & N. Ise, *J. Phys. Chem.*, **94**, 6290, (1990).
- [92] K. Miyahima, M. Sawada, & M. Nakaguri, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 827, (1983).

- [93] M.C.S. Subha, & S. Brahmaji-Rao, *Indian J. Chem.*, **26A**, 950, (1987).
- [94] P. Mukerjee, *J. Phys. Chem.*, **69**, 9, 2821, (1965).
- [95] S. Cabani, G. Conti, & V. Mollica, *Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1**, 1943, (1975).
- [96] N. Nishino, & M. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **6**, 1617, (1978).
- [97] N. Nishino, & M. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 545 (1981).
- [98] N. Tanaka, H. Kitano, N. Ise, *J. Phys. Chem.*, **94**, 6290, (1990).
- [99] K. Yamamoto, & N. Nishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 549, (1990).
- [100] E.L. Shock, *Am. J. Sci.*, **295**, 496, (1995).
- [101] N. Nishino, S. Marimoto, & M. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 2729, (1984).
- [102] L.R Pratt D. Chandler *J. Chem. Phys.*, **73**, 3434, (1980).
- [103] L.R Pratt D. Chandler *J. Solut. Chem.*, **9**, 1, (1980).
- [104] M.L.SanRomán-Zimbrón, & M.E.Costas-Basin *Ciencia*, **46**, 215, (1995).
- [105] B.M. Pettitt P.J. Rossky, *J. Chem. Phys.*, **84**, 5836, (1986)
- [106] H. I. Yu, B. Roux, & M. Karplus *J. Chem Phys.*, **92**, 5020, (1990)
- [107] D.C. Rapaport, & H.A. Sheraga. *J. Phys. Chem.*, **86**, 873, (1982)
- [108] W.L. Jorgensen, *J. Phys. Chem.*, **77**, 5757, (1982).
- [109] D.L. Beveridge, M. Mezei, G.Ravishanker, & B.Jarayam *International Journal of Quantum Chemistry*, **29**, 1513, (1986).
- [110] J. Zeng N.S. Hush, & R. Reimers, *Chem. Phys. Lett.* **206**, 318, (1993).
- [111] K. Okazaki, H. Touhara, & K. Nakanishi *J. Chem. Phys* **81**, 2, (1984).
- [112] J. Hernández-Cobos, & I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.*, **103**, 9251, (1995).

- [113] K. Watanabe, & H.C. Andersen, *J. Phys. Chem.*, **90**, 795, (1986).
- [114] H. Tanaka, & K.E. Gubbins, *J. Chem. Phys.*, **97**, 2626, (1992).
- [115] & T.S. Straatma, H.J.C. Berendsen, & J.P.M. Postma, *J. Chem. Phys.*, **85**, 6720, (1986).
- [116] B. Gillot, Y. Guissani, & S. Bratos, *J. Chem. Phys.*, **95**, 3643, (1991).
- [117] A. Wallqvist *J. Phys. Chem.*, **95**, 8921, (1991).
- [118] D.E. Smith, & A.D.J. Haymet, *J. Chem. Phys.*, **98**, 6445, (1993).
- [119] S. Bradl & E.W. Lang, *J. Phys. Chem.*, **97**, 10463, (1993).
- [120] Palinkas I. Bako, & K. Heizinger. *Mol Phys.*, **73**, 897, (1991).
- [121] H. Saint-Martin, C. Medina-Llanos, & I. Ortega-Blake, *J. Chem. Phys.*, **93**, 6448, (1990).
- [122] M.P. Allen, & D.J. Tildesley, In: **COMPUTER SIMULATION OF LIQUIDS**. Clarendon Press. Oxford, (1987).
- [123] I.G. Kaplan, **THEORY OF MOLECULE INTERACTION ELSEVIER, Amsterdam**, (1986).
- [124] J. Kestin, & J.R. Dorfman, "A COURSE IN STATISTICAL THERMODYNAMICS" *Academic Press, N.Y.*, (1971).
- [125] N. Metrópolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller, & E. Teller, *J. Chem. Phys.*, **21**, 1087, (1953).
- [126] M. Rao, C. Pangali & B.J. Berne, *Mol. Phys.*, **37**, 1773, (1979).
- [127] S. Mezei, D. Swaminatan, & L. Beveridge, *J. Chem. Phys.*, **71**, 3366, (1979).
- [128] H. Tanaka *J. Chem. Phys.*, **86**, 3, 1512, (1987).
- [129] T.A. Andreai, W.C. Swope, & H.C. Andersen, *J Chem Phys Lett*. **124**, 177, (1983).
- [130] P.P. Ewald, *Annal Phys.* **64**, 253, (1921).

- [131] J.A. Barker, R.O. Watts, *Mol. Phys.* **26**, 789, (1973).
- [132] L. Perera, U. Essmann, & M.L. Berkowitz, *J. Chem. Phys.*, **102**, 450, (1995).
- [133] J.E. Roberts, & J. Schnitker, *J. Chem. Phys.*, **101**, 5024, (1994).
- [134] B. Jayaram, & D.L. Beveridge, *J. Phys. Chem.*, **94**, 7488, (1990).
- [135] J.C. Barthelat, Ph. Durand & A. Serafini, *Mol. Phys.*, **33**, 159, (1971).
- [136] A. Les & I. Ortega-Blake, *Acta Phys. Pol. A.*, **72**, 599, (1987).
- [137] D.J. Tobias, & C.L. Brooks III, *J. Chem. Phys.*, **92**, 2582 (1990).
- [138] H. Saint-Martin, I. Ortega-Blake, A. Lees, & L. Adamowicz *Biochim. Biophys. Acta.*, **1207**, 9122, (1994).
- [139] J. Hernández-Cobos, I. Ortega-Blake, M. Bonil la-Marin, & M. Moreno-Bello, *J. Chem. Phys.*, **99**, 9122, (1993).
- [140] W.L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 335, (1981).
- [141] W.L. Jorgensen, J.K. Bukner, S. Boudon, & J. Tirado, *J. Chem. Phys.*, **99**, 3742, (1991).
- [142] G. Bolis, G. Corongiu, & E. Clementi, *Chem. Phys. Lett.*, **87**, 299, (1982).
- [143] M. Dupuis, J. Rys, & M.F. King *J. Chem. Phys.*, **65**, 111, (1976).
- [144] M.F. King, & M. Dupuis *J. Comp. Phys.*, **21**, 144, (1976).
- [145] Comp. code, *Harwell Subroutine Library*, (1974).
- [146] J. Hernández-Cobos, H. Saint-Martin, & I. Ortega-Blake, comp. code MONTECUERNA, *A Monte-Carlo algorithm that uses the MCHO potential*. It is available upon request at e-mail ce.ifisicam.unam.mx.
- [147] A. Nicholls, K. Sharp & B. Honig, *Protein Structure Function and Genetics* **11**, 281, (1991).
- [148] M. Bernal-Uruchurtu & I. Ortega-Blake, *J. Phys. Chem.*, **103**, 1588, (1995).

- [149] J.C. Owicki, & H.A. Sheraga, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7413, (1977).
- [150] B.Y. Simkin, & I.I. Sheikhet, in: **QUANTUM CHEMICAL & STATISTICAL THEORY OF SOLUTIONS A COMPUTATIONAL APPROACH**, edited by *Elia Horwood Limited series in Physical Chemistry*, p 141. (1995)
- [151] L. Leberman, & A.K. Soper, *Nature*, **376**, 23, (1995).
- [152] J.L. Finney, & A.K. Soper, *Chem. Soc. Rev.*, **1**, 1, (1994).

Lista de Figuras

1.1	Representación de los factores que intervienen en la formación de los agregados en el sistema anfillo-agua. F: Presión lateral entre colas; Pn: interacción lateral entre cabezas; P _s : Tensión superficial.	5
1.2	Empacamiento de las moléculas anfillicas en agregados.	6
1.3	Proceso de transferencia de un anfillo al agua.	13
1.4	Dependencia de la entalpía de solvatación a dilución infinita con la temperatura, de derivados alquílicos con sustituyentes polares. (La gráfica fue tomada de la referencia).	19
2.1	Representación de las condiciones periódicas a la frontera.	39
3.1	Representación esquemática de la molécula de ácido propiónico.	43
3.2	Representación del potencial analítico MCHO. r_{ij} es la distancia entre las cargas q_i y q_j . R_{IJ} es la distancia entre los núcleos de los átomos I, J . r_{II} es la distancia entre el núcleo del átomo I y su carga q_i	45
3.3	Ajuste del potencial analítico para el modo vibracional de ácido propiónico. La calidad del ajuste se incluye en la figura.	49
3.4	Forma de la malla con la que se muestra la superficie inicial de interacción ácido propiónico-agua.	51
3.5	Comparación entre el modelo de potencial analítico para la interacción ácido propiónico-agua, y sus valores correspondientes SCF. Las cruces distinguen a los dímeros con la molécula de agua cercana a la cabeza y los rombos a los de moléculas de agua cercanas a la cola. La línea punteada representa los valores de la energía del modelo igual a la energía <i>ab-initio</i> . La gráfica incluye la calidad del ajuste.	52
3.6	Comparación entre los valores del potencial para la energía de las no aditividades de trómeros ácido propiónico-agua-agua y su contraparte calculada a nivel SCF. La línea continua representa los valores de la no aditividad calculada por el modelo, igual a la no aditividad <i>ab-initio</i>	53
4.1	Envolturas con un ancho de 2 u.a. alrededor del soluto.	62
4.2	Evolución de la energía interna de la simulación con el número de configuraciones a 285 K (o), 298 K (+), y 330 K (□). Cada símbolo corresponde a 0.4 millones de configuraciones. La línea muestra los promedios sobre muestras de 4 millones de configuraciones.	65

4.3	Evolución de las funciones de distribución radial del oxígeno del agua alrededor de los carbonos de los grupos carboxilo C1, metileno C2, y metilo C3. Se presentan tres muestras estadísticas de 20 millones de configuraciones a lo largo de la simulación. La temperatura es de 298 K.	67
4.4	Evolución de la energía de interacción ácido propiónico-agua con el número de configuraciones. Se presentan tres muestras estadísticas de 20 millones de configuraciones a lo largo de la simulación. La temperatura es de 298 K.	68
4.5	Evolución de la energía de interacción agua-agua en presencia de ácido propiónico con el número de configuraciones. Se presentan tres muestras estadísticas de 20 millones de configuraciones a lo largo de la simulación. La temperatura es de 298 K.	69
4.6	Dependencia local del valor promedio de la energía de interacción agua-agua en envoltentes de van der Waals de 2 u.a. de ancho alrededor de la cabeza, la cola y la molécula de soluto. A 285K, 298K, and 330K.	72
4.7	Dependencia local del valor promedio de la densidad relativa de la solución en envoltentes de van der Waals de 2 u.a. de ancho alrededor de la cabeza, la cola y la molécula de soluto. A 285K, 298K, and 330K.	73
4.8	Variación del volumen de las envoltentes de van der Waals de 2 u.a. de ancho alrededor de la cabeza, la cola y la molécula de soluto con la distancia al centro de la caja de simulación.	74
4.9	Evolución de los promedios acumulados de energía interna de la simulación obtenidos con muestras de 4×10^6 configuraciones.	77
4.10	Dependencia de la entalpía de solvatación del ácido propiónico con la temperatura. Las barras de error corresponden al valor estimado correspondiente a una partición de la corrida total del MC en bloques de 4 millones de configuraciones	78
4.11	Energía de interacción soluto-agua como función de la distancia de la molécula de agua a la cabeza hidrofílica, a la cola hidrofóbica y a la molécula completa para las tres temperaturas, 285K, 298K y 330K.	80
4.12	Energía de interacción agua-soluto <i>ab-initio</i> como función de la distancia de la molécula de agua a la cabeza hidrofílica, a la cola hidrofóbica y a la molécula completa.	82
4.13	Energía de interacción agua-agua como función de la distancia de la molécula de agua a la cabeza hidrofílica, a la cola hidrofóbica y a la molécula completa para las tres temperaturas 285K, 298K y 330K.	83
4.14	Funciones de distribución radial del oxígeno del agua alrededor de los carbonos de los grupos carboxilo C1, metileno C2, y metilo C3, de la molécula de ácido propiónico, para las tres temperaturas 285K, 298K y 330K.	86
4.15	Comparación de las funciones de distribución radial oxígeno-oxígeno del agua pura y a tres intervalos de distancia del soluto entre 0.0 y 4.5 u.a., 4.5 y 7.0 u.a., 7.0 y 11.5 u.a., para las tres temperaturas 285K, 298K y 330K.	88
4.16	Contornos de isofrecuencia de átomos de oxígeno, sobre superficies de van der Waals a 3, 3.5, 4, 4.5 y 5 u.a., a 285, 298 y 330 K. respectivamente.	89

Apéndice.

On the molecular basis of hydrophobicity: A Monte Carlo study of propionic acid hydration

M. L. SanRomán-Zimbrón

Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, Apartado Postal 48-3, C.P.62251, Cuernavaca, Morelos, México

I. Oriaga-Solís

Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos and Lab. de Cuernavaca, Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 48-3, C.P.62251, Cuernavaca, Morelos, México

(Received 1 August 1996; accepted 19 May 1997)

In this work we present a Monte-Carlo simulation of propionic acid in aqueous solution and look into the structural and thermodynamic behavior of an amphiphile at temperatures of 285, 298 and 330 K. All Monte-Carlo simulations were done with one solute and 338 water molecules, a NVT ensemble, a variable cell length potential, Metropolis sampling, and periodic boundary conditions. On the technical side we show that very large statistical samples (8×10^6) are needed to obtain reliable results and that accounting for microscopic detail is needed to find patterns that are hidden by averaging. Related to the molecular basis of hydrophobicity we found that solute-water interactions, even around the hydrophobic tail, lead to a favorable enthalpic effect, in agreement with other simulations. We also found that the tail enhances water-water interactions as compared to pure water, in agreement with the experiment. An important finding is that the anomalous solubility seems to come from an induced structure of waters neighboring the hydrophobic tail. On the contrary, at low temperatures the polar head loses its hydration shell as the water network becomes important. From a detailed analysis we propose an interplay of several factors as the reason for hydrophobicity. © 1997 American Institute of Physics. [S0021-9606(97)50132-2]

I. INTRODUCTION

Through the years the interest on the solvation of amphiphilic molecules in aqueous solutions has been growing, not only because these molecules are the basic constituents of biological membranes, but also due to the peculiar behavior of these mixtures, for instance, multiple phase conformation, i.e., micelles, liposomes, vesicles, mono- and bilayers, depending on the molecular structure, concentration, and temperature. In particular, similar to nonpolar compounds, the amphiphiles present a solubility dependence on temperature that has a minimum near room temperature,^{1,2} instead of the usual monotonous increase.^{4,5} Since experimental work shows that similar to the alkanes,^{6,7} the behavior of the solubility of amphiphiles is independent of the polar group, it has been interpreted that the hydrophobic group is the one responsible for the anomalous behavior.

The experimental work comes from the thermodynamic properties associated with the transfer of nonpolar molecules from its liquid phase into water. Due to the low solubility of nonpolar substances, the experimental determination of thermodynamic functions has been difficult and uncertain. It has been reported that these functions present a peculiar behavior, the transference process being accompanied by a decrease of entropy, an enthalpy change close to zero, a large and positive heat capacity change, and a nearly constant free energy change on a broad temperature range.^{1,5,7-18} The general idea used to explain this behavior is the structuring of the water molecules in the solute vicinity.^{8,12} However, some authors are in disagreement with this conclusion, pointing

out that the water structure is almost meaningless at 90 °C, where the phenomenon is still observed.⁹ The most accepted explanation proposes that the entropy change is the driving force in the solvation process, except by the claim that the values of the thermodynamic functions depend not only on water structuring, but also on cavity formation.¹⁹⁻²² Hence the thermodynamic model for the transference has considerable importance, so much so that the same experimental data yield opposite interpretations when different models are used.¹¹

The fact is, that the molecular mechanisms of hydrophobicity are still not well understood,²³ and henceforth a numerical simulation that addresses this problem is called for. There are many Monte-Carlo and Molecular Dynamic studies on nonpolar aqueous solutions,^{21,22,24-30} but the hydration of amphiphiles, and in particular carboxylic acids as models for them, is less explored.

It is important to point out that the numerical simulation results are highly dependent on the simulation conditions, i.e. the number of molecules, the interaction potential, the length of the equilibration runs, the size of the statistical sample, and the boundary conditions.²⁴⁻³⁰ In particular, with respect to the potential some authors have pointed out that polarizability and nonadditive effects are important factors for the adequate description of hydrophobic systems.^{22,27,28,31,32}

In this work we present a Monte-Carlo simulation of an amphiphile aqueous solution and look into the structural effects as well as the thermodynamic behavior. For this purpose we selected the propionic acid as the amphiphile. It has an amphoteric character and therefore we can analyze the

properties of the aqueous solution around the hydrophobic and hydrophilic groups. On the other hand, it is still a small solute, hence representing an economical computational cost. In fact, propionic acid is the smallest carboxylic acid that already includes all the chemical groups present in this family, i.e., carboxyl, methyl, and methylene groups. Furthermore, since one of the most interesting topics in hydrophobic hydration is the thermal behavior, we performed a set of numerical simulations at temperatures of 285, 298, and 330 K.

II. METHODOLOGY

Monte-Carlo simulations were performed with the MCHO *ab initio* based interaction potential²⁰ using the MONTECUERNA program.²⁰ Then potential has proved to yield good predictions for liquid water and some aqueous solutions.⁴¹⁻⁴³ It includes nonadditivity and polarizability, which are important for the reproduction of the solution structure.^{24,27,31} The parameters of the water-water interaction potential used here are those published in Ref. 39, the potential for the carboxylic acid-water interaction was constructed from an *ab initio* surface, fitting the parameters to the analytical MCHO form.²⁰

A. The interaction energy surface

The interaction energy surface was constructed in the following manner. The *ab initio* propionic acid-water interaction energy was computed at the SCF (Self-Consistent Field) level with the pseudopotentials of Barthelat *et al.*,⁴⁴ and a minimal basis set that has proved to be successful in similar molecular systems.⁴⁵ We considered rigid molecules, for the water molecule, we used the experimental geometry, and for propionic acid an *ab initio* optimized geometry obtained with the same basis set.

An initial surface for water-propionic dimers was obtained from a sample of the space in an inhomogeneous manner, i.e., generating lines of approach along different planes. Three different water orientations were considered. Of course, this is an arbitrary criterion and it could happen that important regions of the interaction energy are not included. In order to prevent this, we selected randomly a set of dimer geometries from a Monte-Carlo simulation done with parameters coming from an initial surface, and compared their SCF interaction energies with those of the potential model; if the discrepancies were larger than 10%, these dimers were added to the *ab initio* surface and the fitting restarted. We iterated until convergence was attained. The final parameters for the propionic acid-water interaction are presented in Table I. The quality of the fitting can be seen in Fig. 1, where we present the comparison between the values of the interaction line of the SCF level and those produced by the analytical model. The final surface consisted of 460 points. In this figure we can distinguish the values corresponding to waters placed near the head of the carboxylic acid and those near the tail. This has the purpose of remarking the existence of attractive and repulsive values around both of these segments.

In order to check how the potential reproduces the nonadditivity of the water-water-propionic acid trimers we

TABLE I. Parameters for the MCHO model of the carboxylic acid versus water interaction. The analytical form of the potential²⁰ is $A_{ij}/r_{ij}^{12} - B_{ij}/r_{ij}^6 - C_{ij}/r_{ij}^4 + D_{ij}/r_{ij}^2 + E_{ij}/r_{ij} + F_{ij}$, i is the interaction between the atom i and the atom j ; R_{ij} is the distance between the nucleus i and j ; r_{ij} is the distance between net charges i and j ; r_{ij}^6 is the distance between the nucleus i and the charge j ; r_{ij}^4 is the distance between the nucleus j and the charge i . The values are given for distances in a.u. and yield energies in kcal/mole. These values are consistent with water parameters of Ref. 39. The water atoms are referred as O₁ and H₁. In the description of the propionic acid molecule we considered one "kind" of hydrogen atom (H), two of oxygen the hydroxyl (O1) and the carboxyl (O2), and three of carbon the carboxyl (C1), the methylene (C2), and the methyl (C3). Note that C₁₂ is equal to unity for intramolecular interactions.

Atom	ϕ_{ij}	χ_{ij}
H-O	0.459	138.17
O1	-0.573	43.99
C1	0.485	149.07
O2	-0.553	42.91
C2	-0.886	161.83
C3	-1.212	64.24

Interaction	A_{ij}	B_{ij}	D_{ij}	E_{ij}
H-O	12 871.34	2.29	-589 338.40	3.41
H-C	6 111.27	2.02	-865 426.00	1.79
C-O	25 015.39	1.49	-555 261.90	1.83
O-O	34 900.48	2.81	-335 549.80	1.19
C-C	35 354.31	2.40	-1036 362.00	1.44
H-H	6 721.27	2.99	-371 223.10	1.91
H-O ₁	8 001.98	1.98	-38 073.87	2.72
O-O ₁	70 852.39	2.36	-94 635.03	4.68
C-O ₁	329 415.60	2.41	-119 878.30	3.72
H-O ₂	4736.81	1.36	-4099.91	1.49
O-O ₂	6745.27	1.94	-34 661.65	2.76
C-O ₂	34 871.61	2.54	108 183.90	2.56

Interaction line	C_{ij}	D_{ij}	E_{ij}
H-O ₁	1.00	240 958.80	8.16
O-O ₁	1.00	659 230.00	13.49
C-O ₁	1.00	251 619.70	6.92
H-O ₂	1.00	139 739.80	14.20
O-O ₂	1.00	80 386.60	10.47
C-O ₂	1.00	110 453.00	11.13

Interaction triera	C_{ij}	D_{ij}	E_{ij}
H-O	0.30	9931.21	7.07
H-C	0.82	416.63	11.29
C-O	0.02	3.09	5.88
O-O	7.39	305.80	10.95
C-C	0.52	220.97	0.88
H-H	0.29	11 899.71	6.98

selected a set of 50 trimers, generated by a Monte-Carlo simulation, and computed the *ab initio* and the analytical nonadditive values. We found that these nonadditivities are small, both at the SCF and at the model level, and that in spite of the fact that the model potential was not adjusted to reproduce the nonadditive corrections, there is quite a reasonable agreement. Hence we can have confidence in the potential in this respect.

B. The numerical simulations

Aqueous solutions of propionic acid at different temperatures were modeled by Monte-Carlo simulations in the NVT ensemble. The conditions were Metropolis sampling,

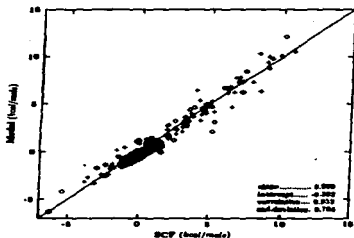


FIG. 1. Comparison between the partial molar volume for the propionic acid-water interaction and the limiting BCP values. We distinguish waters that are closer to the head of the propionic acid molecule (•) from those closer to the tail (◻).

cubic cells of half-length 20.55 a.u., spherical cutoff of 20.55 a.u., and periodic-toroidal boundary conditions.

One propionic acid molecule and 338 waters were considered, resulting in a density of 0.994 g/cm³, that corresponds to an intermediate value of the experimental densities of infinite dilution in the temperature range of 285–330 K. It is important to point out that a single solute molecule in the simulation cell resembles an infinite dilution because there are no solute-solute interactions in the system. However, we can also compute the concentration ratio of solute to solvent molecules in the cell; in this case we obtain a concentration close to 0.16 M. This dichotomy is always present in a single solute simulation, and we should be aware of it. In this work we wanted to study the anomalous effect of the amphiphilic solutions with temperature and therefore we performed a set of simulations at temperatures of 285, 298, and 330 K, since this is the range in which the anomalous behavior appears.

In recent years some authors have pointed out that it is necessary to have a large number of configurations to attain equilibrium in the simulation of hydrocarbon aqueous solutions.^{25,46,47} Indeed, it has been one of our main interests here to determine the minimal requirement of equilibration and statistical sampling for systems containing hydrophobic interactions.

Figure 2 shows the evolution of the systems energy. We can see that the fluctuations obtained when 4×10^5 configurations are averaged to a single point conceals even to overlapping of the evolution curves at the different temperatures. As expected at high temperatures the fluctuations are larger and the systems attain equilibrium faster. The most important outcome from this analysis is the absolute requirement for very large runs, of the order of 8×10^7 configurations. We can see that it is possible to obtain quite different average

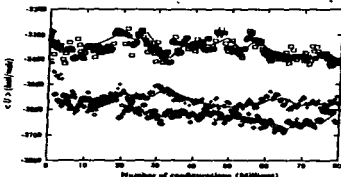


FIG. 2. Evolution of the energy average for the simulation of propionic acid-water at the temperatures of 285 K (○), 298 K (•), and 330 K (◻). The energy plotted corresponds to $E = E_{\text{total}} - E_{\text{water}} - E_{\text{propionic}}$ (E_{total} is the total energy). Each symbol corresponds to 0.4 million configurations and the lines are drawn from averages of 0.6 million configurations.

energy values when 20 000 000 spans are used. As a matter of fact, both the experimental solvation enthalpy at 298 K and the anomalous solvation pattern with temperature were only obtained in a convergent fashion when at least 6×10^7 configurations were used. Furthermore, comparison of the runs averaged over 20 000 000 spans from the last 6×10^7 (see Fig. 3) shows that quite different patterns for the three molecular groups can be obtained. The same conclusion follows from the average values obtained for the interaction energy of water molecules with the propionic acid or with other water molecules as a function of distance to central carbon C₂; see Fig. 4. Thus, we decided to use statistical samples of 50 000 000 configurations, after having discarded the first 30 000 000. In order to obtain an error associated to the M_{eff} run, we partitioned this sample in sets of 4×10^6 and computed an associated standard deviation.

The enthalpy (H) of solvation was calculated as the difference between its expectation value in the solution minus the value of the "solution bulk water," that is, waters that are far from the solute. This, instead of using the values from pure water simulations, has been tested previously^{41,42} and found to yield better results. The reason behind this is the fact that in simulations with a small number of molecules (hundreds) is rather difficult to obtain bulk waters at the same thermodynamic conditions than those in a pure water simulation. Hence, in order to estimate the "solution bulk water" enthalpy we considered the average value of the water-water interaction in the region from 16 to 20 a.u. away from the solute, the farthest than we can be without coming into the edge of the box, where the statistics becomes rather poor. When the long range potential is used, for instance the $1/r$ Coulomb term in our expression, it is expected that their behavior should be accounted by, for instance, through Ewald summations or a reaction field. In our case we used only a spherical cutoff based on the following reasons. Though we use a $1/r$ term for the atoms, the whole mol-

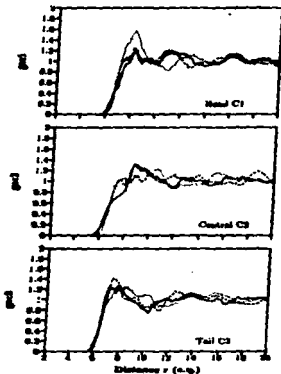


FIG. 3. Radial distribution functions of the water oxygen, the central C3 atom, the methyl C3 atom, and the methyl C3 atom for three sites along the simulation presented in Fig. 2. From 40 to 60 million configurations (---), from 40 to 80 million configurations (---), and from 80 to 80 million (—). The temperature was 298 K.

acules are electroneutral and the long range molecular potential is not $1/r$. Nonetheless one could expect that the remaining long term dipole should have some effect. In a recent work Perera *et al.*²⁰ analyzed the prediction of spherical cutoff against the inclusion of Ewald summation and reaction cutoff. It is clear from their work that not much difference appears in the structural predictions, the ones that we will be using for making our conclusions. With respect to the energy in a recent work, Roberts and Schneider²¹ compared again spherical cutoff and the inclusions of long range corrections. They found that for an extreme case, solvation of the Fe^{3+} ion, the energy difference can be as large as 30%. However, in our case we calculated the energy from the subtraction of two terms obtained in the very same simulation, hence, "erasing" the surface effect, since the surface energy corrections are the same for both cases. Furthermore, since our conclusions are based on the relative comparison of simulations with the same boundary conditions at different temperatures the surface effects can be neglected safely.

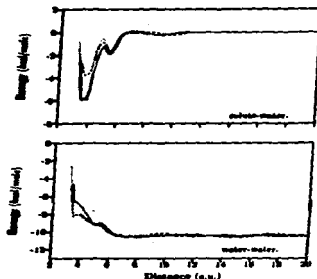


FIG. 4. Interaction energies water-water and water-water as a function of distance to solute for three sites along the simulation presented in Fig. 2. From 40 to 60 million configurations (---), from 40 to 80 million (---), and from 80 to 80 millions (—). The temperature was 298 K.

III. VALIDATION

It is important that all simulations attempt their validation by comparing to an experiment. In our case there are the thermodynamic results of Kosciuk and Wados⁶ with which to compare. Since it is known that propionic acid dissociates and dimerizes in aqueous solutions, we have to take care, when comparing the theoretical and experimental solution enthalpies, of giving proper consideration to this phenomenon. It is important to note that given the K_a of propionic acid, the relative concentration of the dissociated species existing in the solution is only 0.72%, hence the acid exists almost entirely in the nondissociated form. Because the enthalpy of dimerization of the molecule is proposed to be very small,^{6,22,23} we can compare the theoretical results of the simulation of a single solute molecule in an aqueous solution with its experimental counterpart.

The experimental solvation enthalpy for propionic acid as an infinite dilution for the temperature of 298 K is -13.57 ± 0.36 kcal/mol,⁶ and our theoretical prediction is -14.47 ± 9.59 kcal/mol. The agreement is good if we consider that predicting solvation enthalpies from numerical simulations is quite difficult.²⁴⁻²⁷ As was mentioned previously, we decided to consider the bulk water present in the simulation itself. In Fig. 5 we present the water-water interaction energy per water as a function of the distance of the closest approach of waters to the different solute groups. This is done for the three temperatures. We can see that in this case the bulk water is defined as the region where this energy attains a near constant value. As a matter of fact, an ampli-

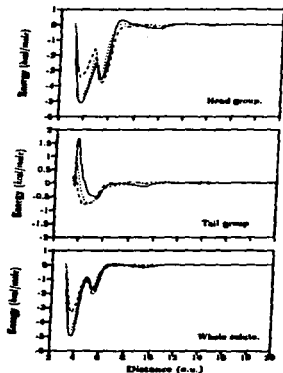


FIG. 7. Solute-water interaction energy as a function of distance of water to the hydrophobic head, the hydrophobic tail, and the whole amphiphilic molecule for three temperatures, 285 K (---), 298 K (—), and 330 K (---).

tail at low temperatures is not enough to produce a whole solute-water interaction profile more attractive than at large temperatures; however, this may be the case in more hydrophobic molecules.

In Fig. 5 we can see that water molecules are able to get closer to the head than to the tail, but the interaction energy between water molecules themselves near the head is less attractive than around the tail. It is interesting to note that, in agreement with some experimental results,^{1,19} the interaction around the tail is even more attractive than that in bulk water, as if the nonpolar group was inducing an enhanced water network.

The interaction energy between propionic acid and water is close to zero at 12 a.u., in agreement with other simulations that show that thermodynamic changes occur mainly in the first and the second hydration shells of the solution.^{2,19,20,24} However, in relative terms the solute-water interaction (Fig. 7) vanishes faster than the effect of the solute on the solvent-solvent interaction (Fig. 5), suggesting some other effect of the solute on the solvent at medium range. We computed the local water density in shells of 2 a.u. width, following the van der Waals envelopes of the

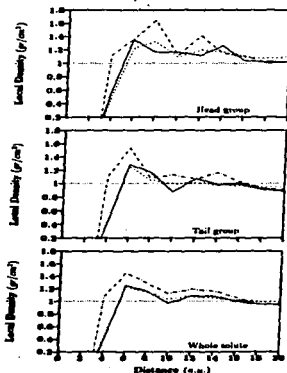


FIG. 8. Local water density in the van der Waals envelopes at 2 a.u. width around the head group, the tail group, and the whole amphiphilic molecule for three temperatures, 285 K (---), 298 K (—), and 330 K (---).

solute molecule, see Fig. 8. In this figure we can see that the generally assumed density fluctuations of solvent around a hydrophobic molecule appear only for the low-temperature case. Of course, it is possible that at 330 K the density fluctuations also exist, but less markedly, and that with the present statistical resolution we cannot assess this.

We can see in Fig. 5 a local maximum in the water-water interaction energy at a distance to the solute head group of ~ 6 a.u. At the same distance the local density is increased and it is then possible to assign these water molecules to the hydration shell of the head group. In this vicinity the water molecules orient toward the solute and disrupt the water network, producing a less attractive interaction between themselves similar to what occurs in the hydration shell of ions.²⁷ The effect of temperature is very clear, as temperature decreases the maximum becomes more prominent. This is obvious; at low temperatures the water network is more important and orientation toward the solute more costly.

Similar to the head group the tail group presents a local density maximum, now at ~ 4 a.u., surprisingly shorter than that of the head group. At this distance the water-water in-

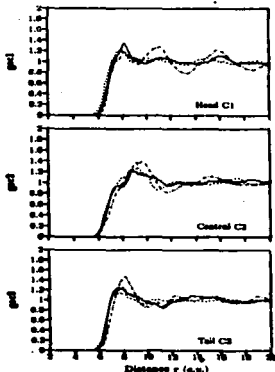


FIG. 9. Radial distribution functions of water oxygen atoms against the carbonyl (C1) atom, the methylene (C2) atom, and the methyl (C3) atom for three different temperatures, 285 K (---), 296 K (—), and 330 K (-·-·-).

interaction energy shows only a slight inflection point, indicating that the effect of orientation toward the tail group is less marked. On the other hand, around the tail group there is a local minimum in the water-water interaction energy (-6 a.u.). Hence, the tail induces, as it has been supposed, more structure in the water network. Unfortunately at this distance there is not enough statistical resolution to assess the effect of this ordering on the local density.

With the present results we are able to construct a molecular image of hydrophobicity. Up to now this image coincides with the model of an induced cage structured by the hydrophobic group, except for the unexpected result that the solute-water interaction in the hydrophobic region is more attractive at a low temperature. In an attempt to elucidate this apparent contradiction we turn now to the study of structure, and again taking advantage of the power of simulations, of local structure.

In Fig. 9 we plotted the radial distribution function of the water oxygen around the carbonyl (C1), the methylene (C2), and the methyl carbons (C3). First of all, we shall mention that there is a negative slope coming from the excluded volume due to the solute. As expected at 296 K, there is some structure around the polar group, whereas at the other two



FIG. 10. Stereo view of contours of the water oxygen atoms around the solute in van der Waals surfaces at 3, 3.5, 4, 4.5, and 5 a.u. and at a temperature of 296 K. The accumable character of the profiles is due to a coarser partition of the three-dimensional space. The intensity of darkness corresponds to larger values of the oxygen distribution.

temperatures this shallow peak vanishes, indicating the lack of structure. At 330 K this is due to a general decrease of bonded interactions, and at 285 K it is due to a dominant role of the water-water network. As a matter of fact, we think that the two peaks that appear in this figure at 285 K for the head group are due to the other two regions. For the central carbon we observe in the same figure that at 296 K there is almost no structure, but at low temperature there is indeed, indicating that not only is the water-water structure enhanced by the hydrophobic group, but also the water-solute one. The same conclusion arises from the oxygen rdf at the terminal methyl carbon. These peaks corresponding to C2 and C3 are the ones we consider responsible for those appearing at large distances in the rdf of the head group at 285 K.

There is a great advantage in using the rdf, mainly because it allows a comparison with the experiment. However, it has the disadvantage of averaging over volumes and hiding local effects that can be important, and not amenable of the experimental determination. As a matter of fact, the comparison of the water-water oxygen rdf for water at different distances from the solute yielded the same results as other simulations and experimental works.^{19,20} I.e., no appreciable difference in the structure when compared to bulk water. We think that this is a consequence of the volumetric averaging of local effects. In order to see local effects we computed the spatial oxygen density by partitioning the cell box in 2 a.u. "bricks," counting the oxygen atoms that appeared during the simulation and then normalizing this density by dividing between the total number of configurations, resulting then in a local oxygen density in arbitrary units.

In Figs. 10, 11, and 12, we present stereo views of the contours of the water oxygen distribution over three-dimensional van der Waals surfaces at 3, 3.5, 4, 4.5, and 5 a.u. from the solute atoms. The plots were done with the ORASP program.²¹

At 296 K there is a high local water density near the head, quite markedly near the OH group. At 330 K, as expected, the oxygen distribution presents a more homogeneous character retaining some hydration, more markedly for the hydrophobic group. At 285 K, as can be expected from the behavior shown by the energies and rdfs, there is a peculiar pattern. The hydrophilic group loses much of its struc-

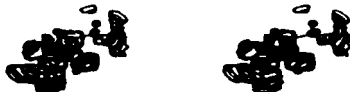


FIG. 11. Stereo view of contours of the water oxygen atoms around the solute in van der Waals surfaces at 3, 3.5, 4, 4.5, and 5 a.u. and at a temperature of 330 K. The intensity of darkness corresponds to larger values of the oxygen distribution.

ture, particularly around the oxygen of the OH group, and retains some around the hydrogen of this group, but at longer distances than those at high temperatures. On the other hand, the tail group shows enhanced density and the concurrent structure is not only more marked but also occurs at shorter distances. The results of this pictures correlate quite well with our initial interpretation of rdfs and also with the energetic results. We see that the hydrophobic group produces at low temperatures a structured cage of solvent, correlated to the solute.

V. CONCLUSIONS

As we have pointed out, reliability of the results is supported by successful validation of the model by comparison with the available experimental data, *i.e.*, the enthalpy of solvation and the anomalous temperature dependence of this enthalpy for related acids.

In agreement with other works,^{33,33,60} we observed that the local water density presents a damped oscillatory pattern induced by the solute presence, which converges onto the bulk value at ~ 12 a.u. A similar distance range was obtained for the presence of intermolecular interaction of the solute with water and the modified water-water interaction before reaching the bulk value. Thus we have again have evidence that water has a strong buffering capacity recovering the bulk in a few angstroms.^{41,42,54,56} Our results on the dependence of the intermolecular interaction energies with temperature agree with the general idea that hydrophobicity is due more to a difficulty in breaking the water-water attractive energy than to a repulsion between the solute and the waters. In fact,



FIG. 12. Stereo view of contours of the water oxygen atoms around the solute in van der Waals surfaces at 3, 3.5, 4, 4.5, and 5 a.u. and at a temperature of 285 K. The intensity of darkness corresponds to larger values of the oxygen distribution.

there is a slightly attractive interaction of the hydrophobic moiety with the water and a repulsive barrier only at very short distances. Furthermore, at low temperatures this barrier disappears, and we propose that this feature plays a role in the anomalous behavior of the solubility. For the water-water interaction there is a maximum that coincides with a high local water density, hence showing the existence of the expected hydration shell around the hydrophilic head. In this zone the water molecules are oriented to the solute and disrupt the water network, as it occurs in ion solvation.⁵⁷

One of the most important findings in this work is that, in agreement with experimental work,^{18,19} the interaction between the water molecules themselves near the hydrophobic moiety is more attractive than in pure water. Both interactions, water-water and solute-water near the hydrophobic tail, present an anomalous pattern at 285 K. For the water-water interaction we see an inflection point that coincides with a zone of high local water density showing the existence of a faint hydration shell. Furthermore, detailed information was obtained from both the rdf between the solute and the water oxygen, and the plotting of the spatial oxygen density. These results confirm our previous observations and show clearly the formation of a "cage" structure at the hydrophobic zone at low temperatures.

A cage structure should obviously lead to a decrease of entropy and consequently to a decrease of solubility. But this structure also has favorable enthalpic effects in both an enhanced water-water interaction and a more favorable solvent-water interaction, retaining the obviously unfavorable water-water interaction at very short distances from the solute. The interplay of all these factors can explain how at low temperatures the solubility suddenly increases, due to induced enthalpic gains that overcome the entropic factor. At high temperatures, where the entropy does not have, strong effects and we do not have either the enthalpic gain, the water-water network disturbance in the very close vicinity of the solute could still be responsible for some hydrophobicity.

It is important to point out that these local changes cannot be observed if spatial averages are made, even if they conduce to large global effects. This is in agreement with previous findings, for instance, electrostriction has been shown to be of a local character.⁵⁹ Recently in an experimental study, Soper *et al.*⁶¹ showed that the water-water rdf is considerably different from the bulk values when high concentrations of salt are used *i.e.*, when the local properties become dominant. At low concentrations, neither experimental nor theoretical studies were able to show a marked difference.^{62,63} Here again, we observed that the water-water rdf averaged over the volume show no difference from that of bulk water. In contrast to the detailed presentation of water oxygen density.

Even if the enthalpy of solvation obtained in this work is in good agreement with the experiment, the associated error is large. This shows that there is still a need for larger sampling. By the same reason we also have some difficulty in determining certain observations, as can be small fluctuations in the water local density at large temperatures. Hence,

there is room for improvement of the model. The use of a larger computational cell in which the bulk waters in the solution recover its pure water properties. We can improve statistics by including more than one solute molecule in the simulation, with the consequent requirements of more water molecules. We can also improve the interaction potential by computing an *ab initio* surface of better quality, including correlation energy, and by explicitly fitting the parameters to the nonadditive effects and even using a flexible model for the solute. All these improvements will certainly help in having more confidence in the qualitative results, but we think that the qualitative picture will remain valid.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the partial support of CONACYT and DGAPA-UNAM, 112896.

- ¹D. P. Evans and P. J. Whitman, *J. Colloid Interface Sci.*, **66**, 515 (1982).
²C. Tanford, in *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes* (Wiley, New York, 1980).
³D. P. Evans and B. W. Ninham, *J. Phys. Chem.*, **88**, 226 (1984).
⁴J. H. Hildebrand and R. L. Scott, in *Regular Solutions* (Plenum-Nell, Englewood Cliffs, NJ, 1962).
⁵E. A. Guggenheim, in *Micelles* (Oxford University Press, Oxford, 1952).
⁶J. Kosciak and I. Wados, *Chem. Soviet. Union*, **15**, 1541 (1971).
⁷J. A. V. Butler, *Trans. Faraday Soc.*, **33**, 229 (1937).
⁸H. S. Frank and M. W. Evans, *J. Chem. Phys.*, **52**, 507 (1943).
⁹CJ. Baidi, G. Conegas, and S. Chantrel, *Chem. Phys. Lett.*, **87**, 299 (1982).
¹⁰A. Ben-Naim, in *Hydrophobic Interactions* (Gordon and Breach, New York, 1980).
¹¹M. J. Skellam, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 2165 (1968).
¹²M. J. Skellam and M. Peiffer, *J. Phys. Chem.*, **61**, 1200 (1957).
¹³D. J. Mitchell and B. W. Ninham, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **77**, 609 (1981).
¹⁴P. L. Privitera and S. J. Chai, *Adv. Phys. Chem.*, **3**, 191 (1968).
¹⁵P. F. Murphy, P. L. Privitera, and S. J. Chai, *Science*, **197**, 339 (1970).
¹⁶K. W. Miller and J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2020 (1958).
¹⁷D. P. Evans and B. W. Ninham, *J. Phys. Chem.*, **87**, 3026 (1983).
¹⁸M. Conesa, B. Krunder, and B. Silvestru, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **88**, 1513 (1992).
¹⁹F. H. Stillinger, *J. Sol. Chem.*, **2**, 141 (1973).
²⁰R. A. Pierucci, *J. Phys. Chem.*, **69**, 2281 (1965).
²¹R. H. Hammett, *J. Comput. Chem.*, **54**, 741 (1993).
²²H. Tamaki, *J. Chem. Phys.*, **50**, 1512 (1967).
²³J. L. Flatoy and A. K. Soper, *Chem. Soc. Rev.*, **1** (1994).
²⁴C. S. Song and H. C. Andersen, *J. Phys. Chem.*, **88**, 6928 (1984).
²⁵M. Kiseki, S. Iwamoto, and D. L. Beveridge, *J. Chem. Phys.*, **71**, 3266 (1979).
²⁶H. Tamaki and H. C. Oshino, *J. Chem. Phys.*, **97**, 2656 (1992).
²⁷O. J. Tobias and C. L. Gorman, *Int. J. Chem. Phys.*, **92**, 2262 (1990).
²⁸K. Watanabe and H. C. Andersen, *J. Phys. Chem.*, **95**, 795 (1991).
²⁹D. B. Smith and A. D. J. Haymet, *J. Chem. Phys.*, **95**, 6445 (1991).
³⁰M. R. Fleissner and C. L. Brooks, *Int. J. Chem. Phys.*, **87**, 3029 (1987).
³¹M. L. SanRoman-Zamora and S. Bratos, *J. Chem. Phys.*, **96**, 3643 (1991).
³²M. L. SanRoman-Zamora, J. K. Stuker, S. Bratos, and J. Tundo, *J. Chem. Phys.*, **97**, 42 (1991).
³³J. J. Lovato and J. D. Mochel, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 407 (1983).
³⁴C. A. Koh, M. Tamaki, J. M. Watan, R. E. Oshino, and J. A. Zollweg, *Fluid Phase Equilib.*, **10**, 31 (1993).
³⁵M. Chantrel, G. Nolasco, H. Trambler, and N. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 2817 (1987).
³⁶C. Owicki and M. A. Szwarc, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7413 (1977).
³⁷W. L. Jorgensen, J. Cao, and C. Ravivardan, *J. Phys. Chem.*, **95**, 3470 (1991).
³⁸W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem.*, **97**, 5757 (1992).
³⁹M. Escal-Molina, C. Medina-Lopez, and I. Ortega-Soto, *J. Chem. Phys.*, **103**, 6448 (1995).
⁴⁰J. Hernandez-Cobos, M. Santibañez, and I. Ortega-Soto, computer code "MORCUMS: A Monte-Carlo algorithm that uses the EACMO potential." It is available upon request at EACMO-mail: MORCUMS@CIQO-UNAM.mx.
⁴¹J. Hernandez-Cobos, I. Ortega-Soto, M. Santibañez, and M. Moveno-Rello, *J. Chem. Phys.*, **99**, 9122 (1993).
⁴²J. Hernandez-Cobos and I. Ortega-Soto, *J. Chem. Phys.*, **103**, 9261 (1995).
⁴³M. Santibañez, I. Ortega-Soto, A. Liu, and L. Adamowicz, *Biochim. Biophys. Acta*, **1289**, 9122 (1994).
⁴⁴J. C. Swales, *Ph. Dissert.*, and A. Savello, *Med. Phys.*, **33**, 159 (1971).
⁴⁵A. Liu and I. Ortega-Soto, *Acta Phys. Pol.*, **A**, **72**, 399 (1987).
⁴⁶M. San, C. Peng, and B. J. Berne, *Mol. Phys.*, **37**, 1775 (1979).
⁴⁷S. Chantrel, M. Nolasco, H. Trambler, and Y. Adachi, *J. Chem. Phys.*, **94**, 5863 (1991).
⁴⁸L. Trambler, U. Essmann, and M. L. SanRoman, *J. Chem. Phys.*, **102**, 450 (1995).
⁴⁹J. E. Roberts and J. Schneider, *J. Chem. Phys.*, **60**, 2024 (1994).
⁵⁰E. L. Shuck, *Am. J. Sci.*, **268**, 496 (1970).
⁵¹H. Yamamoto and N. Nishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 546 (1990).
⁵²N. Ninham, S. Maricova, and M. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 271 (1984).
⁵³B. and A. Waleqvist, *Chem. Scr.*, **28A**, 83 (1989).
⁵⁴S. Srinivasan, S. W. Harrison, and D. L. Bredtidge, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3703 (1978).
⁵⁵M. Santibañez and I. Ortega-Soto, in *The Microscopic Structure and Dynamics of Water as the Solvent for a Grafted-Polymer* (Chemical Rubber Press, Boca Raton, FL, 1992), Chap. 5, p. 87.
⁵⁶W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 335 (1981).
⁵⁷M. Santibañez-Uruchurtu and I. Ortega-Soto, *J. Phys. Chem.*, **103**, 1568 (1993).
⁵⁸P. G. Astrand, A. Waleqvist, and G. Karlsson, *J. Phys. Chem.*, **95**, 8224 (1991).
⁵⁹A. Miceli, K. Sharp, and B. Henig, *Proton Scattered Phase. An. Clon.*, **11**, 281 (1991).
⁶⁰A. Geiger, A. Rahman, and F. H. Stillinger, *J. Phys. Chem.*, **70**, 263 (1970).
⁶¹L. Lohmann and A. K. Soper, *Nature*, **308**, 23 (1995).