



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DINÁMICA MOLECULAR DE LOS COMPLEJOS
FORMADOS ENTRE α -CICLODEXTRINA Y DODECIL
SULFATO DE SODIO EN UNA INTERFASE
LÍQUIDO-VAPOR

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

P R E S E N T A

ISAAC JIMÉNEZ FABIÁN

TUTOR

ANGEL PIÑEIRO GUILLEN

2006





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.

Jurado asignado:

Presidente	PALACIOS ALQUISIRA JOAQUÍN
Vocal	PÉREZ CASAS SILVIA DEL SOCORRO
Secretario	ÁNGEL PIÑEIRO GUILLÉN
1 ^{er} . Suplente	LEMUS BARAJAS MARÍA GUADALUPE
2°. Suplente	COSIO CASTAÑEDA CARLOS

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Termofísica Facultad de Química UNAM

Asesor:

Dr. Ángel Piñeiro Guillén

Sustentante:

Isaac Jiménez Fabián

Reconocimientos

Esta tesis fue realizada gracias al apoyo otorgado por:

El Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología (CONACYT) de México (Proyecto número 41328-Q).

La Dirección General de Apoyo al Personal Académico (DGAPA) de la Universidad Nacional Autónoma de México (Proyecto número IN113302).

y

La Dirección General de Servicios de Cómputo Académico (DGESCA) por el tiempo de cómputo utilizado en las simulaciones cuyos resultados se muestran en este trabajo.

Agradecimientos

- A la Dra. Silvia Perez Casas por confiar en mí y haberme ayudado.
- Al Dr. Ángel Piñeiro Guillen por aceptar ser mi asesor de tesis y apoyarme durante su realización.
- A Norma Díaz y Jorge Hernández, por toda la ayuda brindada para la realización de ésta tesis.
- A todos los compañeros del laboratorio 102.

Dedicatorias

- A mis padres Enrique Jiménez Moreno y Cristina Fabián Arredondo y a mi hermano René por creer en mí todos estos años y darme todo su apoyo.
- A mi esposa Xelhua Marcos Benítez y a mis hijos Daniel y Elías por que hacen mi vida más feliz y por que ésto es por ustedes.
- A mis suegros Jorge Marcos, Guadalupe Benitez y a mis cuñados por todo el apoyo que nos han brindado.
- A mi gran amigo el Memo.
- A todos mis amigos sin los cuales todos estos años en la facultad no hubieran sido tan agradables.
- A todos a aquellos que de alguna manera ayudaron para que esta tesis fuera relizada.

Índice general

1. Motivación	1
2. Generalidades	1
2.1. Ciclodextrinas	1
2.1.1. Métodos para la obtención de complejos	10
2.1.2. Análisis de complejos	11
2.1.3. Aplicaciones de las ciclodextrinas	14
2.2. Tensoactivos	20
2.2.1. Clasificación de los tensoactivos	2
2.3. Dodecil Sulfato de Sodio (DSS)	20
2.3.1. DSS en solución acuosa	20
2.3.2. Aplicaciones	20
3. Metodología	3
3.1. Parámetros utilizados en las simulaciones	3
3.2. Generación de la caja del complejo	3
3.3. Generación de la monocapa	3
3.4. Generación de la caja para la monocapa	3

3.5. Llenado de la caja con el solvente	35
3.6. Generación del archivo trp	35
3.7. Colocación de los iones	37
3.8. Expansión de la caja del sistema	37
3.9. Generación del archivo necesario para iniciar la simulación . .	37
4. Análisis de resultados	40
4.1. Análisis visual	40
4.2. Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa .	44
4.3. Distribución del ordenamiento intramolecular de las moléculas de DSS	50
4.4. Distribución de orientaciones de los complejos respecto al plano de la monocapa	52
4.5. Distribución de masa a través de la monocapa	54
5. Conclusiones	60
A. GROMACS	67
A.1. Química computacional y modelado molecular	69
A.2. Simulaciones de dinámica molecular	71
A.3. Métodos de búsqueda y minimización de energía	75
A.4. Definiciones y Unidades	76
A.5. Algoritmos	77
A.5.1. Condiciones periódicas	77
A.5.2. Distancia de corte para evaluación de interacciones . .	79
A.5.3. El concepto de grupo	79
A.6. Dinámica molecular	80
	V

A.6.1. Condiciones iniciales	80
A.6.2. Cálculo de fuerzas	80
A.6.3. Actualización de las configuraciones	82
A.6.4. Termostatos	82
A.6.5. Barostatos	84
A.6.6. Almacenaje de resultados	82
A.7. Campos de fuerza	86
A.7.1. Interacciones entre átomos no enlazados	87
A.7.2. Interacciones entre átomos enlazados	88
B. Programas de análisis	92
B.1. Distribución de átomos y moléculas en la caja de simulación	92
B.2. Orientación y ordenamiento de las moléculas de DSS	94
B.3. Distribución de masa en la caja de simulación	96
C. Esquema del sistema simulado	100

Capítulo 1

Motivación

En un trabajo realizado recientemente en nuestro laboratorio [1], se encontró experimentalmente que las mezclas de la α -ciclodextrina nativa (α -CD) con dodecil sulfato de sodio (DSS) en solución acuosa son capaces de producir, en un determinado intervalo de concentraciones y temperaturas valores de tensión superficial significativamente mayores a la tensión superficial del agua pura. Hasta el momento no ha sido reportado en la literatura un fenómeno similar con este tipo de sistemas, por lo que hemos considerado necesario tratar de dar una explicación a nivel atómico.

En las figuras 1.1 y 1.2 se muestran algunos de los resultados experimentales mencionados en el párrafo anterior, donde se observan los extraordinarios cambios que experimenta la tensión superficial de estas mezclas en función de la temperatura y de la concentración. Para tratar de explicar este fenómeno, y teniendo en cuenta el intervalo de concentraciones relativas de ambos solutos en el que se presentan valores de tensión superficial superiores a las del agua pura, se planteó la hipótesis de que los complejos con este-

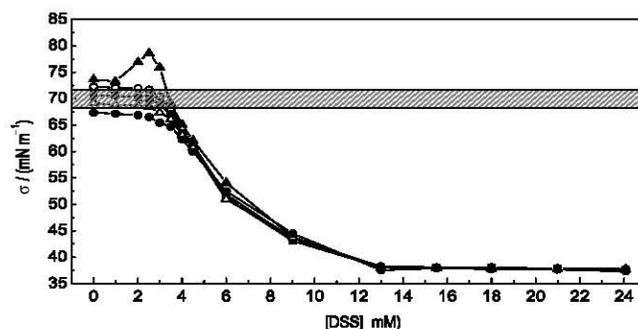


Figura 1.1: *Tensión superficial de soluciones acuosas donde la concentración de la α -CD es constante e igual a 12 mM y la concentración del DSS es variable. Las temperaturas a las cuales se midieron estas tensiones superficiales fueron: 10 (▲), 20 (○), 30(■), 40 (△) y 50 (●)°C.*

quiometría 2:1 (dos moléculas de α -ciclodextrina por una de dodecil sulfato de sodio) se adsorben a la superficie formando una red muy compacta. Tratando de justificar tal hipótesis, se procedió a trabajar simultáneamente en dos direcciones. Por un lado se desarrolló un modelo termodinámico que, basado en las medidas experimentales de tensión superficial, y con las constantes de equilibrio de las diferentes especies como parámetros de ajuste, debería explicar el comportamiento que se muestra en las figuras 1.1 y 1.2. El resultado no fue totalmente satisfactorio. Se encontró que el modelo podía producir constantes de equilibrio y explicar otros sistemas de naturaleza parecida pero no el caso particular de este sistema. De manera paralela se comenzó a realizar simulaciones de dinámica molecular con el objetivo de determinar tanto las estequiometrías más probables como las estructuras correspondientes a

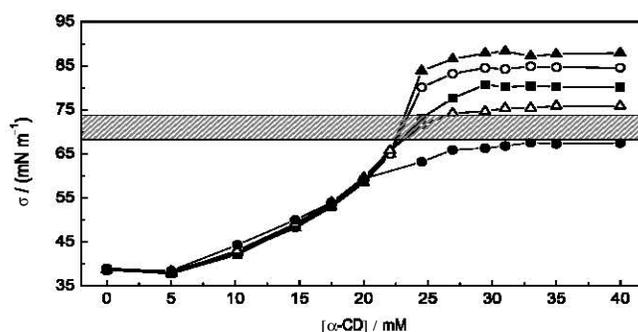


Figura 1.2: *Tensión superficial de soluciones acuosas donde la concentración de la α -CD es variable y la concentración del DSS se mantiene constante en 11 mM. Las temperaturas a las cuales se midieron estas tensiones superficiales fueron de: 10 (▲), 20 (○), 30(■), 40 (△) y 50 (●) °C.*

cada una de ellas [2]. Los resultados de este trabajo fueron mucho más exitosos, encontrándose que las mezclas de α -ciclodextrina con dodecil sulfato de sodio en agua podían producir complejos con estequiometría 1:1 y 2:1. En la figura 1.3 se muestra la estructura más probable encontrada para el complejo α -CD₂DSS₁. Se puede ver en dicha figura que las dos moléculas de α -ciclodextrina están enfrentadas por la parte más ancha de su estructura, formando un dímero muy rígido que se estabiliza mediante puentes de hidrógeno.

Un paso adelante en esta investigación consistiría en la simulación del sistema real en una escala mayor, es decir, en simular específicamente la interfase líquido-vapor de alguna de las concentraciones y temperaturas más

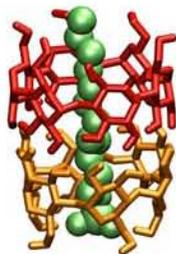


Figura 1.3: *Molécula de complejo α -CD₂DSS₁. En color rojo y anaranjado moléculas de α -ciclodextrina y en color verde la molécula de DSS.*

representativas de los resultados experimentales que se muestran en las figuras 1.1 y 1.2. No hay precedentes en la literatura de simulaciones de estas características debido al gran tamaño del sistema que habría que tratar de reproducir y sólo hemos encontrado una publicación muy reciente con resultados de una simulación de características relativamente similares aunque en una escala de tiempo muy corta [3].

El objetivo que se plantea es por lo tanto sumamente ambicioso. Comenzamos diseñando varias simulaciones preliminares como un estudio exploratorio que nos permita ver hasta dónde podemos llegar con nuestros recursos. Los resultados de este estudio exploratorio son la base del trabajo que aquí se presenta. Como se verá a lo largo de esta tesis se encontraron diferencias muy significativas entre las simulaciones realizadas a dos temperaturas distintas. Además nuestros resultados fueron totalmente compatibles con los obtenidos

experimentalmente y podrían sugerir una explicación a nivel atómico del hallazgo de tensiones mayores a 90 mNm^{-1} para las mezclas estudiadas. Como resultado adicional hemos probado que escalas de tiempo del orden de 100 ns, son accesibles a este tipo de sistemas y que además en estas escalas de tiempo es posible realizar el seguimiento de formación y ruptura de complejos supramoleculares, así como redistribuciones y cambios de orientación relativos de los mismos tanto en el bulto como en una interfase líquido-vapor

Las simulaciones presentadas en el presente trabajo fueron desarrolladas mediante la versión 3.2.1 del programa GROMACS en plataforma linux, ambos son software libre de código abierto, que permiten obtener excelentes resultados en un tiempo relativamente corto y a un costo inferior a un experimento de laboratorio.

Capítulo 2

Generalidades

2.1. Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas (CDs) son α -1,4-maltooligosacáridos cíclicos no reducidos que constan de seis o más unidades de D-(+)-glucopiranosas. Las ciclodextrinas más utilizadas que hasta ahora han sido aisladas tienen seis, siete y ocho unidades de glucopiranosas (ver figura 2.1) y se denominan α -CD, β -CD y γ -CD, respectivamente. Las ciclodextrinas tienen forma de cono truncado, la figura 2.2 muestra esquemáticamente una molécula de ciclodextrina. En la naturaleza, la digestión del almidón por la enzima ciclodextringlicosiltransferasa (CGT-asa) produce una mezcla de α , β y γ ciclodextrinas. Comercialmente las ciclodextrinas se obtienen también a partir de la degradación enzimática del almidón pero con enzimas selectivas que producen la ciclodextrina deseada.

Debido a sus características moleculares y estructurales, las CDs son capaces de formar complejos de inclusión con gran número de compuestos

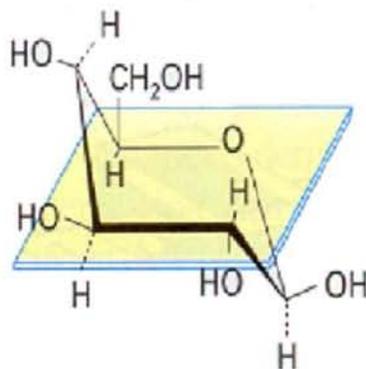


Figura 2.1: *Molécula β -D-glucopiranososa*

orgánicos mediante su incorporación dentro de las cavidades de las ciclodextrinas sin cambiar las propiedades químicas tanto del compuesto huésped como del anfitrión. Estas moléculas poseen un interior hidrofóbico capaz de encapsular compuestos poco solubles o completamente insolubles y un exterior hidrofílico que permite, una vez encapsulados este tipo de compuestos, hacerlos solubles en medios polares.

La habilidad de una ciclodextrina para formar complejos de inclusión con un huésped es función de dos factores clave.

- Factor estérico: depende del tamaño relativo de la ciclodextrina en relación con el tamaño de la molécula huésped o de ciertos grupos funcionales dentro de la molécula huésped. Si el huésped no es del tamaño correcto, este no se ajustará dentro de la cavidad de la ciclodextrina.
- Factor termodinámico: el segundo factor crítico son las interacciones termodinámicas entre los diferentes componentes del sistema (ciclodextrina, huésped, solvente). Para formar un complejo debe haber una red

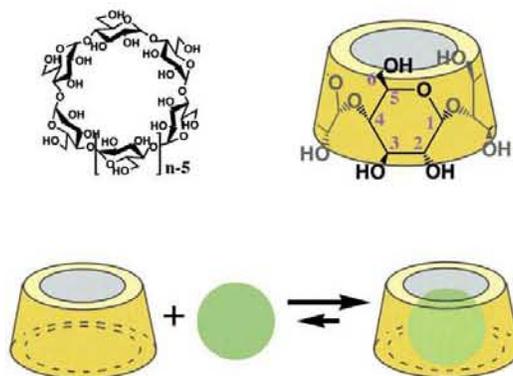


Figura 2.2: *Ciclodextrinas: α -ciclodextrina ($n=6$), β -ciclodextrina ($n=7$), y γ -ciclodextrina ($n=8$), y formación de un complejo de inclusión de una ciclodextrina con una molécula huésped más pequeña*

energética favorable que empuje al huésped dentro de la ciclodextrina.

Mientras que la altura de los tres tipos de ciclodextrinas nativas (α , β , γ -CD) es el mismo, el número de unidades de glucosa que las componen determina el diámetro de la cavidad interna así como su volumen (ver cuadro 2.1). En función de sus dimensiones las α -ciclodextrinas pueden formar complejos con moléculas de diferente forma y tamaño, las β -ciclodextrinas pueden formar complejos con compuestos aromáticos y heterociclos y las γ -ciclodextrina pueden alojar moléculas más grandes como macrociclos y esteroides [4].

La estructura tridimensional más estable de las ciclodextrinas es un toroid con grupos hidroxilo hacia el exterior de la molécula la cual la hace soluble en medio acuoso (ver cuadro 2.2) mientras que, en su mayor parte el interior de la molécula está cubierto de grupos hidrofóbicos. Esta configuración única dota a las ciclodextrinas de propiedades muy específicas y crea el gradiente de potencial necesario para formar los complejos de anfitrión-huésped con

Tabla 2.1: *Las dimensiones de las cavidades de las ciclodextrinas aumentan con el número de unidades de glucosa [4].*

Tipo	N glucosas	Cavidad (Å)	altura (Å)	volumen (Å ³)	area (Å ²)
α	6	4.7-5.3	7.9	174	158.4
β	7	6.0-6.5	7.9	262	186.3
γ	8	7.5-8.3	7.9	427	240.5

Tabla 2.2: *Solubilidad de los distintos tipos de ciclodextrinas en H₂O a 25 °C.*

Tipo	Solubilidad en g/100mL
α	14.2
β	1.85
γ	23.2

moléculas apolares y grupos funcionales.

En general hay cuatro interacciones energéticamente favorables que favorecen la formación del complejo:

- El desplazamiento de moléculas polares de agua provenientes de la cavidad apolar de la ciclodextrina.
- El incremento de los puentes de hidrógeno dentro del solvente formado: como resultado del desplazamiento de las moléculas de agua.

- La reducción de las interacciones entre el huésped hidrofóbico y el medio acuoso.
- El incremento en las interacciones hidrofóbicas dentro de la cavidad apolar de la ciclodextrina.

Mientras que el equilibrio inicial para formar el complejo es muy rápido el equilibrio final puede tomar mucho más tiempo. Una vez dentro de la cavidad de la ciclodextrina, el huésped hace ajustes conformacionales para aprovechar al máximo las débiles fuerzas de Van der Waals que allí existen.

Los complejos pueden formarse por medio de una variedad de técnicas que dependen de las propiedades del ligando, del equilibrio cinético, de los demás ingredientes de la mezcla, y en el caso de fármacos, del proceso de dosificación deseado. Cada una de estas técnicas depende de una pequeña cantidad de agua para favorecer el proceso termodinámico de formación del complejo.

2.1.1. Métodos para la obtención de complejos

La formación de complejos es un fenómeno molecular en el cual una molécula huésped y una molécula anfitrión (ciclodextrina en este caso) entran en contacto una con otra para asociarse y formar un complejo. Generalmente los métodos utilizados para la formación de complejos son sencillos. Los métodos más comúnmente empleados son los siguientes: coprecipitación, suspensión, en masa y mezcla seca. Todos son muy similares pero cada uno de ellos utiliza menos agua que el anterior.

El agua es importante en la formación de complejos ya que, como ya se

había mencionado anteriormente, crea un gradiente de potencial que favorece las interacciones del huésped con la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina.

Coprecipitación

Se prepara una solución de ciclodextrina y se le agrega el compuesto huésped mientras se agita. El complejo puede ser recuperado como un precipitado por filtración o centrifugación. Éste es un método principalmente de laboratorio y puede ser realizado con equipo muy sencillo [5].

Suspensión

En este método la ciclodextrina está suspendida en agua con una concentración mayor a 40-45 % p/p. El huésped puede tener un efecto sobre la viscosidad de la suspensión y de este modo se ajustan las concentraciones para permitir la mezcla de la ciclodextrina y el huésped. El complejo se recupera generalmente por filtración [5].

Masa

Este método utiliza una mínima cantidad de agua. Se procede agregando la ciclodextrina, el agua y el huésped en un mezclador. Debido a la alta viscosidad de la mezcla y al equipo necesario este método sólo se utiliza para procesos industriales, el tiempo de mezclado depende del tipo de ligando que se quiere introducir en la ciclodextrina [5].

Seco

Este método consiste en mezclar la ciclodextrina con el huésped sin agregar agua. No es un método muy eficiente ya que puede tomar horas, pero existen algunos casos en los que es una buena opción [5].

2.1.2. Análisis de complejos

Únicamente la resonancia magnética nuclear (RMN) prueba que el complejo ha sido formado, pero ya que muchos usuarios de estos complejos no tienen acceso a RMN se utilizan otras propiedades principales de los complejos para ser caracterizados. Estas técnicas alternativas no pueden probar que el complejo ha sido formado pero con ellas se puede obtener claros indicios de su existencia.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Con este método se pueden observar cambios en las señales de ambos (anfitrión y huésped) cuando el complejo está formado, respecto a las señales obtenidas de las moléculas libres en solución. Como el entorno de los átomos de hidrógeno en la cavidad cambia con la formación del complejo, pueden observarse cambios en las señales de la ciclodextrina. De igual modo pueden ser observados cambios en las señales correspondientes al huésped que penetra dentro de la cavidad de la ciclodextrina [5].

Extracción del huésped

Este método se usa para determinar la carga y la homogeneidad del complejo. Se pone una pequeña cantidad de complejo dentro de un contenedor con un poco de agua y un solvente no miscible, después se calienta y se mezcla. El calor desestabiliza el complejo, la ciclodextrina se solubiliza en la fase acuosa mientras que el huésped se solubiliza en la fase apolar. El huésped en la fase apolar se analiza por cromatografía o espectrofotometría, este proceso se utiliza normalmente para analizar el huésped [5].

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Para el análisis por este método, el huésped debe tener un punto de ebullición o un punto de fusión por debajo de 300 °C (temperatura a la cual la ciclodextrina se descompone). Usando DSC no se observa energía de absorción en la temperatura de fusión del huésped, ya que dicha molécula está rodeada por la ciclodextrina y no puede interactuar fácilmente con otras moléculas. También puede observarse un incremento en la temperatura de ebullición. La interacción del huésped con la ciclodextrina provee una gran barrera que evita la volatilización y por lo tanto puede observarse un incremento de alrededor de 10 °C en la temperatura de ebullición [5].

Espectroscopía de infrarrojo (FTIR)

Con este método pueden observarse cambios o desplazamientos en el espectro IR. Hay interferencias en el espectro de las ciclodextrinas y algunos de estos cambios son muy pequeños, por lo cual se requiere una interpretación muy cuidadosa [5].

2.1.3. Aplicaciones de las ciclodextrinas

Las ciclodextrinas se utilizan para obtener ciertas ventajas, que son resultado de la formación de los complejos. Tales beneficios pueden ser la alteración de la solubilidad del compuesto huésped, estabilización en contra de los efectos de la luz, calor y oxidación, enmascaramiento de efectos fisiológicos no deseados y reducción de la volatilidad. A continuación se hablará un poco más a fondo de algunas de estas ventajas.

Control de solubilidad

La solubilidad de un compuesto puede modificarse mediante la formación de un complejo con ciclodextrina. Cuando se forma un complejo con una ciclodextrina, el huésped se encuentra rodeado por la ciclodextrina. Los grupos hidrofóbicos, en vez de estar en contacto con el solvente, están interactuando con los átomos dentro de la cavidad de la ciclodextrina, mientras que el exterior de esta molécula interactúa con el solvente. Como resultado la superficie exterior de la ciclodextrina contribuye a la solubilidad del complejo. En muchos casos la contribución de la superficie externa no es suficiente para obtener las propiedades de solubilidad deseadas. La modificación de los grupos hidroxilo de la superficie puede ser alterada, por ejemplo sustituyéndose con un grupo neutro como el hidroxipropilo o un grupo iónico como un carboximetilo. Una amina terciaria o una cuaternaria, incrementa la solubilidad de la ciclodextrina modificada en más de un 60% en medio acuoso. Por otro lado la modificación con grupos alifáticos como el hexilo, o una sustitución casi completa con grupos pequeños como grupos acetilo, resultan en un decremento no detectable de su solubilidad en agua, pero un aumento

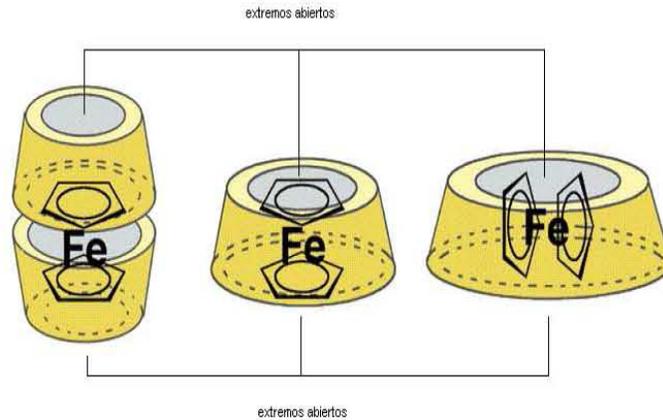


Figura 2.3: *Extremos abiertos de las ciclodextrinas.*

de la solubilidad en solventes orgánicos. El huésped tendrá un efecto en la solubilidad ya que una parte de este estará expuesto en los extremos abiertos (ver figura 2.3) de la molécula de ciclodextrina.

Los fármacos de liberación nasal se administran como líquidos base agua o polvos, aunque esto provoca mucha pérdida del fármaco. Complejando el medicamento con ciclodextrina la tasa de eliminación es mucho menor. Entre otros ejemplos, en la goma de mascar se utilizan ciclodextrinas para la liberación de sabor, la viscosidad de las pinturas base agua puede controlarse usando ciclodextrinas, el mejoramiento de la solubilidad con las ciclodextrinas se ha utilizado para remover contaminantes orgánicos, en las fábricas de colorantes el uso de ciclodextrinas reduce la cantidad de colorante en el agua de desecho [5].

Estabilización

Las ciclodextrinas pueden utilizarse para estabilizar compuestos. La cavidad de la ciclodextrina es limitada y una vez que ha sido ocupada por una molécula huésped, otras moléculas son excluidas de ocupar este espacio al mismo tiempo. Así se previene la interacción y reacción con otras moléculas. A pesar de que los extremos de la ciclodextrina están abiertos, exhiben un impedimento estérico que evita el acceso a otras moléculas a la porción expuesta de la molécula huésped.

Por ejemplo, la penicilina G se estabiliza en solución acuosa con una solución amortiguadora de pH, de cloracetato con hidroxipropil β -ciclodextrina. La tasa de degradación es de aproximadamente nueve veces más lenta para el complejo en comparación con la no complejada, la energía de activación para la reacción de degradación es la misma para ambas, pero se encontró una reducción en la entropía de activación, lo cual sugiere que el impedimento estérico hace más difícil el acceso del protón catalítico. Las grasas insaturadas como aceites de pescado y vegetales contienen ácidos grasos fácilmente oxidables, resultando en olores y sabores desagradables. Al ser complejados con las ciclodextrinas los protege de la oxidación y también los convierte en sólidos. Los peroxiácidos utilizados en blanqueadores y desinfectantes domésticos o para la industria y equipo médico, al ser complejados presentan una mayor estabilidad y por lo tanto una mayor vida de anaquel.

Efecto enmascarante del huésped

Cuando una molécula está incluida dentro de una molécula de ciclodextrina, ésta se encuentra aislada lo cual evita que entre en contacto con partes

del cuerpo donde podría causar efectos no deseados como irritación o mal sabor. La liberación del huésped complejado es lenta, y como resultado la cantidad de huésped libre es menor que si no se utilizara ciclodextrina, por lo tanto se reduce la cantidad de reactivo necesaria para provocar una respuesta fisiológica, resultando en un enmascaramiento o decremento en la intensidad de efectos no deseados.

El mal sabor que produce el recubrimiento de las latas puede reducirse o eliminarse usando ciclodextrinas en la fórmula del propio recubrimiento. El mal sabor es provocado por aldehidos y cetonas que pueden encapsularse con la ciclodextrina causando un efecto de enmascaramiento. La irritación y efectos tóxicos de insecticidas puede reducirse o eliminarse por la complejación del insecticida con ciclodextrinas lo cual resulta en un aumento de la solubilidad. Esto da como resultado una disminución en los efectos tóxicos del insecticida gracias a la encapsulación [5].

Reducción de la volatilidad

Los compuestos huésped pueden formar complejos con las ciclodextrinas para reducir su volatilidad. Las interacciones del huésped con la ciclodextrina producen una barrera de energía que evita la volatilización. Por ejemplo el mentol puede formar un complejo con una β -ciclodextrina para amortiguar el olor. El complejo puede secarse a una temperatura de 100 °C, y la cantidad de mentol en el complejo es muy cercana a la cantidad teórica esperada. El mentol libre sujeto a las mismas condiciones de secado se volatilizaría completamente. Esto es muy utilizado en la liberación de fragancias ya que los olores, sean agradables o desagradables, dependen de la volatilidad del

compuesto que los causa. Gracias a la encapsulación se pueden liberar de manera controlada o evitar que se liberen y causen olores desagradables.

Se pueden vaciar soluciones de complejos fragancia-ciclodextrina sobre una superficie liberando así dicha fragancia. El polvo seco de ciclodextrina con un tamaño de partícula de $12\ \mu\text{m}$ puede usarse en productos de higiene menstrual, pañales, pañuelos de papel, toallas de papel, etc. En las preparaciones para cuidado del cabello se utiliza junto con polímeros catiónicos para reducir la volatilidad de los mercaptanos (compuestos de olor muy desagradable) presentes en las soluciones para el rizado del cabello. También se utilizan en bronceadores ya que durante el tiempo que están almacenados se degradan física y químicamente, lo cual da como resultado olores no deseados y pérdida de estabilidad. Como resultado de las reacciones de los ingredientes activos con la piel se produce un olor después de la aplicación, pero cuando la ciclodextrina se agrega a la formulación, mejora la estabilidad de almacenaje y los compuestos odoríferos generados al aplicarlo sobre la piel no son liberados [5].

Direccionamiento de reacciones químicas

Cuando una ciclodextrina forma un complejo con una molécula huésped, una porción de este último se encuentra dentro de la ciclodextrina y no puede tener contacto con otras moléculas debido al espacio finito dentro de la cavidad. Sin embargo la parte del huésped que sobresale de la cavidad está disponible para la reacción con otras moléculas. Ya que los grupos hidroxilo u otros grupos pueden ser substituidos, se pueden diseñar impedimentos estéricos para prevenir la reacción que de otra forma se llevaría a cabo fácilmente

La interacción de los grupos laterales de la molécula huésped con los grupos hidroxilo de la ciclodextrina u otros grupos sustituidos puede también tener un efecto sobre la reactividad de la molécula huésped. Dependiendo de dichos grupos puede resultar en catálisis de la reacción o prevención de la reacción.

El resultado de muchas reacciones es una mezcla compleja de productos. Mediante la encapsulación se puede dirigir una reacción para que solamente forme un producto. El ácido 2,6-naftalenodicarboxílico se sintetiza clásicamente en un proceso de cuatro pasos, usando β -ciclodextrina como catalizador puede sintetizarse en un sólo paso. En la síntesis del poliestirenosulfonado la utilización de γ -ciclodextrina acelera la reacción. Las ciclodextrinas también pueden utilizarse para catálisis de *transferencia de fase*, en la cual compuestos orgánicos que son insolubles en agua pueden formar complejos con ciclodextrinas para hacerlos solubles en agua, donde la reacción ocurre. Si el compuesto orgánico no es soluble en agua, la reacción está limitada a la interfase entre la fase acuosa y la fase orgánica reduciendo la velocidad de reacción [5].

Control de fluorescencia y absorción de luz

Algunos compuestos, cuando están incluidos dentro de la cavidad de la ciclodextrina, presentan un incremento o decremento en la intensidad de la fluorescencia o absorción de luz. Esto tiene ventajas en el área de química analítica para incrementar la sensibilidad de los ensayos o para bloquear los efectos de los compuestos de interferencia. También se obtienen otras ventajas como decremento de la migración y estabilidad térmica [5].

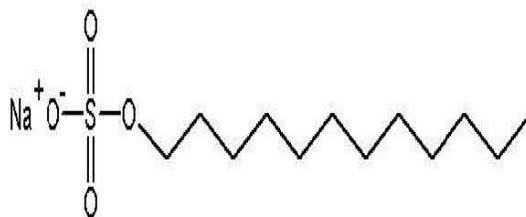


Figura 2.4: *Molécula de Dodecil Sulfato de Sodio.*

2.2. Tensoactivos

El dodecil sulfato de sodio (DSS) es un tensoactivo iónico. Los tensoactivos son agentes con actividad superficial, lo cual quiere decir que cambian la tensión superficial de la sustancia a la que son agregados, aunque en general se hace referencia implícita a un solvente acuoso. Estructuralmente los tensoactivos son compuestos anfifílicos (figura 2.4), es decir, que tienen una parte afín al medio no polar (cadena hidrocarbonada con una longitud de al menos ocho grupos metilo o grupos hidrofóbicos) y otra parte afín al medio polar (grupos polares o grupos hidrofílicos).

Energéticamente, la región más favorable de residencia del tensoactivo es el líquido de la lamela (figura 2.5) o la interfase aire-solución. La orientación de las moléculas de tensoactivo dependen principalmente de la afinidad de los grupos que la constituyen, de tal manera que las moléculas individuales del tensoactivo se organizan formando una monocapa (ver figura 2.6) en la interfase y agregados supramoleculares (micelas) en el seno del líquido.

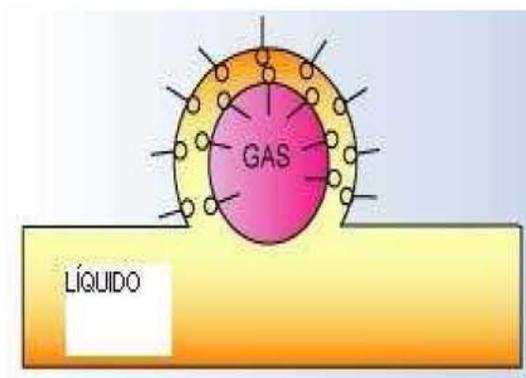


Figura 2.5: Localización de las moléculas de tensoactivo en una lamela.

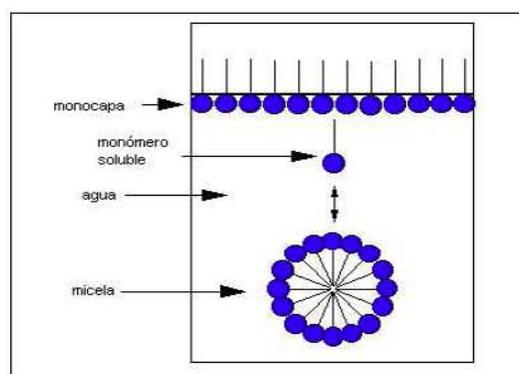


Figura 2.6: Acomodo de las moléculas anfifílicas en una interfase.

2.2.1. Clasificación de los tensoactivos

Los tensoactivos se clasifican de acuerdo a la naturaleza de su parte hidrofílica o hidrofóbica.

Grupo hidrofílico

El grupo hidrofílico (también llamado cabeza del tensoactivo) puede ser:

- Aniónico: grupos funcionales de ácidos carboxílicos ($-\text{CO}_2^-$), sulfonato ($-\text{SO}_3^-$) o sulfatos ($-\text{OSO}_3^-$), con el contra ión típico Na^+ .
- Catiónico: sales cuaternarias de amonio o compuestos de alquil piridinio, con el contra ión Cl^- .
- No iónico: compuestos etoxilados o compuestos semipolares como óxidos de aminas, sulfóxidos y óxidos de fosfina.
- Anfotérico: betaínas o sulfobetaínas.

Grupo hidrofóbico

El grupo hidrofóbico (o cola del tensoactivo) puede ser:

- Alquilo: cadena de carbonos lineal o ramificada.
- Alquilo lineal-benceno: cadena lineal de carbonos que presenta una ramificación benceno.
- Alquilarilo: cadena hidrocarbonada que se interrumpe con un anillo aromático.
- Oleína: insaturaciones en la cadena hidrocarbonada, en la posición α .

A partir de los grupos anteriores se pueden realizar una serie de combinaciones, para generar estructuras que se caracterizan por tener propiedades superficiales y solubilidades diferentes.

Tabla 2.3: *Intervalos de HLB y su aplicación industrial.*

Intervalo	Aplicaciones
3-6	Emulsificante W-O
7-9	Agente humectante
8-18	Emulsificante O-W
13-15	Detergente
15-18	Solubilizado

Balance Hidrofilico-Lipofóbico (HLB)

El HLB es una expresión de porcentaje de tamaño y de importancia relativa de los grupos hidrofílicos y lipofílicos. En las industrias que se dedican a la producción de emulsiones este dato es muy importante ya que con él se caracteriza un tensoactivo y está relacionado con una escala de aplicaciones para emulsificar. Como el HLB representa el tamaño y la fuerza del grupo con mayor importancia, para los tensoactivos de carácter lipófilo se les asigna un valor bajo (menor de 9) y a los de carácter hidrófilo un valor alto (arriba de 11). En los valores intermedios se maneja una gama de dispersabilidad. El cuadro 2.3 muestra la aplicación del emulsificante con respecto a su HLB y el cuadro 2.4 muestra la gama de dispersabilidad en agua con sus valores respectivos.

Concentración micelar crítica (CMC)

Cuando un tensoactivo está diluido en un medio acuoso, puede actuar como un electrolito común, pero a partir de ciertas concentraciones su com-

Tabla 2.4: *Intervalos de HLB por solubilidad en agua.*

Gama de dispersabilidad	Intervalo de HLB
No dispersable en agua.	1-4
Dispersión pobre	3-6
Dispersión lechosa	6-8
Dispersión lechosa estable	8-10
De translúcida a dispersión clara	10-13
Solución clara	13+

portamiento es diferente. Este comportamiento se explica en términos de la formación de agregados o micelas que contienen típicamente alrededor de 100 moléculas de tensoactivo. Dentro de una micela la parte lipófila de los tensoactivos se orienta hacia el interior de la estructura y la parte hidrófila al exterior, en contacto con el medio acuoso rodeada por una doble capa difusa de contraiones aunque este arreglo depende del solvente que se está utilizando. Si el disolvente es no polar el arreglo será exactamente de la forma opuesta, micelas invertidas como se muestra en la figura 2.7.

La concentración a la cual la formación de micelas se vuelve importante se denomina Concentración Micelar Crítica (CMC). Los intervalos de concentración micelar crítica molar de algunos tensoactivos oscilan para los aniónicos entre 10^{-4} y 10^{-1} M.

La CMC puede modificarse mediante cambios estructurales en la molécula del tensoactivo. La disminución de la CMC se produce por el incremento de la masa molecular de la parte lipófila del monómero o la disminución de la

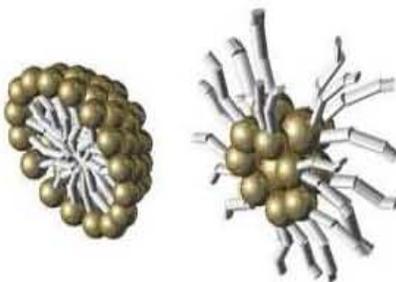


Figura 2.7: *Micelas. Izquierda: micela en disolvente polar; derecha: micela en medio no polar.*

temperatura. Por ejemplo un incremento en la masa molecular de la parte lipófila del monómero o una disminución en la temperatura de la disolución inducen una disminución en la CMC.

Mecanismos de relajación micelar

Las micelas son especies dinámicas que buscan el equilibrio ya que sus monómeros se unen y se separan por medio de dos mecanismos conocidos como tiempo de relajación micelar rápido (τ_1) y tiempo de relajación lento (τ_2). El tiempo de relajación micelar rápido (τ_1) se relaciona con el intercambio de monómeros entre las micelas y la disolución, es decir, el tiempo de residencia de los monómeros en la micela. El tiempo de relajación micelar lento (τ_2) se asocia con la ruptura y formación de micelas, determinado específicamente, por el tiempo de vida micelar o el tiempo de vida micelar promedio.

2.3. Dodecil Sulfato de Sodio (DSS)

El DSS se clasifica como tensoactivo aniónico debido a la ionización del grupo hidrófilo cuando se encuentra en disolución. El peso molecular de este compuesto es $288.38 \text{ g mol}^{-1}$. Con respecto a sus propiedades físicas, es un polvo fino blanco, con punto de fusión entre 204 y 207°C . Toxicológicamente al estar en contacto con este reactivo, la inhalación puede provocar irritación en las membranas mucosas o en el tracto respiratorio, la absorción cutánea causa dermatitis, al ingerirlo provoca náuseas, dolor de cabeza, irritación y tos mientras que por contacto óptico causa ardor. El estar expuesto por un tiempo prolongado a este compuesto, puede provocar alergias y efectos crónicos que llegan a persistir por más de 2 años. Para manejar este reactivo es necesario utilizar medidas mínimas de seguridad.

2.3.1. DSS en solución acuosa

El DSS es uno de los tensoactivos más estudiados. Su concentración micelar crítica a 25°C se presenta a 8 mM . Algunas propiedades de la solución se modifican cuando se llega a la CMC, como la solubilidad en agua, el porcentaje de contraiones por micela y la viscosidad.

2.3.2. Aplicaciones

Las aplicaciones de los tensoactivos son muy parecidas a las de las ciclodextrinas, ya que ambos tipos de moléculas tienen la capacidad de encapsular una molécula huésped (los tensoactivos dentro de micelas y las ciclodextrinas en el interior de su cavidad hidrofóbica). Los tensoactivos tienen

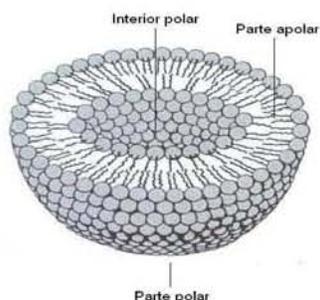


Figura 2.8: *Liposoma. Parte apolar y parte polar.*

la particularidad de que no sólo pueden encapsular moléculas no polares para ser disueltas en medios polares, sino que también pueden hacer lo contrario es decir, pueden encapsular moléculas polares para ser disueltas en medios no polares. Esto es debido a que las moléculas anfifílicas se acomodan de manera diferente según el disolvente (ver figura 2.7).

Liposomas

Los liposomas son vesículas extraordinariamente pequeñas compuestas principalmente por fosfolípidos organizados en bicapas. Estas vesículas contienen una fase acuosa interna y están suspendidas en una fase acuosa externa. Se utilizan básicamente para transportar los principios activos de una manera lo más selectiva posible. Dependiendo de su naturaleza, el activo se puede incorporar dentro del liposoma (hidrofílico) o en la bicapa liposomal (lipofílicos) figura 2.8. También pueden ser utilizados como medio para reacciones enzimáticas con la enzima encapsulada dentro del liposoma [6].

Acondicionadores de telas y cabello

Las fibras naturales como el algodón o el cabello humano pueden sentirse muy ásperos después de lavados. Cuando se suspenden en agua estas fibras tienen su superficie cargada negativamente y es por esto que adsorben fuertemente a los tensoactivos catiónicos. Los acondicionadores de telas y cabello son dispersiones de tensoactivos catiónicos, los cuales se agregan para el último enjuague durante el lavado. Así se cubre la superficie de las fibras con una capa lubricante que disminuye el contacto fibra-fibra, dando como resultado una sensación de suavidad de la tela o el cabello y una tendencia mucho menor a generar electricidad estática [6].

Líquidos abrillantadores

Las ceras abrillantadoras se utilizan para limpiar y abrillantar superficies sólidas. Los productos de cera convencionales requieren un pulido después de ser aplicados para obtener un brillo aceptable. Los abrillantadores formulados con microemulsiones tienen dos ventajas principalmente, la primera es que su viscosidad es muy baja, permitiendo así una fácil aplicación y la segunda es que el tamaño de las partículas es menor que la longitud de onda de la luz visible, por lo tanto el recubrimiento de cera tiene una apariencia brillante aún sin pulir la superficie [6].

Limpiadores para todos usos

Son mezclas de tensoactivos aniónicos y no iónicos, una fragancia y únicamente el agua necesaria para formar la emulsión W/O. Cuando la mezcla se diluye para ser utilizada se convierte en una emulsión O/W, la cual puede

remover sustancias solubles en agua o aceite y también partículas de suciedad. Además este tipo de limpiadores le dan a la superficie una apariencia brillante [6].

Membranas

Las membranas de ultrafiltración son muy utilizadas en la industria farmacéutica y de alimentos. Actualmente se trata de encontrar nuevos métodos para controlar la distribución del tamaño de poro. Estas membranas pueden hacerse a partir de microemulsiones de aceites como el estireno junto con DSS. Después de la polimerización, el tensoactivo y la fase acuosa pueden retirarse para dejar una película microporosa [6].

Farmacia

Permiten solubilizar sustancias como fármacos y enzimas, mediante encapsulación en micelas, en disolventes orgánicos o en disolventes polares según sea necesario [6] .

Lavado en seco

Las prendas sucias contienen una gran variedad de manchas, de las cuales algunas pueden ser solubles en disolventes apolares (lípidos y aceites minerales) mientras que otras son solubles en agua (azúcares, almidones y otras sustancias pegajosas) además de partículas como arcillas y hollín. Algunos procesos de lavado en seco utilizan emulsiones W/O como fluido limpiador para remover los tres tipos de manchas. Debido a la disminución de agua

para este proceso de lavado es posible reducir el daño que le ocurriría a la prenda si ésta se lavara en agua [6].

Síntesis de partículas pequeñas

Muchos investigadores han desarrollado reacciones en microemulsiones para sintetizar partículas muy pequeñas, especialmente metales que pueden utilizarse con propósitos catalíticos. El fundamento es que el centro de la microemulsión funciona como limitador del tamaño de la partícula [6].

Capítulo 3

Metodología

En el apéndice A se describen con detalle los algoritmos principales utilizados en nuestras simulaciones. En esta sección se muestra un breve resumen de los parámetros utilizados.

3.1. Parámetros utilizados en las simulaciones

Las distancias de enlace dentro de cada molécula se consideraron constantes, ya que la frecuencia correspondiente a este tipo de movimientos está en el límite cuántico y por tanto no pueden ser descritos mediante una aproximación clásica. Las interacciones entre átomos no enlazados covalentemente fueron evaluadas de manera diferente en función de la distancia entre los átomos considerados. Para las distancias menores a 0.8 nm se utilizó una simple interacción coulombica, evaluada en cada paso de tiempo. La fuerza ejercida entre cargas eléctricas que están a distancias comprendidas entre 0.8 y 1.4 nm se calculó por medio de la misma expresión de Coulomb pero fue

evaluada cada 5 pasos de tiempo manteniéndose constante en los demás y para las distancias mayores a 1.4 nm se consideró un medio continuo con una constante dieléctrica $\epsilon = 62$. El paso de tiempo utilizado fue de 2 femtosegundos (fs). Se usó un *ensemble canónico* NVT (lo cual indica que el número de moles, volumen y temperatura se mantuvieron constantes). Para controlar la temperatura se utilizó un termostato de Berendsen con un tiempo de relajación de 0.1 ps para 10 °C y 50 °C. El sistema a simular se construyó a partir de una monocapa de 36 moléculas del complejo α -CD₂DSS₁ con una área de 10000 Å². Esta monocapa se colocó en una de las dos interfases vacío-agua del sistema dentro de un volumen de 450000 Å³ (se optó por vacío ya que las interacciones con el aire son despreciables debido a su baja densidad), con un total de 10795 moléculas de agua. Las moléculas de agua utilizadas como disolvente se simularon de manera explícita mediante el modelo SPC (simple point charge) [7]. Los parámetros necesarios para la simulación del tensoactivo y la ciclodextrina fueron tomados de [8] y [9] respectivamente. A continuación se describe el proceso mediante el cual se generó el sistema a simular.

3.2. Generación de la caja del complejo

Comenzamos la construcción del sistema partiendo de los complejos α -CD₂DSS₁, obtenidos de un trabajo anterior [2] (figura 1.3).

Para la generación de la caja se utilizó el programa `editconf` del paquete GROMACS que con la opción `-box`, `-d` y `-angles` puede modificar o crear cajas. En este caso se utilizó una caja rectangular debido a la geometría del

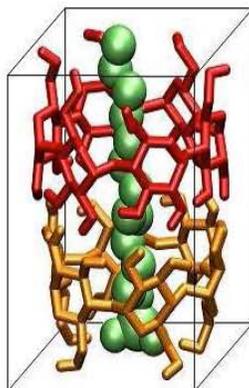


Figura 3.1: Molécula de complejo CD_2DSS_1 dentro de la caja. En color rojo y anaranjado moléculas de α -ciclodextrina y en color verde la molécula de DSS.

sistema. El comando utilizado para generar la caja fue:

```
editconf -f entrada.pdb -o salida.pdb -box x y z
```

donde x y y y z son las distancias de la caja en Å en dichos ejes, `entrada.pdb` es el archivo que contiene las coordenadas de las moléculas entorno a las cuales se generará la caja y `salida.pdb` es el nombre del archivo generado (figura 3.1).

3.3. Generación de la monocapa

Para este paso se utilizó el programa `genconf` que multiplica los archivos que contienen las coordenadas simplemente apilándolos unos sobre otros for

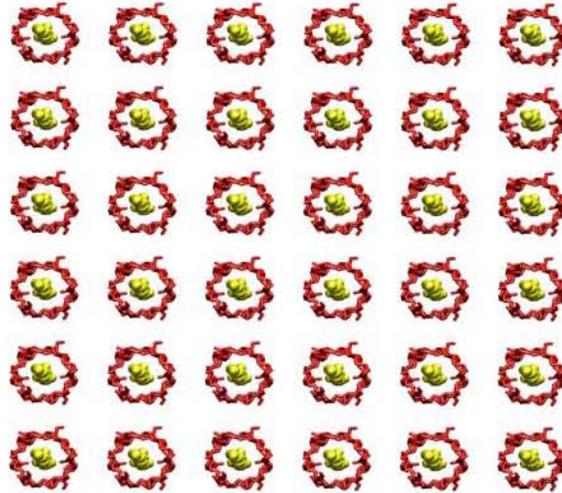


Figura 3.2: *Monocapa de complejos CD_2DSS_1 . vista superior.*

mando una red. Este programa genera una cuadrícula de un tamaño definido por el usuario con la opción `-nbox`. La monocapa fue creada con el siguiente comando:

```
genconf -f entrada.pdb -o salida.pdb -nbox x y z
```

en donde `x` y `y` y `z` son el número de cajas deseadas en dichos ejes. En este caso la monocapa consta de seis complejos en `x` y seis complejos en `z`, por lo que la monocapa consta de 36 complejos en total como se muestra en la figura 3.2.

3.4. Generación de la caja para la monocapa

Posteriormente se generó una caja para toda la monocapa, por lo que se utilizó el mismo comando (`editconf`) que en la creación de la caja para el complejo α -CD₂DSS₁ cambiando los valores dados para x , y y z . Esta caja se genera para posteriormente ser llenada con las moléculas del solvente que en este caso es agua.

3.5. Llenado de la caja con el solvente

Para realizar el llenado de la caja se utiliza el programa `genbox`. Este programa solvata el soluto especificando `-cs` (solvente) en este caso agua (figura 3.3) y `-cp` (soluto), el llenado de la caja con el solvente se hizo de la siguiente manera:

```
genbox -cs -cp entrada.pdb -o salida.pdb
```

3.6. Generación del archivo `trp`

El archivo `.trp` contiene la información necesaria para realizar las simulaciones, es decir, coordenadas, condiciones iniciales y parámetros del campo de fuerzas. La generación del archivo `*.trp` se hace mediante el programa `grompp` que es un preprocesador de GROMACS que chequea la validez del archivo y expande la topología de una descripción molecular a una descripción atómica. El archivo `*.trp` contiene información acerca de los tipos y número de moléculas. El comando utilizado fue el siguiente:

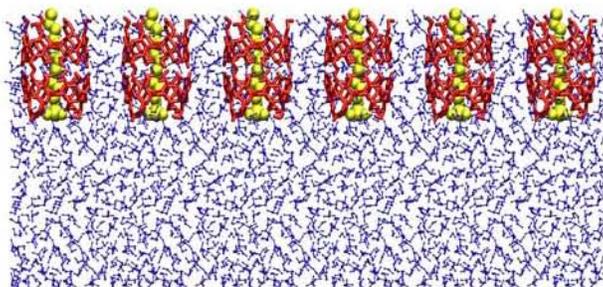


Figura 3.3: Sistema solvatado por moléculas de agua. De color rojo las ciclodextrinas, de color amarillo los DSS y de color azul las moléculas de agua. Vista transversal de la monocapa

```
grompp -v -f *.mdp -c *.pdb -p mix.top -o topol.tpr
```

La generación del archivo `topol.tpr` es necesaria para el siguiente paso que consiste en agregar los iones de Na^+ al sistema, situados en posiciones energéticamente favorables.

3.7. Colocación de los iones

Para este paso es indispensable haber creado el archivo `topol.tpr` y utilizar el programa `genion`. Este programa reemplaza moléculas de solvente por iones monoatómicos en la posición donde el potencial electrostático sea más favorable. El potencial se calcula sobre todos los átomos y se recalcula después de la inserción de cada ión. El comando utilizado fue el siguiente:

```
genion -s topol.tpr -o *.pdb -g -np x
```

Este comando genera un archivo `*.pdb` ya con las moléculas de solvente sustituidas por los iones (figura 3.4) que en este caso son Na^+ , la `x` representa el número de iones Na^+ definido por el usuario.

3.8. Expansión de la caja del sistema

En este paso simplemente se expandió la caja que rodeaba el sistema. Se aumentó el tamaño de la caja cinco veces en la dirección y , es decir, en la dirección transversal al plano de la monocapa, manteniendo ésta centrada en la caja de simulación. Esto fue necesario para crear las interfases vacío-agua del sistema.

3.9. Generación del archivo necesario para iniciar la simulación

En este paso se genera nuevamente el archivo `*.tpr` para la configuración que contiene los iones de Na^+ . Si se desea generar un `*.tpr` para realizar lo:

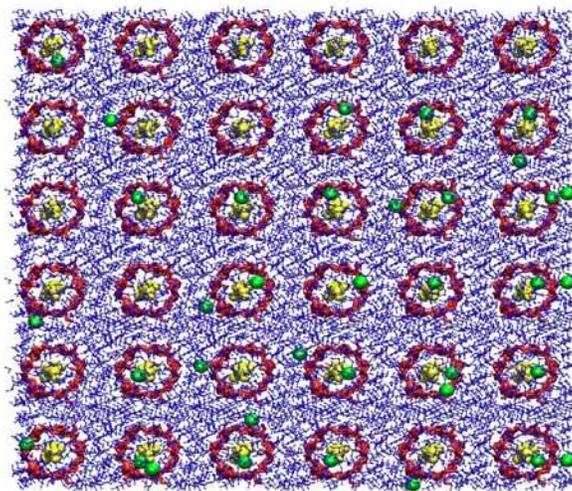


Figura 3.4: Moléculas de solvente remplazadas por iones. De color rojo las ciclodextrinas, de color amarillo los DSS, de color azul las moléculas de agua y de color verde los iones de Na^+ . Vista desde un plano paralelo a la monocapa

cálculos en paralelo sobre cuatro procesadores al comando anterior sólo se agrega `-np 4`, para después iniciar la simulación. La simulación se inicia mediante el siguiente comando:

```
mdrun -v -s *.tpr
```

El programa `mdrun` es el motor que lleva a cabo las simulaciones de dinámica molecular. Este programa lee el archivo de entrada (`-s`) y distribuye la topología por todos los nodos si es necesario. Primero crea una lista de

vecinos y luego calcula las fuerzas. El programa `mdrun` crea tres archivos de salida, más un archivo `log` por nodo. El archivo `traj.trr` contiene las coordenadas, velocidades y opcionalmente fuerzas. El archivo `confout.gro` contiene las coordenadas y velocidades del último paso para todos los átomos del sistema. El archivo `ener.edr` contiene las energías, temperaturas y presiones. Parte de esta información también se encuentra en el archivo `*.log` del nodo 0.

Capítulo 4

Análisis de resultados

La primera parte del análisis de los resultados se realizó de manera visual por lo que consistió en la generación de algunas imágenes a partir del archivo `traj.trr` [10] que contiene las coordenadas para distintos tiempos de la simulación. Para la segunda parte del análisis de los resultados obtenidos de la simulación fue necesario crear algunos programas en lenguaje `awk`. El código de estos programas se muestra en el apéndice B, donde además se encuentra una breve explicación de cada uno de los programas utilizados para el análisis.

4.1. Análisis visual

Para este análisis fue necesaria la utilización del programa Visual Molecular Dynamics (VMD) [11], que es un programa de visualización molecular diseñado para el análisis gráfico de sistemas biomoleculares en 3D.

Para la generación de los archivos en formato `pdb` necesarios para este

análisis se utilizó el programa de GROMACS `trjconv` [10]. La imagen de la posición inicial de los complejos se muestra en la figura 3.3. Las figuras 4.1 y 4.2 muestran la posición de todos los átomos del sistema a los 50 ns de simulación a 10 °C y las figuras 4.3 y 4.4 muestran la misma información de la simulación realizada a 50 °C.

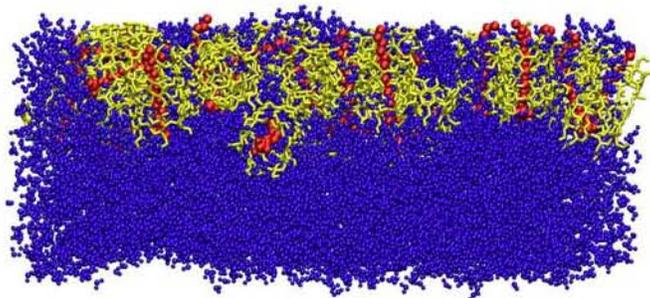


Figura 4.1: *Imagen obtenida a los 50 ns de simulación para la temperatura de 10 °C. En amarillo se muestran las moléculas de α -ciclodextrina, en rojo las del DSS y en azul el solvente. Vista lateral.*

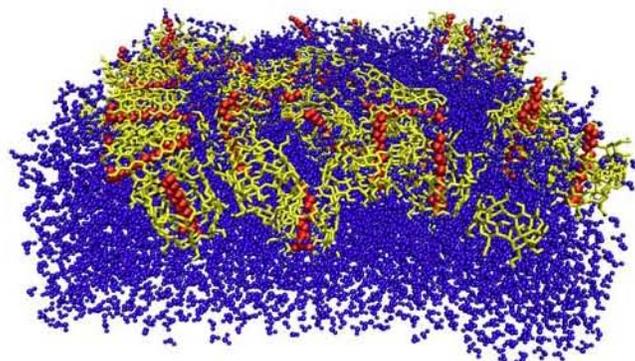


Figura 4.2: *Imagen obtenida a los 50 ns de simulación para la temperatura de 10°C. En amarillo se muestran las moléculas de α -ciclodextrina, en rojo las del DSS y en azul el solvente. Vista en perspectiva.*

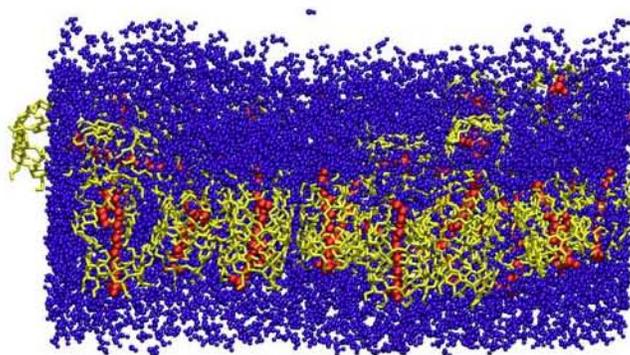


Figura 4.3: *Imagen obtenida a los 50 ns de simulación para la temperatura de 50°C. En amarillo se muestran las moléculas de α -ciclodextrina, en rojo las del DSS y en azul el solvente. Vista lateral.*

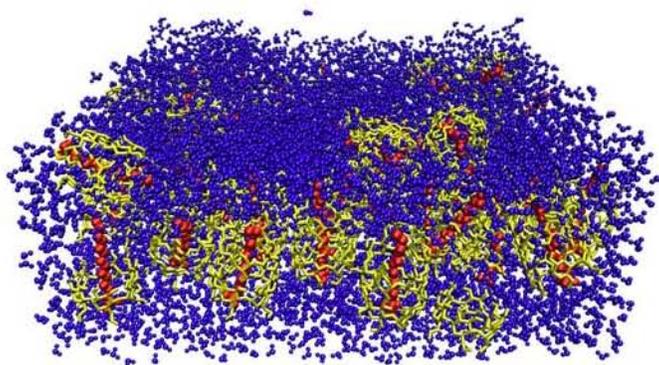


Figura 4.4: *Imagen obtenida a los 50 ns de simulación para la temperatura de 50°C. En amarillo se muestran las moléculas de α -ciclodextrina, en rojo las del DSS y en azul el solvente. Vista en perspectiva.*

4.2. Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa

Las gráficas presentadas de la figura 4.5 a la 4.15 muestran la cantidad de átomos de las distintas especies en función de la altura de la caja. Esta información se generó a partir de los cálculos obtenidos con el programa B.1. Este programa divide la caja de simulación en secciones de 5 Å paralelas al plano de la monocapa, identifica y suma los átomos de las diferentes especies y crea una lista del número de átomos de cada especie presente en el sistema en función de su posición en la caja (ver esquema del sistema en el apéndice C).

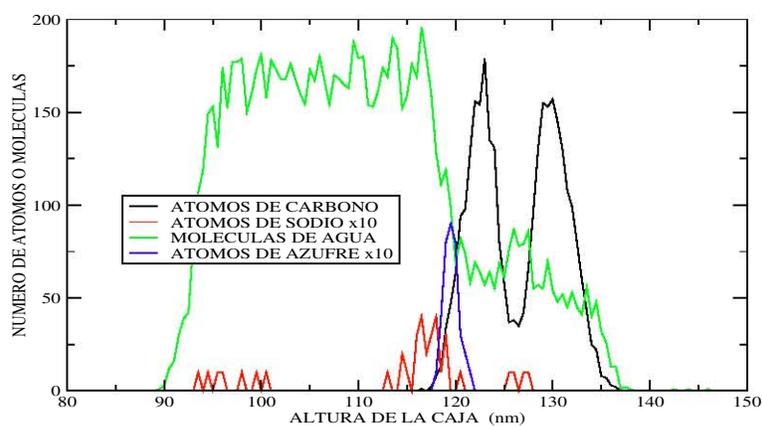


Figura 4.5: *Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa al inicio de las simulaciones.*

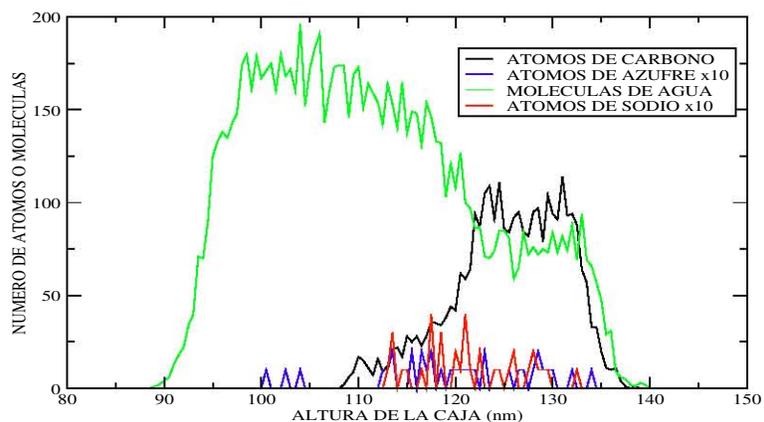


Figura 4.6: *Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa después d 10 ns de dinámica molecular en la simulación realizada a 10°C.*

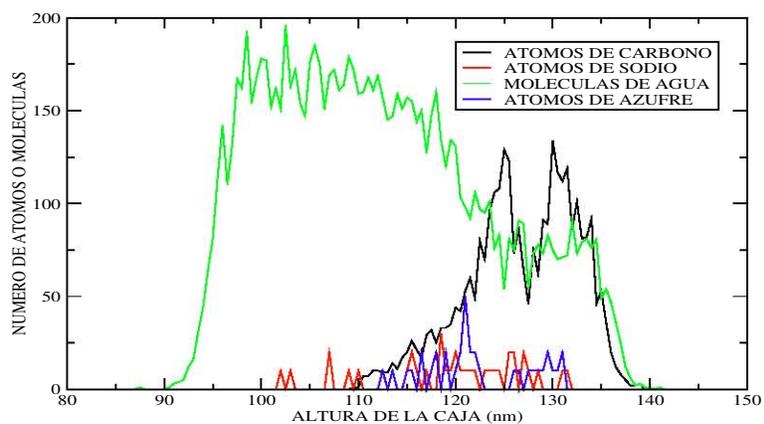


Figura 4.7: *Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa después d 20 ns de dinámica molecular en la simulación realizada a 10°C.*

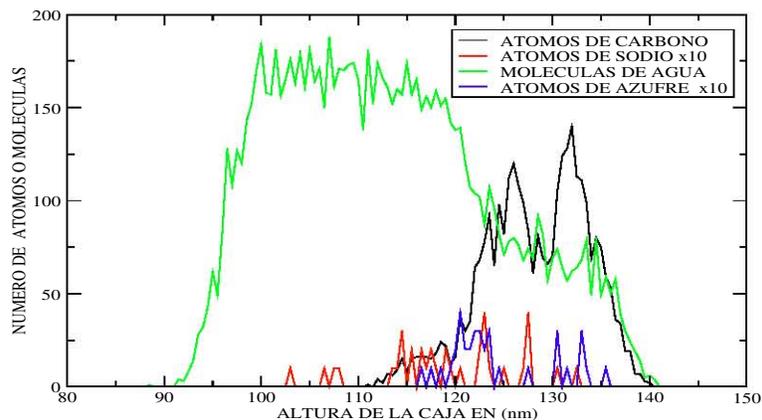


Figura 4.8: *Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa después de 30 ns de dinámica molecular en la simulación realizada a 10°C.*

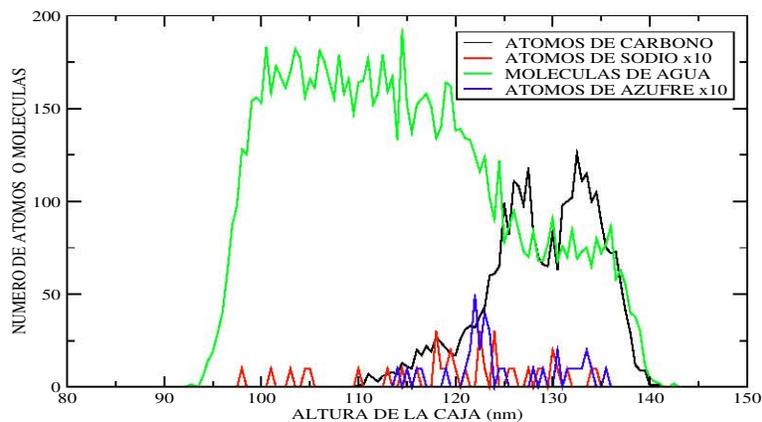


Figura 4.9: *Distribución de la posición de átomos y moléculas a través de la monocapa después de 40 ns de dinámica molecular en la simulación realizada a 10°C.*

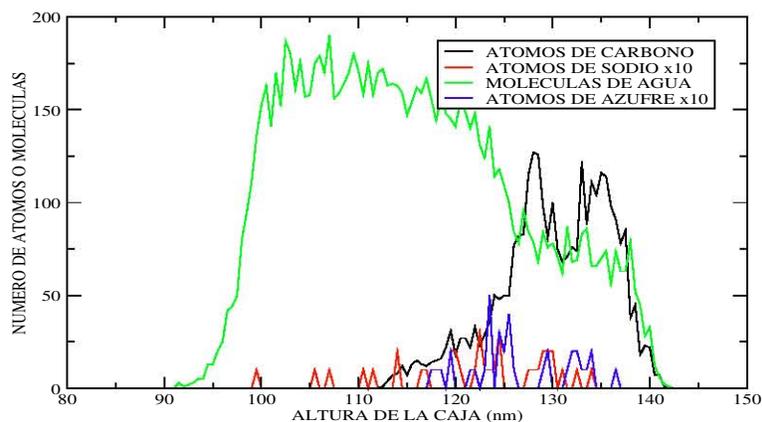


Figura 4.10: *Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa después de 50 ns de dinámica molecular en la simulación realizada a 10°C.*

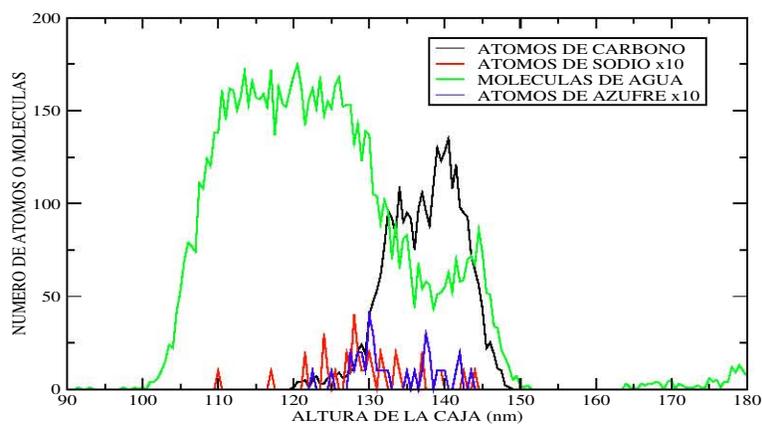


Figura 4.11: *Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa después de 10 ns de dinámica molecular en la simulación realizada a 50°C.*

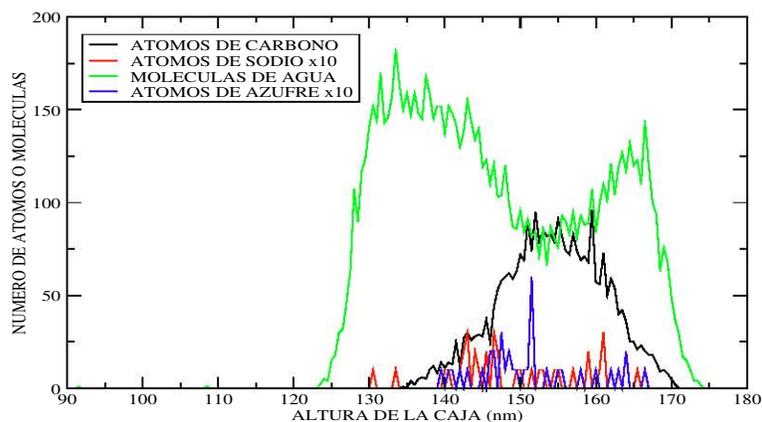


Figura 4.12: *Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa después de 20 ns de dinámica molecular en la simulación realizada a 50 °C.*

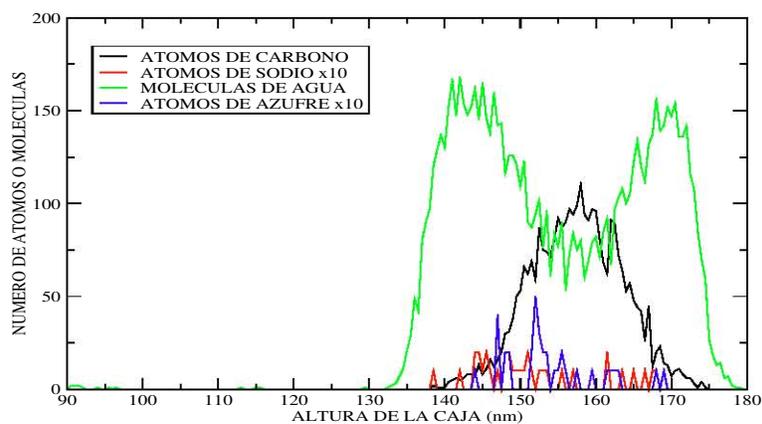


Figura 4.13: *Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa después de 30 ns de dinámica molecular en la simulación realizada a 50 °C.*

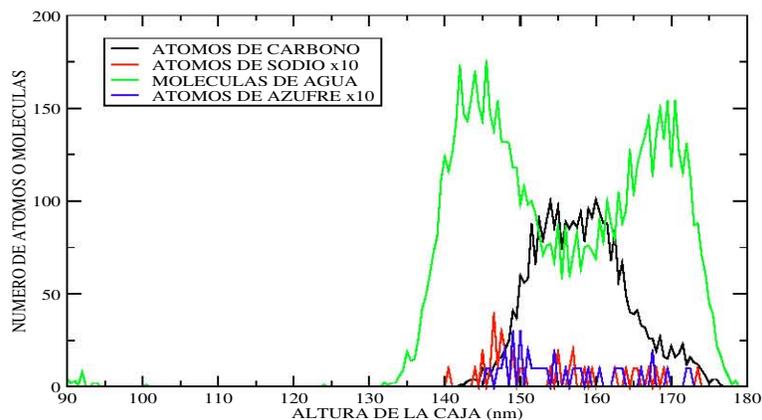


Figura 4.14: Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa después de 40 ns de dinámica molecular en la simulación realizada a 50 °C.

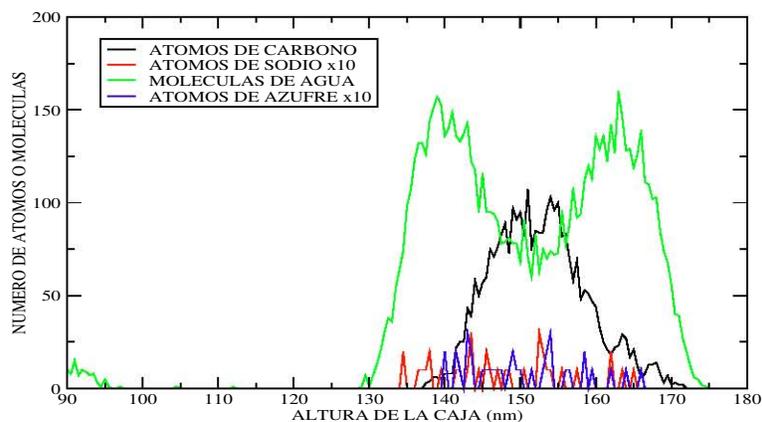


Figura 4.15: Distribución de átomos y moléculas a través de la monocapa después de 50 ns de dinámica molecular en la simulación realizada a 50 °C.

4.3. Distribución del ordenamiento intramolecular de las moléculas de DSS

Como una medida del ordenamiento intrínseco de las moléculas de DSS, las gráficas 4.16 y 4.17 muestran la distribución de las distancias entre el azufre y el carbono 12 de las moléculas del tensoactivo para las dos temperaturas a las que se realizaron las simulaciones. Esta medida nos da una idea de qué tan extendidas o estiradas están las moléculas del tensoactivo. Estas gráficas se generaron a partir de los cálculos realizados con el programa B.2. Este programa lee las coordenadas del átomo de azufre y el carbono 12 para cada molécula de DSS presente en el sistema y calcula el módulo del vector formado por éstas.

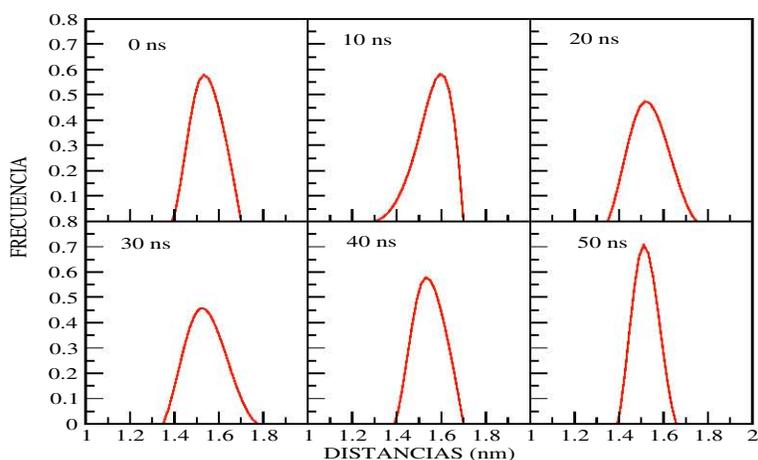


Figura 4.16: *Distribución de las distancias entre el azufre y el carbono número 12 de la molécula de DSS para la simulación realizada a 10°C en función del tiempo.*

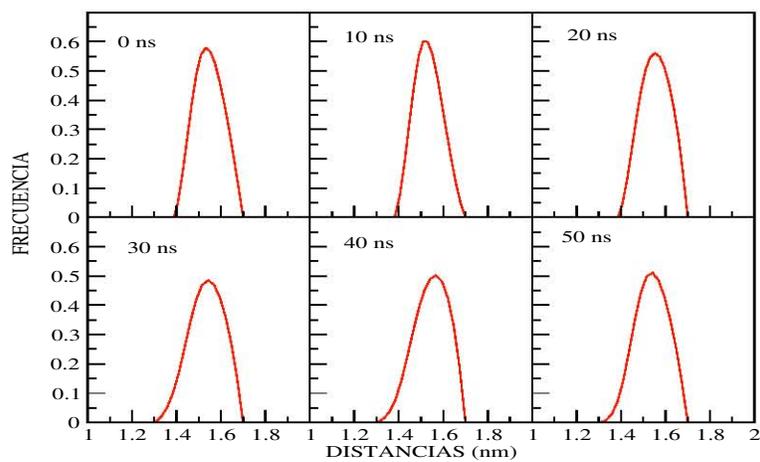


Figura 4.17: *Distribución de las distancias entre el azufre y el carbono número 12 de la molécula de DSS para la simulación realizada a 50°C en función del tiempo.*

4.4. Distribución de orientaciones de los complejos respecto al plano de la monocapa

Al igual que en la sección anterior las gráficas 4.18 y 4.19 muestran distribuciones, aunque en este caso están referidas a los ángulos formados entre un vector aproximadamente paralelo a la molécula del DSS y un vector perpendicular al plano de la monocapa. Estas gráficas se generaron con el programa cuyo código se muestra en el apéndice B.2. Este programa toma el vector que une a cada átomo de azufre con el carbono 12 de la misma molécula y calcula su producto escalar con el vector $(0,1,0)$ (perpendicular al plano de la monocapa). De los resultados obtenidos de esta manera se obtienen los cosenos de los ángulos formados entre las moléculas de DSS y el vector ortogonal a la interfase del sistema.

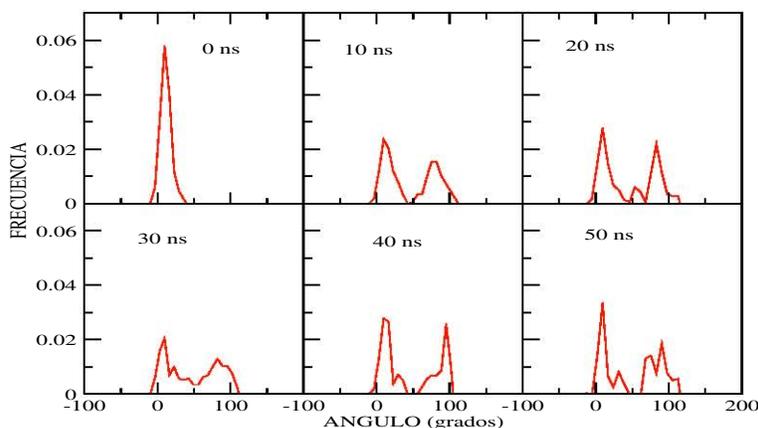


Figura 4.18: *Distribución de los ángulos formados entre las moléculas de DSS y el eje y para la simulación realizada a 10°C en función del tiempo.*

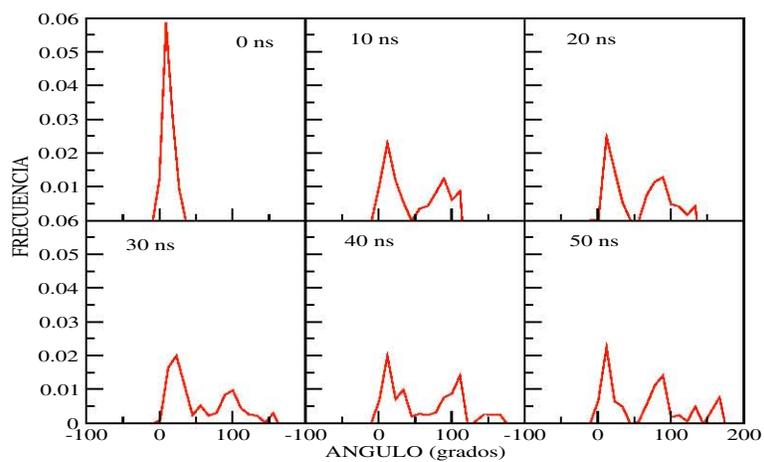


Figura 4.19: *Distribución de los ángulos formados entre las moléculas de DSS y el eje y para la simulación realizada a 50°C en función del tiempo.*

4.5. Distribución de masa a través de la monocapa

Las gráficas de las figuras 4.20 a la 4.29 muestran la masa total del sistema en función de la posición en la caja en secciones de 5 \AA . Estos datos fueron obtenidos utilizando el programa cuyo código se muestra en el apéndice B.3. Este programa divide la caja en secciones de 5 \AA paralelas al plano de la monocapa y suma la masa total para cada sección (ver esquema del sistema en el apéndice C. Las masas para los distintos átomos presentes en el sistema fueron tomadas de los archivos que contienen los parámetros del campo de fuerzas.

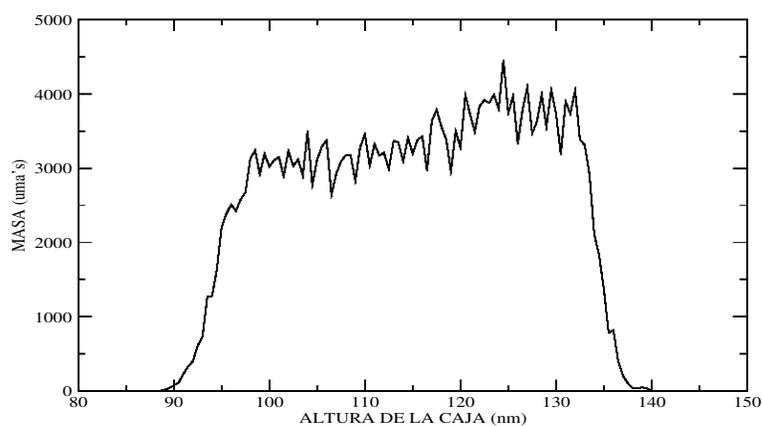


Figura 4.20: Masa total del sistema por cada sección de 5 \AA paralela al plano de la monocapa en función de la altura de la caja a 10°C . Resultados obtenidos después de 10 ns de simulación.

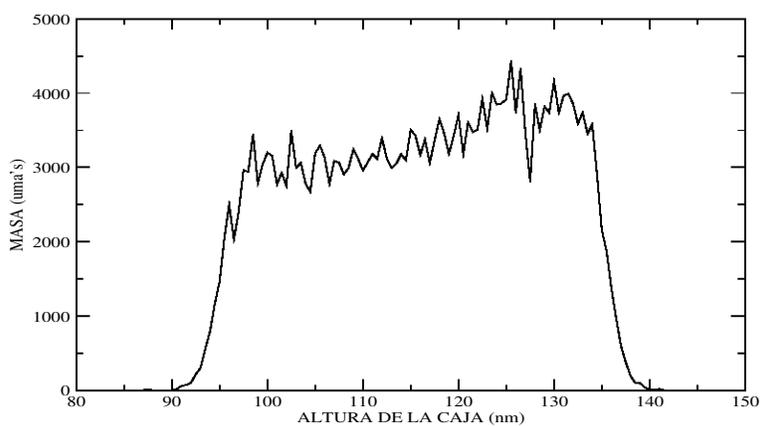


Figura 4.21: Masa total del sistema por cada sección de 5 \AA paralela al plano de la monocapa en función de la altura de la caja a 10°C . Resultados obtenidos después de 20 ns de simulación.

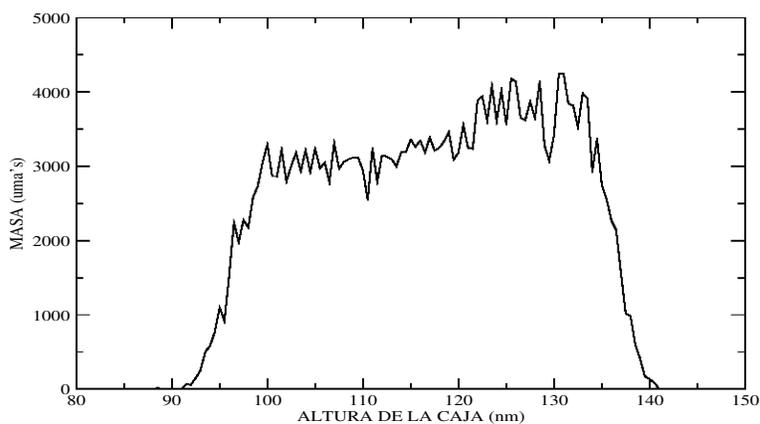


Figura 4.22: Masa total del sistema por cada sección de 5 \AA paralela al plano de la monocapa en función de la altura de la caja a 10°C . Resultados obtenidos después de 30 ns de simulación.

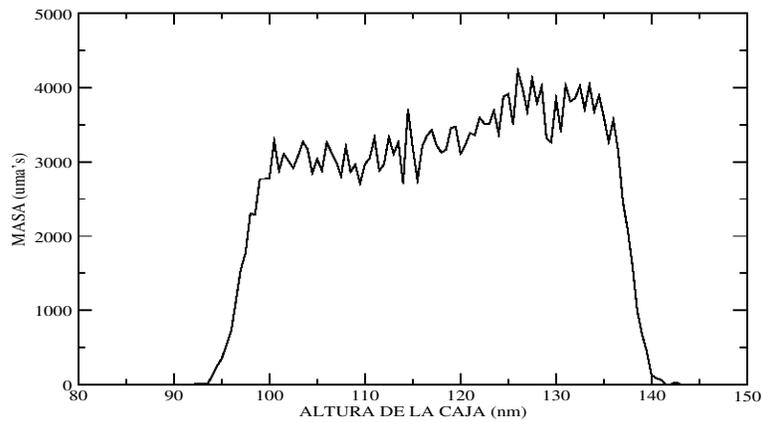


Figura 4.23: Masa total del sistema por cada sección de 5 \AA paralela al plano de la monocapa en función de la altura de la caja a 10°C . Resultados obtenidos después de 40 ns de simulación.

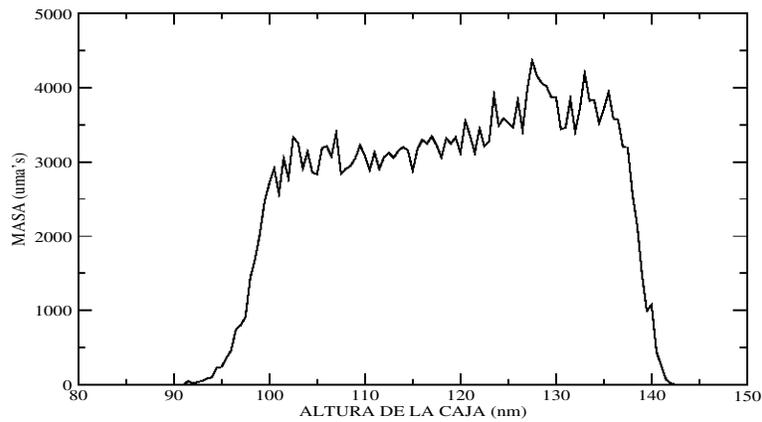


Figura 4.24: Masa total del sistema por cada sección de 5 \AA paralela al plano de la monocapa en función de la altura de la caja a 10°C . Resultados obtenidos después de 50 ns de simulación.

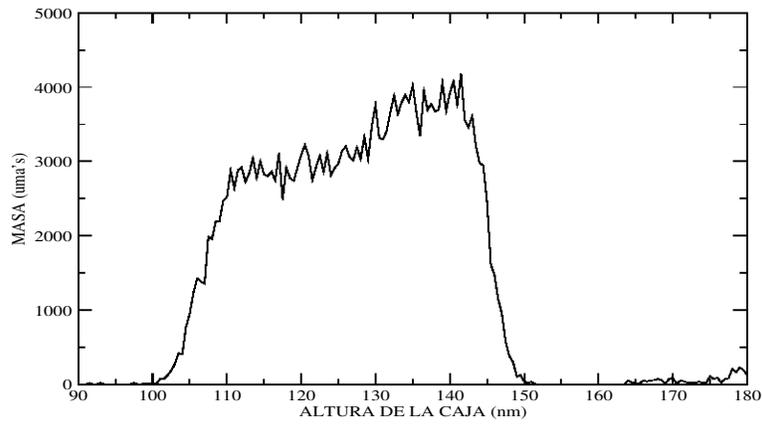


Figura 4.25: Masa total del sistema por cada sección de 5 \AA paralela al plano de la monocapa en función de la altura de la caja a 50°C . Resultados obtenidos después de 10 ns de simulación.

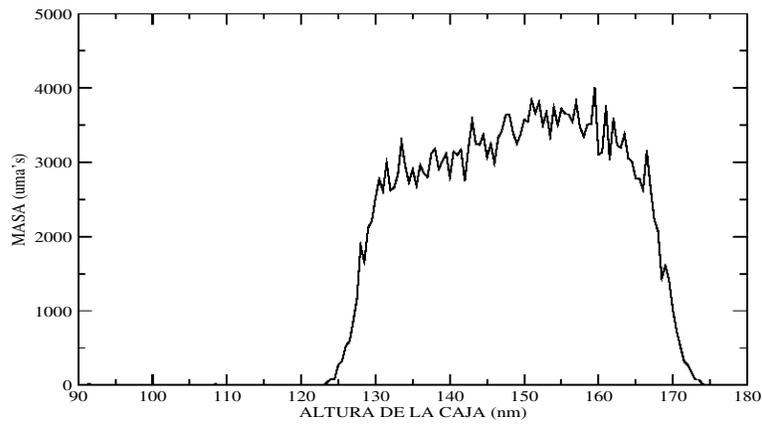


Figura 4.26: Masa total del sistema por cada sección de 5 \AA paralela al plano de la monocapa en función de la altura de la caja a 50°C . Resultados obtenidos después de 20 ns de simulación.

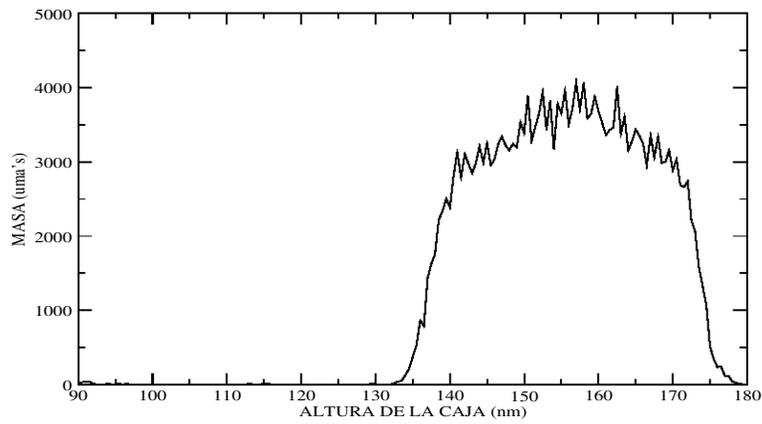


Figura 4.27: Masa total del sistema por cada sección de 5 \AA paralela al plano de la monocapa en función de la altura de la caja a 50°C . Resultados obtenidos después de 30 ns de simulación.

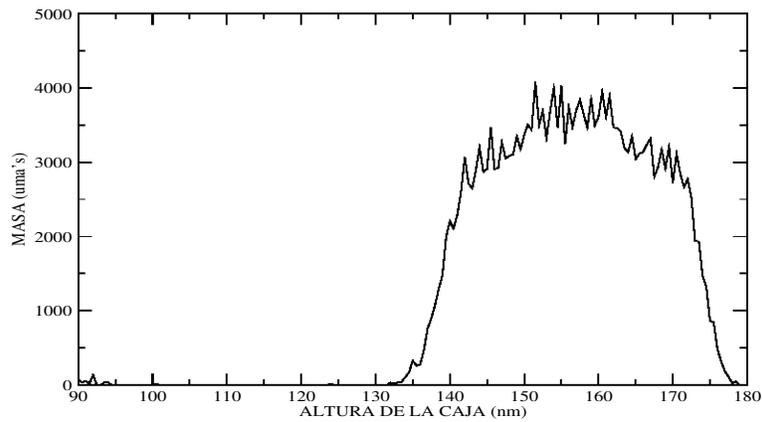


Figura 4.28: Masa total del sistema por cada sección de 5 \AA paralela al plano de la monocapa en función de la altura de la caja a 50°C . Resultados obtenidos después de 40 ns de simulación.

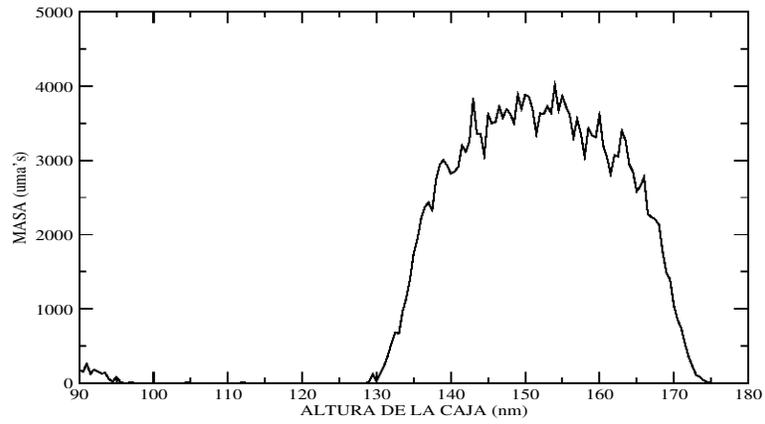


Figura 4.29: *Masa total del sistema por cada sección de 5 \AA paralela al plano de la monocapa en función de la altura de la caja a 50°C . Resultados obtenidos después de 50 ns de simulación.*

Capítulo 5

Conclusiones

A continuación se presentan las conclusiones obtenidas a partir del análisis realizado en el capítulo anterior.

- Una de las conclusiones que podemos obtener de este trabajo es que es posible simular interfases complejas en concentraciones comparables a las experimentales a escalas de tiempo del orden de 100 ns encontrando diferencias significativas en función de la temperatura. Este resultado es importante porque actualmente no existe mucha literatura para sistemas de naturaleza similar a la que presentamos en este trabajo y son numerosos los estudios que se podrían llevar a cabo por medio de simulaciones de dinámica molecular que nos darían una explicación a nivel atómico de los resultados macroscópicos obtenidos.
- La primera fase del análisis consistió en la simple visualización de las trayectorias (capítulo 4 sección 4.1) mediante la utilización del programa de visualización VMD [11]. De esta manera se comprobó que en

la simulación a 10 °C los complejos permanecen en la interfase líquido/vacío mientras que en la simulación a 50 °C los complejos se adsorben en la fase de bulto durante los primeros 20 ns. Además observamos que todos los complejos permanecen estables, sin romperse a lo largo de los 50 ns de simulación en las dos trayectorias estudiadas. Se observó también que, aunque inicialmente la orientación de todos los complejos era perpendicular al plano de la interfase, parte de ellos se reorientaron durante las simulaciones. La definición de orientación se realizó tomando como referencia un vector paralelo a la molécula del tensoactivo que forma el eje de la estructura.

- El análisis de naturaleza cualitativa que se describe en el párrafo anterior se cuantificó haciendo uso de los programas cuyos códigos se muestran en el apéndice B. De las gráficas que muestran la distribución de átomos y moléculas en función de la altura de la caja de simulación (capítulo 4 sección 4.2) se concluye que en la simulación realizada a 10 °C prácticamente la totalidad de las ciclodextrinas se mantienen en la interfase líquido/vacío mientras que en la simulación realizada a 50 °C los complejos se redistribuyen hasta alcanzar el seno de líquido. Esta redistribución de moléculas en la caja de simulación es de gran importancia porque por sí sola podría proporcionar una explicación de por qué las tensiones superficiales de este sistema superan los 90 mN/m a 10 °C. Existe la duda de si estas diferencias puedan ser producidas debido a que la difusión es más lenta a bajas temperaturas y para asegurar que no se trata de un efecto cinético estamos extendiendo ambas simulaciones a escalas de tiempo mayores.

- También como parte del análisis se calculó la distribución que muestra la extensión de las moléculas de DSS en función del tiempo para las dos simulaciones (capítulo 4 sección 4.3). En la figura 4.16 se observa que a 10°C la distribución se hace progresivamente más estrecha después de un tiempo de equilibración inicial. Dicha distribución, centrada en 1.5 nm nos da una idea del ordenamiento de las moléculas de DSS. Las distribuciones obtenidas para la simulación realizada a 50°C son más anchas pero también centradas en 1.5 nm . Estos resultados sugieren un ordenamiento ligeramente menor del tensoactivo a más alta temperatura. En cuanto a la orientación de los complejos, medida también tomando como referencia el eje del tensoactivo (capítulo 4 sección 4.4) se encontró que para la temperatura de 10°C aproximadamente la mitad de las estructuras conservan la orientación inicial mientras que la otra mitad forma un ángulo de unos 90 grados con un vector perpendicular a la interfase. En la simulación realizada a 50°C las orientaciones parecen repartidas de manera más aleatoria, lo cual era de esperarse considerando que en el seno de la fase líquida no tiene ninguna referencia respecto a la cual orientarse, es decir, el medio es isótropo en todas direcciones (en este tipo de sistemas la isotropía también puede darse en el plano de la interfase). Las conclusiones que podemos obtener de estas gráficas de distribuciones son limitadas puesto que en nuestra caja de simulación sólo disponemos de 36 moléculas del tensoactivo, que es un número de moléculas relativamente bajo para este tipo de análisis estadístico. Sin embargo, estos resultados son complementarios al resto de los complejos individuales. Para obtener conclusiones más definiti-

vas necesitaríamos realizar simulaciones a distintas concentraciones y con cajas de diferente tamaño.

- El análisis realizado sobre la distribución de masa a lo largo de la caja de simulación (capítulo 4 sección 4.5) se complementa con los anteriores resultados. Observando las gráficas correspondientes vemos que en la simulación a 10 °C el sistema es más denso en la interfase en la cual se encuentran los complejos mientras que en la simulación de 50 °C el máximo de densidad se encuentra en el centro de la fase líquida, donde también están presentes los complejos. Estas conclusiones obtenidas comparando las gráficas de distribución de átomos y moléculas en función de la posición de las cajas de simulación, nos permite evaluar la posibilidad de determinar o comprobar nuestros resultados mediante alguna técnica espectroscópica dependiente de gradientes de masa en interfase. La concentración en exceso de los complejos es $\Gamma_2 = 5,7 \times 10^{-27}$ mol/ Å.
- A pesar de que este trabajo fue planteado como estudio exploratorio y, por tanto, tiene sus limitaciones en cuanto a las conclusiones que de él se pueden obtener, es contundente en cuanto a las diferencias obtenidas a distintas temperaturas y nos da indicios que apuntan a una posible explicación a nivel atómico de los resultados de tensión superficial obtenidos experimentalmente. Tomando como referencia el planteamiento y los resultados de este trabajo, se llevarán a cabo nuevas simulaciones y experimentos con el objetivo de proporcionar una explicación definitiva al atípico comportamiento de este sistema y otros

semejantes.

Bibliografía

- [1] Jorge Hernández Pascacio. *Validación del modelo KFST para cálculo de constantes de equilibrio a partir de medidas de tensión superficial*. Tesis de licenciatura, UNAM, 2006.
- [2] Norma Delia Díaz Vergara y Ángel Piñeiro. Complejos de Inclusión con Ciclodextrinas un Punto de Vista Macroscópico. Memorias XX Congreso Nacional de Termodinámica, UNAM, 2005.
- [3] Seung Soon Jang Yun Hee Jang Yong-Hoon Kim William A. Goddard III Jang Wook Choi James R. Heath Bo W. Laursen Amar H. Flood J. Fraser Stoddart Kasper Norgaard and Thomas Bornholm. *Molecular Dynamics Simulation of Amphiphilic Bistable Rotaxane Langmuir Monolayer at the Air/Water interface*. *J. Am. Chem. Soc.*, 127:14804–14816, 2005.
- [4] Cyclodextrins for Pharmaceutical Applications. Technical report, 1361 Alps Road, Wayne, New Jersey 07470, USA.
- [5] R. Hedges Allan. Industrial Applications of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* 98:2035–2044, 1998.
- [6] Blackie J. H. Clint and sons, editors. *Surfactant Aggregation*. 1992.

- [7] M. Lombardero C. Martín S.Jorge and F. Lado E. Lomba. An Integral Equation Study of Simple Point Charge Model of Water. *J. Chem. Phys.*, 110:1148–1153, 1999.
- [8] Karl J. Schweighofer Ulrich Essmann Max Berkowitz and. Simulation of Dodecyl Sulfate at the Water-Vapor and Water-Carbon Tetrachloride Interfaces at Low Surface Coverage. *J. Phys. Chem.*, 101:3793–3799, 1997.
- [9] Oostenbrink C. Villa A Mark A.E. van Gunsteren. A Biomolecular Force Field Based on the Free Enthalpy of hydration and Solvation. *J. Comp. Chem.*, 25:1656–1676, 2004.
- [10] David van der Spoel, Aldert R. van Buuren, Emile Apol, Pieter J. Meulenhoff, D. Peter Tieleman, Alfons L. T. M. Sijbers, Berk Hess, K. Anton Feenstra, and Herman J. C. Berendsen. *Gromacs Users Manual version 3.1.1*, 2001.
- [11] Jordi Cohen Marcos Sotomayor Elizabeth Villa. *Manual of VMD Molecular Graphics*. University of Illinois at Urbana-Champaign, Institute for Advanced Science and Technology Theoretical and Computational Biophysics Group, 2003.

Apéndice A

GROMACS

Actualmente existen distintos paquetes de programas, disponibles tanto comercialmente como de libre distribución, que permiten realizar cálculos computacionales de moléculas a distintos niveles. Entre los que realizan cálculos *ab initio* destacan GAUSSIAN y GAMESS mientras que a nivel clásico los más populares son CHARM, AMBER Y GROMACS. Para todas las simulaciones que se presentan en esta tesis fue utilizada la versión 3.2.1 del paquete GROMACS. Las razones por las cuales se escogió este motor de cálculo son las siguientes:

1. Es, con diferencia, el más optimizado en cuanto a velocidad de cálculo
2. Es muy flexible en cuanto a los campos de fuerzas que maneja, permitiendo modificar, añadir o prescindir de cualquier parámetro dentro de los mismos.
3. Es de libre distribución.

4. No sólo el programa ejecutable sino también el código está disponible de forma gratuita, lo cual permite que sea consultado e incluso modificado de acuerdo a las necesidades del usuario.
5. Tiene un soporte técnico muy eficiente que funciona por medio de listas de correo a las que están suscritos miles de investigadores de todo el mundo. Estas listas están mantenidas por los propios programadores y su uso tampoco implica ningún cargo.
6. Está ampliamente validado por miles de publicaciones en la literatura y por el trabajo que desarrollamos en nuestro propio laboratorio.
7. Trabaja con comandos de línea, lo cual permite incorporarlos en *scripts* combinados con otros lenguajes de programación como *awk* y los propios comandos del sistema operativo linux donde realizamos los cálculos.
8. Se puede compilar para distintas plataformas (unix, linux, windows, etc) aunque en nuestro caso hemos utilizado sólo linux por ser más accesible y mucho más eficiente.

En este apéndice se proporciona una descripción detallada de las características de este paquete de programas profundizando en los algoritmos utilizados para la realización de los cálculos que son objeto de esta tesis.

A.1. Química computacional y modelado molecular

La química computacional es la ciencia basada en el uso de técnicas computacionales aplicadas a Ciencias Químicas. Estas técnicas van desde cálculos a nivel de mecánica cuántica de moléculas relativamente pequeñas hasta simulaciones a nivel clásico de grandes agregados moleculares, pasando por simulaciones de macromoléculas. Modelado molecular indica el proceso general de descripción de sistemas químicos complejos en términos de modelos realistas a menor escala. Estos métodos se utilizan con el fin de entender y predecir propiedades macroscópicas basándose en el conocimiento detallado a nivel atómico. Con frecuencia el modelado molecular se utiliza para diseñar nuevos materiales, mutaciones específicas en moléculas de manera racional o en el diseño de fármacos. Las propiedades físicas macroscópicas que se pueden obtener mediante estas técnicas pueden dividirse en:

a) Propiedades de equilibrio, como la constante de equilibrio para la interacción entre un inhibidor y una enzima, la energía potencial media de un sistema o la función de distribución radial en un disolvente, entre otras.

b) Propiedades dinámicas o de no equilibrio, como la viscosidad de un líquido, el proceso de difusión en membranas, los cambios dinámicos de fase, procesos de plegamiento o desplegamiento de proteínas o péptidos, cinética de reacciones o la dinámica de defectos en cristales.

La elección de la técnica de modelado molecular que se va a utilizar depende de qué es lo que nos interesa y de la viabilidad del método para dar resultados confiables. Idealmente la ecuación de Schrödinger dependiente de

tiempo describe las propiedades de sistemas moleculares con alta exactitud pero este nivel de cálculo *ab initio* sólo puede utilizarse para sistemas de pocos átomos debido al gran número de grados de libertad que involucra y por tanto a su alto costo computacional. Ésto, unido al largo lapso de tiempo en el cual tiene lugar el proceso de interés obliga a realizar ciertas aproximaciones. Para determinados fines los cálculos *ab initio* pueden ser reemplazados por una parametrización empírica del sistema a mayor escala. En aquellos casos en los cuales las simulaciones basadas en principios físicos de interacciones atómicas fallan, el modelado molecular se basa en un análisis de estructuras y datos químicos conocidos. Los métodos QSAR (Quantitative Structure Activity Relations) y muchas predicciones de estructuras de proteínas pertenecen a esta categoría.

Las propiedades macroscópicas son siempre un promedio de conjuntos de configuraciones representativas de un sistema molecular. Para modelado molecular esto tiene dos consecuencias importantes:

- El conocimiento de una sola estructura, aunque se trate de la estructura correspondiente al mínimo de energía global, no basta sino que es necesario generar un conjunto representativo de configuraciones a una temperatura dada. Incluso esto sigue sin ser suficiente a la hora de calcular propiedades de equilibrio basadas en energías de Gibbs, para las cuales se necesita conocer *todas* las conformaciones accesibles así como la probabilidad de cada una de ellas. Ante la imposibilidad de obtener esta información, para este tipo de propiedades existen algoritmos de cálculo desarrollados de manera específica.
- Las simulaciones de dinámica molecular proporcionan detalles atómicos

de estructuras y movimientos. Sin embargo la información dinámica no es relevante para cálculos de propiedades macroscópicas de equilibrio. Esto abre el camino a simplificar la descripción de interacciones despreciando los detalles irrelevantes por medio de la mecánica estadística.

Para generar conjuntos de estructuras representativas del sistema que nos permitan calcular promedios, se utilizan típicamente dos métodos a) simulaciones Montecarlo (MC) y b) simulaciones de Dinámica Molecular (DM). Sin embargo las simulaciones MC no proporcionan información acerca de la dinámica del sistema. La DM es una técnica más general porque permite abordar el cálculo de prácticamente cualquier tipo de propiedad, tanto de equilibrio como dinámica.

A.2. Simulaciones de dinámica molecular

Las simulaciones de dinámica molecular se basan en la resolución de las ecuaciones del movimiento de Newton para un sistema de N átomos que interactúan entre ellos.

$$m_i \frac{\delta^2 \mathbf{r}_i}{\delta t^2} = \mathbf{F}_i, i = 1 \dots N. \quad (\text{A.1})$$

Las fuerzas son las derivadas negativas de la función potencial $V(r_1, r_2, \dots, r_N)$:

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\delta V}{\delta \mathbf{r}_i} = -\nabla V \quad (\text{A.2})$$

Estas ecuaciones se resuelven de manera simultánea en pequeños pasos de tiempo. El sistema se monitorea cuidando que la temperatura y presión permanezcan dentro de los valores requeridos y las coordenadas se almacenan

en un archivo de salida a intervalos regulares de tiempo. La información contenida en este archivo se puede interpretar como una *trayectoria* del sistema. Si se realizan cálculos sobre los datos almacenados se pueden determinar las propiedades macroscópicas del sistema que proporciona nuestro modelo molecular. A pesar de las virtudes de esta técnica de modelaje molecular, las simulaciones de DM tienen ciertas limitaciones:

Nivel de cálculo

La utilización de las ecuaciones de Newton automáticamente implica el uso de mecánica clásica para describir el movimiento de átomos. Ésta es una buena aproximación para muchos átomos a temperaturas normales pero el movimiento de átomos ligeros como el hidrógeno o el helio en determinadas condiciones es de carácter esencialmente cuántico. El comportamiento de un oscilador armónico clásico difiere apreciablemente de un oscilador cuántico cuando la frecuencia de resonancia $\nu \gtrsim k_B T/h$. A temperatura ambiente el número de onda $\sigma = 1/\lambda = \nu/c$, con $h\nu = k_B T$, es aproximadamente 200 cm^{-1} . Por tanto todas las frecuencias mayores pueden no comportarse de acuerdo a la mecánica clásica. Esto incluye prácticamente a todas las vibraciones de enlace.

Este problema puede resolverse de dos maneras diferentes:

a) Si se hace una simulación de DM modelando los enlaces mediante osciladores armónicos, se debe corregir la energía interna total $U = E_{kin} + E_{pot}$ y el calor específico Cv (también la entropía S y la energía libre, A o G , si son calculadas). Las correcciones a la energía y al calor específico de un oscilador unidimensional con frecuencia ν son:

$$U^{QM} = U^{cl} + kT \left(\frac{1}{2}x - 1 + \frac{x}{e^x - 1} \right) \quad (\text{A.3})$$

$$Cv^{QM} = Cv^{cl} + k \left(\frac{x^2 e^x}{(e^x - 1)^2} - 1 \right) \quad (\text{A.4})$$

donde $x = h\nu/kT$. El oscilador clásico absorbe mucha energía kT , mientras el oscilador cuántico de alta frecuencia está en su estado basal de energía ($E = 1/2h\nu$).

b) Se puede restringir el movimiento de los enlaces y ángulos de enlace en las ecuaciones del movimiento. Esto está basado en que un oscilador cuántico en su estado basal se parece más a un enlace rígido que a un oscilador clásico. Además esto tiene la gran ventaja de que nos permite utilizar pasos de tiempo más largos al eliminar los grados de libertad de mayor frecuencia.

Se asume que los electrones están en su estado basal

En las simulaciones de DM se utiliza un campo de fuerzas *conservative* que es función únicamente de la posición de los átomos. Esto significa que no considera el movimiento de los electrones. Se supone que los electrones ajustan su dinámica inmediatamente cuando la posición atómica cambia (la aproximación de *Born-Oppenheimer*) y permanecen en su estado basal. Esta aproximación impide estudiar procesos en los que hay transferencia de electrones o átomos en estados excitados.

Los campos de fuerza son aproximados

Los campos de fuerza nos permiten calcular las interacciones entre los átomos. No son realmente parte de la simulación y sus parámetros están

siendo continuamente refinados y optimizados por grupos de investigación especializados. El campo de fuerzas es lo que define el nivel de cálculo en el que se trabaja. En nuestro caso utilizamos un campo de fuerzas atómico con las siguientes características y limitaciones:

1. El campo de fuerzas es aditivo por pares en todos sus términos excepto en la contribución de las interacciones electrostáticas de largo alcance. Esto quiere decir que todas las fuerzas entre átomos no enlazados resultan de la suma de las interacciones entre pares. Como consecuencia de la anterior consideración no se puede evaluar el efecto de la polarizabilidad.
2. Se utiliza un radio de corte para las interacciones de Lennard-Jones y de Coulomb. Debido a la convención de mínima imagen el radio de corte no puede exceder la mitad del tamaño de la caja de simulación. Para sistemas moleculares grandes o con partículas cargadas esto puede resultar inconveniente y existen algoritmos alternativos para la evaluación de este tipo de fuerzas de largo alcance.
3. Las condiciones de contorno son artificiales. El tamaño de los sistemas es pequeño ya que sólo se pueden simular, como máximo, algunas decenas de miles de átomos. Así, un cúmulo de moléculas tendrá una superficie de interacción muy grande con el entorno que puede ser vacío u otro medio más o menos realista. Esto se soluciona en parte con copias periódicas del sistema en las tres dimensiones espaciales pero es importante tener cuidado cuando se selecciona el tamaño de la caja de simulación y la distancia de corte de las interacciones electrostáticas.

sobre todo para sistemas pequeños, ya que pueden presentarse correlaciones artificiales en la estructura o el movimiento. En muchos casos es recomendable realizar pruebas comparativas con cajas de simulación de distintos tamaños.

A.3. Métodos de búsqueda y minimización de energía

La energía potencial de un sistema macromolecular es una función muy compleja que necesitaría, para ser representada gráficamente, un gran número de dimensiones. El *mínimo global* es el punto más profundo de la hipersuperficie a la que daría lugar esta función, que presenta además muchos *mínimos locales*. Si se conocieran todos los mínimos y puntos de inflexión sería posible identificar estructuras y conformaciones relevantes, además de sus energías libres, la dinámica del sistema y las diversas transiciones estructurales. Desafortunadamente, el número de dimensiones y de mínimos locales del espacio configuracional es tan alto que no es posible barrerlo con la intensidad suficiente como para hacer un estudio completo. No existe ningún método que garantice la determinación del mínimo global en un tiempo accesible. En cualquier caso, a partir de una estructura inicial es posible encontrar el *mínimo local* más cercano. Cercano en este contexto implica el mínimo que puede ser alcanzado por un movimiento sistemático bajando paso a paso el gradiente local. Si lo que se quiere es alcanzar mínimos no tan próximos pero de menor energía, se pueden hacer aumentos y disminuciones sistemáticas de temperatura con la finalidad de saltar barreras de potencial capaces de

confinar el sistema en una determinada conformación. Esta técnica se llama *simulated annealing*, que se podría traducir como *recocido simulado*, por los sucesivos calentamientos y enfriamientos. Entre los métodos más utilizados para minimizar la energía de un sistema molecular destacan los siguientes:

- Aquéllos que requieren únicamente evaluar la función. Cada paso se realiza en base al resultado de la evaluación previa.
- Aquéllos que utilizan las derivadas de la energía potencial (fuerzas) para avanzar hacia el mínimo.
- Aquéllos basados en la segunda derivada de la función potencial. Estos métodos son de gran eficiencia en cuanto a su convergencia cerca del mínimo.

El método *steepest descent*, que utilizamos en este trabajo es de la segunda clase. Simplemente toma un paso en la dirección del gradiente negativo sin ninguna otra consideración.

A.4. Definiciones y Unidades

En cálculo computacional es importante tener cuidado con la definición de las unidades que se van a utilizar. El paquete GROMACS utiliza un grupo de unidades consistentes que producen valores cercanos a la unidad para la mayoría de las magnitudes moleculares más relevantes. Las unidades básicas en este sistema son el nanómetro (nm), el picosegundo (ps), el Kelvin (K) la carga del electrón (e) y la unidad de masa atómica (u), que se encuen-

Tabla A.1: *Unidades básicas*

Cantidad	Símbolo	Unidades
Longitud	r	$nm = 10^{-9}m$
Masa	m	$u = 1,6605402(10) \times 10^{-27}kg$ (1/12 la masa de un átomo ^{12}C)
Tiempo	t	$ps = 10^{-12} s$
Carga	q	e =carga del electrón $= 1,60217733(49) \times 10^{-19} C$
Temperatura	T	K

tran listadas en el cuadro A.1. Las unidades de las magnitudes derivadas se encuentran listadas en el cuadro A.2.

A.5. Algoritmos

A.5.1. Condiciones periódicas

La manera en la que típicamente se minimizan los efectos de frontera en un sistema finito consiste en aplicar condiciones de contorno periódicas. El conjunto de átomos que se van a simular se colocan en una caja que se rodea de copias trasladadas de sí misma. Por lo tanto no existen fronteras reales en el sistema. El artificio creado por la frontera en un sistema finito se reemplaza por el artificio creado por las condiciones periódicas en un sistema infinito. A la hora de simular cristales este artificio no causa problemas porque cuando se quieren simular otros tipos de sistemas que no tienen una estruc-

Tabla A.2: *Unidades derivadas*

Cantidad	Símbolo	Unidad
Energía	E, V	$kJ mol^{-1}$
Fuerza	F	$kJ mol^{-1} nm^{-1}$
Presión	p	$kJ mol nm^3 = 10^{30}/N_{AV} Pa$
Velocidad	v	$nm ps^{-1} = 1000 m/s$
Momento dipolar	μ	$e nm$
Potencial eléctrico	Φ	$kJ mol^{-1} e^{-1} = 0,010364272(3) Volt$
Campo eléctrico	E	$kJ mol^{-1} nm^{-1} e^{-1} = 1,0364272(3) \times 10^7 V/m$

tura periódica, como líquidos o sólidos, la periodicidad produce errores que pueden evaluarse comparando simulaciones con cajas de diferentes tamaños. En cualquier caso se espera que los errores inducidos por las condiciones periódicas sean menos graves que los producidos por una frontera artificial. Se pueden utilizar cajas de simulación de diferentes formas en función de nuestras necesidades: cúbicas, rectangulares, triclinicas, octaédricas, dodecaédricas, etc. Para sistemas moleculares en disolución las cajas de forma dodecaédrica suelen ser convenientes porque nos permiten utilizar un 29% menos de volumen de disolvente, y por tanto ahorrar tiempo de cómputo. Además las cajas de forma dodecaédrica también incrementan la isotropía del espacio al aproximarse más a la geometría de una esfera. Para simulación de interfases como las presentadas en esta tesis o sistemas cristalinos suele ser más conveniente utilizar cajas cúbicas o rectangulares.

A.5.2. Distancia de corte para evaluación de interacciones

En este trabajo utilizamos condiciones periódicas combinadas con la convención de mínima imagen, es decir, que para las interacciones de corto alcance entre átomos no enlazados sólo se considera la interacción con una imagen de cada partícula. Para las interacciones de largo alcance la convención de mínima imagen puede no ser lo bastante precisa y existen disponibles otros algoritmos alternativos. La convención de mínima imagen implica que el radio de corte utilizado para truncar las interacciones entre átomos no enlazados no deben exceder la mitad del tamaño de la caja, independientemente de su geometría, en su dimensión más corta.

A.5.3. El concepto de grupo

Tanto en las simulaciones de dinámica molecular realizadas con GROMACS como en las rutinas de análisis de este paquete de programas, se utiliza el concepto de grupos para llevar a cabo determinadas acciones. Un grupo es un conjunto de átomos sobre los que queremos imponer una determinada restricción o que nos interesa analizar de manera independiente. Típicamente un grupo puede estar formado por los átomos de una molécula, por los átomos del disolvente, o por varios átomos o moléculas distribuidas bajo algún criterio específico. Por ejemplo, utilizando el concepto de grupo la temperatura puede ser controlada de manera independiente para diferentes moléculas o grupos de moléculas, también es posible *congelar* una parte del sistema, simulando sólo la dinámica del resto de los átomos o imponer una

fuerza controlada sobre un conjunto de átomos, entre otras posibilidades.

A.6. Dinámica molecular

En el cuadro A.3 se muestra un diagrama de flujo que describe el algoritmo básico de una simulación de dinámica molecular. La simulación necesita como datos de entrada un grupo de coordenadas iniciales así como velocidades de todas las partículas involucradas.

A.6.1. Condiciones iniciales

Es necesario definir en primer lugar un campo de fuerzas, i. e., una serie de parámetros y ecuaciones que determinan la manera en la cual todos los átomos del sistema interactúan entre ellos. También se necesitan, para iniciar la simulación, las coordenadas y velocidades de todas las partículas que están en la caja de simulación. Una buena manera de proporcionar velocidades iniciales es mediante una distribución de Maxwell, generada a partir de números aleatorios, correspondiente a la temperatura a que se va a realizar la simulación:

$$p(v_i) = \sqrt{\frac{m_i}{2\pi KT}} \exp\left(-\frac{m_i v_i^2}{2KT}\right) \quad (\text{A.5})$$

A.6.2. Cálculo de fuerzas

Energía potencial

La energía potencial total se calcula a partir de la suma de sus contribuciones, Lennard-Jones, Coulomb, y términos de enlace.

DINÁMICA MOLECULAR
<p>1. Establecer condiciones iniciales</p> <p>Potencial de interacción V como función de la posición de los átomos (campo de fuerzas).</p> <p>Posiciones \mathbf{r} de todos los átomos del sistema.</p> <p>Velocidades \mathbf{v} de todos los átomos del sistema.</p>
<p>2. Calcular fuerzas</p> <p>La fuerza de cada átomo $\mathbf{F}_i = -\frac{\delta V}{\delta \mathbf{r}_i}$</p> <p>se calcula a partir de la contribución de la fuerza entre átomos no enlazados $\mathbf{F}_i = \sum_j \mathbf{F}_{ij}$ más las fuerzas debidas a las interacciones entre los átomos que sí están unidos mediante enlaces covalentes (estas últimas pueden depender de 1, 2, 3 ó 4 átomos), más las fuerzas externas y, opcionalmente, las fuerzas de restricción impuestas artificialmente. Con esta información se calculan las energías potencial y cinética además del tensor presión.</p>
<p>3. Actualizar configuración</p> <p>Se cambia la posición y la velocidad de cada átomo resolviendo numéricamente las ecuaciones del movimiento de Newton:</p> $\frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i}, \quad \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \mathbf{v}_i; \quad \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i}$
<p>4. Almacenar resultados</p> <p>Se guardan las coordenadas de las posiciones y velocidades de todos los átomos, además de las diferentes contribuciones de la energía, la temperatura, la presión, etc.</p>
<p>5. Repetir 2, 3 y 4 para el número de pasos requeridos</p>

Tabla A.3: Algoritmo básico de una simulación de dinámica molecular.

Energía cinética y temperatura

La temperatura está dada por la energía cinética total de las N -partícula del sistema

$$E_{kin} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m_i v_i^2 \quad (\text{A.6})$$

por medio de la siguiente expresión:

$$T = \frac{2E_{kin}}{N_{df}k} \quad (\text{A.7})$$

donde k es la constante de Boltzmann y N_{df} es el número de grados de libertad que pueden ser calculados como:

$$N_{df} = 3N - N_c - N_{com} \quad (\text{A.8})$$

N_c es el número de ligaduras impuestas al sistema. Cuando se hacen simulaciones de dinámica molecular deben eliminarse $N_{com} = 3$ grados de libertad adicionales, ya que se cancela el movimiento del centro de masas del sistema.

Presión y virial

Si escribimos la energía cinética como un tensor:

$$\mathbf{E}_{kin} = -\frac{1}{2} \sum_i^N m_i \mathbf{v}_i \otimes \mathbf{v}_i \quad (\text{A.9})$$

el tensor de presiones \mathbf{P} se calcula a partir de la diferencia entre el tensor energía cinética y el tensor virial

$$\mathbf{P} = \frac{2}{V} (\mathbf{E}_{kin} - \Xi) \quad (\text{A.10})$$

donde V es el volumen de la caja de simulación. La presión escalar se calcula como:

$$P = \frac{1}{3} \text{traza}(\mathbf{P}) \quad (\text{A.11})$$

El tensor virial se define como:

$$\Xi = -\frac{1}{2} \sum_{i < j} \mathbf{r}_{ij} \otimes \mathbf{F}_{ij} \quad (\text{A.12})$$

A.6.3. Actualización de las configuraciones

El motor de cálculo de GROMACS utiliza el algoritmo llamado *leap-frog* (de salto de rana) para la integración de las ecuaciones del movimiento. Este algoritmo actualiza tanto posiciones como velocidades por medio de las fuerzas $\mathbf{F}(t)$ calculadas a partir de las posiciones en t . Para ello utiliza el valor de las velocidades en $t - \frac{\Delta t}{2}$,

$$\mathbf{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{v}\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\mathbf{F}(t)}{m} \Delta t \quad (\text{A.13})$$

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \Delta t \quad (\text{A.14})$$

Las ecuaciones del movimiento se modifican para mantener la temperatura y la presión constantes.

A.6.4. Termostatos

Si se quiere realizar una simulación a temperatura constante es necesario incorporar algún algoritmo de control que corrija en cada paso de tiempo cualquier desviación en esta propiedad del sistema.

Termostato de Berendsen

El efecto de este algoritmo es que cualquier desviación de la temperatura del sistema T_0 se corrige lentamente de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{T_0 - T}{\tau} \quad (\text{A.15})$$

Lo cual indica que la desviación de la temperatura decae exponencialmente con una constante de tiempo τ . Esta constante de acoplamiento puede modificarse en función de las características de la simulación. El flujo de calor que entra o sale del sistema se corrige escalando las velocidades de cada partícula en cada paso con un factor dependiente del tiempo dado por:

$$\lambda = \sqrt{1 + \frac{\Delta t}{\tau_T} \left[\frac{T_0}{T(t - \frac{\Delta t}{2})} - 1 \right]} \quad (\text{A.16})$$

con:

$$\tau_T = \tau N_{df} k / 2Cv \quad (\text{A.17})$$

Los valores de τ y τ_T son diferentes porque el cambio de energía cinética debido al escalamiento de las velocidades se distribuye entre la energía cinética y la energía potencial. Por tanto el cambio de temperatura es menor que el escalamiento de energía. En la práctica el cociente τ/τ_T varía entre 1 y 3 en función del sistema.

Hay otros algoritmos que se utilizan para controlar la temperatura, como el de Nosé-Hoover, pero en este trabajo hemos utilizado el de Berendsen por razones de eficiencia.

A.6.5. Barostatos

Al igual que con la temperatura, también debe incorporarse algún algoritmo para controlar la presión del sistema en una simulación de dinámica molecular

Barostato de Berendsen

El algoritmo de Berendsen para controlar presión consiste en un reescalamiento de las coordenadas y los vectores de la caja de simulación en cada paso de tiempo. Como resultado, la presión del sistema se corrige lentamente de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\frac{dP}{dt} = \frac{P_0 - P}{\tau_p} \quad (\text{A.18})$$

La matriz de escalamiento μ viene dada por:

$$\mu_{ij} = \delta_{ij} - \frac{\Delta t}{3\tau_p} \beta_{ij} (P_{0ij} - P_{ij}(t)) \quad (\text{A.19})$$

donde β es la compresibilidad isotérmica del sistema. Para agua a 1 atm y 300 K $\beta = 4,6 \times 10^{-10} Pa^{-1} = 4 - 6 \times 10^{-5} Bar^{-1}$. Los valores para otros líquidos son semejantes.

Hay otros algoritmos que se utilizan para controlar la presión, como el de Parinello-Rahman, pero en este trabajo hemos utilizado el de Berendsen por razones de eficiencia.

A.6.6. Almacenaje de resultados

La información más importante de las simulaciones de dinámica molecular está en el archivo de la trayectoria que contiene las coordenadas de las partículas y opcionalmente las velocidades a intervalos regulares de tiempo. Estos archivos son extraordinariamente extensos por lo que es aconsejable no guardar todos los pasos de tiempo. Para realizar análisis de las simulaciones, generalmente es suficiente guardar algunas estructuras por picosegundo

cuando el paso de tiempo es de 2 femtosegundos. Hay otra información relevante que se puede guardar a intervalos regulares de tiempo como las fuerzas o diferentes contribuciones a la energía del sistema.

A.7. Campos de fuerza

Un campo de fuerzas consta de dos componentes:

- Un conjunto de ecuaciones que describen la energía potencial del sistema.
- Los parámetros utilizados en las ecuaciones para caracterizar las interacciones.

La función que expresa la energía potencial se puede desglosar en tres principales contribuciones:

1. Términos de no enlace: Lennard-Jones, Buckingham, Coulomb o Coulomb modificado que definen las interacciones entre átomos no enlazados covalentemente.
2. Términos de enlace: distancias de enlace, ángulos y torsiones. Se trata de interacciones entre átomos que están unidos por enlaces covalentes de manera directa o a través de otros átomos hasta una *distancia* de tres enlaces.
3. Especiales: potenciales relacionados con fuerzas sobreimpuestas al sistema con objetivos específicos como restringir el movimiento en alguna dirección determinada, separar dos moléculas que están interactuando de manera favorable, etc.

A.7.1. Interacciones entre átomos no enlazados

Las interacciones entre átomos no enlazados se consideran aditivas por pares y con simetría esférica.

$$V(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) = \sum_{i < j} V_{ij}(\mathbf{r}_{ij}); \quad (\text{A.20})$$

$$\mathbf{F}_i = - \sum_j \frac{dV_{ij}(r_{ij})}{dr_{ij}} \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} = -\mathbf{F}_j \quad (\text{A.21})$$

Los términos de no enlace contienen un término de repulsión, un término de dispersión y un término de Coulomb. Los términos de repulsión y dispersión se encuentran combinados en el potencial de Lennard-Jones o alternativamente, en el potencial de Buckingham. Por su parte, los átomos cargados actúan a través de un potencial de Coulomb.

Potencial de Lennard-Jones

El potencial Lennard-Jones V_{LJ} entre dos átomos iguales viene dado por

$$V_{LJ}(r_{ij}) = \frac{C_{ij}^{(12)}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{ij}^{(6)}}{r_{ij}^6} \quad (\text{A.22})$$

Los parámetros $C_{ij}^{(12)}$ y $C_{ij}^{(6)}$ dependen de los tipos de pares de átomos. La fuerza derivada de este potencial es:

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_{ij}) = \left(12 \frac{C_{ij}^{(12)}}{r_{ij}^{13}} - 6 \frac{C_{ij}^{(6)}}{r_{ij}^7} \right) \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (\text{A.23})$$

El potencial LJ puede escribirse también de la siguiente forma:

$$V_{LJ}(r_{ij}) = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (\text{A.24})$$

Cuando se construye la matriz de parámetros necesaria para utilizar este potencial, se utilizan dos tipos de reglas de mezcla:

$$C_{ij}^{(6)} = (C_{ii}^{(6)} * C_{jj}^{(6)})^{\frac{1}{2}} \quad (\text{A.25})$$

$$C_{ij}^{(12)} = (C_{ii}^{(12)} * C_{jj}^{(12)})^{\frac{1}{2}} \quad (\text{A.26})$$

o, alternativamente,

$$\sigma_{ij} = \frac{1}{2}(\sigma_{ii} + \sigma_{jj}) \quad (\text{A.27})$$

$$\epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii}\epsilon_{jj})^{\frac{1}{2}} \quad (\text{A.28})$$

Potencial de Buckingham

El potencial de Buckingham tiene un término de repulsión más flexible y realista que el potencial de Lennard-Jones, pero es también más costoso y difícil de calcular. La forma analítica del potencial es:

$$V_{bh}(r_{ij}) = A_{ij} \exp(-B_{ij}r_{ij}) - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} \quad (\text{A.29})$$

y la fuerza que deriva de este potencial es:

$$\mathbf{F}(\mathbf{r}_{ij}) = \left[-A_{ij} B_{ij} \exp(-B_{ij}r_{ij}) - 6 \frac{C_{ij}}{r_{ij}^7} \right] \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (\text{A.30})$$

Potencial de Coulomb

La interacción de Coulomb entre dos partículas cargadas está dada por:

$$V_C(r_{ij}) = f \frac{q_i q_j}{\epsilon_r r_{ij}} \quad (\text{A.31})$$

donde $f = (4\pi\epsilon_0)^{-1} = 138,935485$. La fuerza derivada de este potencial es:

$$\mathbf{F}(\mathbf{r}_{ij}) = f \frac{q_i q_j}{\epsilon_r r_{ij}^2} \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (\text{A.32})$$

Potencial de Coulomb con campo de reacción

Las interacciones de Coulomb pueden modificarse para sistemas homogéneos, asumiendo un entorno dieléctrico constante más allá de un radio de corte r_c . El potencial para esta interacción sería:

$$V_{crf} = f \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \left(1 + \frac{\epsilon_{rf} - 1}{2\epsilon_{rf} + 1} \frac{r_{ij}^3}{r_c^3} \right) - f \frac{q_i q_j}{r_c} \frac{3\epsilon_{rf}}{2\epsilon_{rf} + 1} \quad (\text{A.33})$$

En la cual la expresión constante de la derecha anula el valor del potencial en el radio de corte r_c . Así se puede reescribir el potencial como:

$$V_{crf} = f q_i q_j \left(\frac{1}{r_{ij}} + k_{rf} r_{ij}^2 - c_{rf} \right) \quad (\text{A.34})$$

con:

$$k_{rf} = \frac{1}{r_c^3} \frac{\epsilon_{rf} - 1}{2\epsilon_{rf} + 1} \quad (\text{A.35})$$

$$c_{rf} = \frac{1}{r_c} + k_{rf} r_c^2 = \frac{1}{r_c} \frac{3\epsilon_{rf}}{2\epsilon_{rf} + 1} \quad (\text{A.36})$$

Para ϵ_{rf} muy grandes la k_{rf} tiende a $0,5 r_c^{-3}$ mientras que para $\epsilon_{rf} = 1$ la corrección desaparece. Esto hace posible el uso de la misma expresión con o sin campo de reacción.

La fuerza que deriva de esta función potencial viene dada por la siguiente expresión:

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_{ij}) = f q_i q_j \left(\frac{1}{r_{ij}^2} - 2 k_{rf} r_{ij} \right) \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (\text{A.37})$$

A.7.2. Interacciones entre átomos enlazados

Las interacciones entre átomos enlazados están basadas en una lista fija de átomos. Éstas no son exclusivamente interacciones entre pares de átomos sino que incluyen interacciones de longitud de enlace (entre dos cuerpos), de

ángulo de enlace (interacciones simultáneas entre tres cuerpos), de ángulo dihedro (interacciones simultáneas entre cuatro átomos) y un tipo especial de interacciones también entre grupos de cuatro átomos llamadas dihedro impropio que se utilizan para forzar a que los átomos permanezcan en un plano o prevenir transiciones a una configuración de quiralidad opuesta.

Descripción de enlaces covalentes

La longitud de enlace entre dos átomos enlazados covalentemente j e i está representada por un potencial armónico

$$V_b(r_{ji}) = \frac{1}{2}k_{ij}^b(r_{ij} - b_{ij})^2 \quad (\text{A.38})$$

con la fuerza

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_{ij}) = k_{ij}^b(r_{ij} - b_{ij})\frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (\text{A.39})$$

Existen alternativas para describir los enlaces covalentes entre átomos como los potenciales de Morse o potenciales cúbicos pero en este trabajo utilizaremos una parametrización basada en un potencial armónico para estos grados de libertad.

Descripción de ángulos entre grupos de tres átomos

La vibración del ángulo de enlace formado por tres átomos, dos de ellos enlazados covalentemente a un tercero, $i - j - k$ puede representarse también por un potencial armónico sobre el ángulo θ_{ijk}

$$V_a(\theta_{ijk}) = \frac{1}{2}k_{ijk}^\theta(\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2 \quad (\text{A.40})$$

Como la vibración del ángulo de enlace está representada por un potencial armónico, su forma es igual que para la longitud de enlace.

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_i &= -\frac{dV_a(\theta_{ijk})}{d\mathbf{r}_i} \\ \mathbf{F}_k &= -\frac{dV_a(\theta_{ijk})}{d\mathbf{r}_k} \quad \text{donde} \quad \cos\theta_{ijk} = \frac{\mathbf{r}_{ij}\mathbf{r}_{kj}}{r_{ij}r_{kj}} \\ \mathbf{F}_j &= -\mathbf{F}_i - \mathbf{F}_k \end{aligned} \quad (\text{A.41})$$

Dihedros impropios

Este tipo de interacciones entre grupos de cuatro átomos están diseñadas para mantenerlos dentro de un plano o para mantener la quiralidad de una molécula. Con este fin se utiliza también un potencial armónico. La variable utilizada en este caso es el ángulo entre los dos planos que contienen a los dos grupos de tres átomos consecutivos (enlazados) que se pueden formar con los cuatro átomos.

Dihedros propios o torsiones

Se presentan grupos lineales, como por ejemplo en cadenas hidrocarbonadas y se pueden describir de distintas maneras. En este trabajo se utilizó un potencial sinusoidal que, al igual que el caso de los dihedros impropios, utiliza como variable al ángulo entre los dos planos que contienen a los grupos de tres átomos consecutivos que se pueden formar con los cuatro átomos

Apéndice B

Programas de análisis

A continuación se presentan los códigos de los programas que se desarrollaron específicamente para el análisis de las simulaciones presentadas en este trabajo. Todos los programas se desarrollaron combinando comandos de linux con código de lenguaje awk.

B.1. Distribución de átomos y moléculas en la caja de simulación

Este programa divide la caja de simulación en secciones de 5Å, identifica y suma los diferentes tipos de átomos del sistema que se encuentran en dichas secciones. Como resultado se obtienen cuatro archivos que contienen el número de átomos de carbono, azufre, sodio y de moléculas de agua, respectivamente, dentro del volumen de cada sección.

```
#!/bin/csh -f
#
#####
set step=5 #ESTA ES LA ANCHURA DE CADA SECCION EN LA QUE DIVIDIMOS LA CAJA MEDIDA EN ANGSTROMS
#####

awk '{if ($1=="ATOM") print}' file.pdb > file.tmp #file.pdb ES EL ARCHIVO A ANALIZAR

set j=0 #ESTA ES LA ALTURA DE LA CAJA (EN ANGSTROMS) A LA CUAL INICIA EL CALCULO
while ( $j <= 4000 ) #ESTA ES LA ALTURA DE LA CAJA (EN ANGSTROMS) A LA CUAL FINALIZA EL CALCULO

echo $j
#####
#AQUI SE CALCULA EL NUMERO DE ATOMOS DE CARBONO EN FUNCION DE LA ALTURA DE LA CAJA
awk -v posy=$j -v salto=$step '{if (NR==1) i=0} {if (NF==11) posyr=10.0*$8} {if (NF==10)\
posyr=10.0*$7} {if ((posyr>=posy) && (posyr<(posy+salto))\
&& (index($3, "C")==1) ) i=i+1} END{print posy " " i}' file.tmp | cat > tmp

cat C.out tmp > initmp
mv initmp C.out
rm tmp
#####

#AQUI SE CALCULA EL NUMERO DE ATOMOS DE AZUFRE EN FUNCION DE LA ALTURA DE LA CAJA
awk -v posy=$j -v salto=$step '{if (NR==1) i=0} {if (NF==11) posyr=10.0*$8}\
{if (NF==10) posyr=10.0*$7} {if ((posyr>=posy) && (posyr<(posy+salto))\
&& (index($3, "S")==1) ) i=i+1} END{print posy " " i}' file.tmp | cat > tmp

cat S.out tmp > initmp
mv initmp S.out
rm tmp
#####

#####
```

```

#AQUI SE CALCULA EL NUMERO DE MOLECULAS DE AGUA EN FUNCION DE LA ALTURA DE LA CAJA
awk -v posy=$j -v salto=$step '{if (NR==1) i=0} {if (NF==11) posyr=10.0*$8}\
{if (NF==10) posyr=10.0*$7} {if ((posyr>=posy) && (posyr<(posy+salto))\
&& ($3=="OW") ) i=i+1} END{print posy " " i}' file.tmp | cat > tmp

cat OW.out tmp > initmp
mv initmp OW.out
rm tmp

#####

#####
#AQUI SE CALCULA EL NUMERO DE IONES DE SODIO EN FUNCION DE LA ALTURA DE LA CAJA
awk -v posy=$j -v salto=$step '{if (NR==1) i=0} {if (NF==11) posyr=10.0*$8}\
{if (NF==10) posyr=10.0*$7} {if ((posyr>=posy) && (posyr<(posy+salto))\
&& ($3=="NA") ) i=i+1} END{print posy " " i}' file.tmp | cat > tmp

cat Na.out tmp > initmp
mv initmp Na.out
rm tmp

#####

@ j= $j + $step

end

rm file.tmp

```

B.2. Orientación y ordenamiento de las moléculas de DSS

Este programa calcula el ángulo formado por un vector paralelo al eje longitudinal de cada molécula de DSS y otro vector perpendicular a la superficie de la interfase. También calcula la distancia entre el átomo de azufre

y el átomo de carbono más alejado al azufre para cada molécula de DSS. Este último cálculo representa una medida de la extensión de las moléculas de DSS en la caja de simulación.

```
#!/bin/csh -f
#

set j=73

while ( $j <= 108 )

echo $j

#####
#ESTA LINEA LEE LAS COORDENADAS X, Y, Z DEL ATOMO DE AZUFRE
awk -v nsds=$j '{if ((NF==10) && ($4=="SDS") && ($5==nsds) && ($3=="S")) {xS=$6; yS=$7; zS=$8}}\

#ESTA LINEA LEE LAS COORDENADAS X, Y, Z DEL ATOMO DE CARBONO NUMERO 12 DE LA MOLECULA DE DSS.
{if ((NF==10) && ($4=="SDS") && ($5==nsds) && ($3=="C12")) {xC12=$6; yC12=$7; zC12=$8}}\

#AQUI SE IMPRIMEN EN UN ARCHIVO LLAMADO coord.tmp
END{print xS " " yS " " zS " " xC12 " " yC12 " " zC12} ' file.pdb > coord.tmp

#####

#AQUI SE CALCULA LA DIFERENCIA DE LAS COORDENADAS DEL S Y C12 Y SE IMPRIMEN EN EL ARCHIVO
#difcoord.tmp
awk '{xS12=$7-$1; yS12=$8-$2; zS12=$9-$3;}\
{print xS12 " " yS12 " " zS12}' coord.tmp > difcoord.tmp

#####

rm coord.tmp

#ESTA LINEA CALCULA LA DISTANCIA ENTRE EL DSS Y C12
awk '{dS12=$4*$4+$5*$5+$6*$6} {dS12=sqrt(dS12)} {print dS12}' difcoord.tmp | cat > tmp1
```

```

*****
#EN ESTA LINEA SE DESPEJA DEL PRODUCTO PUNTO EL COSENO DEL ANGULO Y SE REALIZAN LAS OPERCIONES
awk '{dS5=$1*$1+$2*$2+$3*$3; dS12=$4*$4+$5*$5+$6*$6; d512=$7*$7+$8*$8+$9*$9}\
{dS5=sqrt(dS5); dS12=sqrt(dS12);d512=sqrt(d512)}\
{print $2 " " dS5 " " $5 " " dS12 " " $8 " " d512}' difcoord.tmp\
| awk '{cosS12=$3/$4; } {print cosS12}' | cat > tmp

*****
rm difcoord.tmp

cat tiltang.out tmp > tiltang.tmp
mv tiltang.tmp tiltang.out
rm tmp

cat tiltdist.out tmp1 > tiltdist.tmp
mv tiltdist.tmp tiltdist.out
rm tmp1

@ j= $j + 1

end

```

B.3. Distribución de masa en la caja de simulación

Este programa divide la caja de simulación en secciones de 5 Å paralelas al plano de la interfase. Posteriormente calcula la masa total de cada sección en unidades de masa atómica, en base a los parámetros del campo de fuerzas. Como resultado se obtiene un archivo que contiene la masa del sistema dentro del volumen de cada sección.

```
#!/bin/csh -f
#
#*****
set step=5 #ESTA ES LA ANCHURA DE CADA SECCION EN LA QUE DIVIDIMOS LA CAJA MEDIDA EN ANGSTROMS
#*****

awk '{if ($1=="ATOM") print}' file.pdb > file.tmp #file.pdb ES EL ARCHIVO QUE VAS A ANALIZAR

set j=0 #ESTA ES LA ALTURA DE LA CAJA (EN AMGSTROMS) A LA CUAL INICIA EL CALCULO
while ( $j <= 4000 ) #ESTA ES LA ALTURA DE LA CAJA (EN AMGSTROMS) A LA CUAL FINALIZA EL CALCULO

echo $j
#*****
#AQUI SE CALCULA LA MASA (en unidades de masa atómica) EN FUNCION DE LA ALTURA DE LA CAJA
awk -v posy=$j -v salto=$step '{if (NR==1) m=0.0} \
{if (NF==11) posyr=10.0*$8} {if (NF==10) posyr=10.0*$7} \
{if ((posyr>=posy) && (posyr<(posy+salto))) { \
{if ($3 == "C1A") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C5A") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C4A") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C2A") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C3A") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C6A") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C1B") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C5B") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C4B") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C2B") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C3B") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C6B") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C1C") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C5C") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C4C") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C2C") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C3C") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C6C") m=m+14.0270} \

```

```

{if ($3 == "C1D") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C5D") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C4D") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C2D") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C3D") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C6D") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C1E") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C5E") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C4E") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C2E") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C3E") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C6E") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C1F") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C5F") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C4F") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C2F") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C3F") m=m+13.0190} \
{if ($3 == "C6F") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C1") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C2") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C3") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C4") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C5") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C6") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C7") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C8") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C9") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C10") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C11") m=m+14.0270} \
{if ($3 == "C12") m=m+15.0350} \
{if (index($3, "S")==1) m=m+32.06} \
{if (index($3, "H")==1) m=m+1.008} \
{if (index($3, "0")==1) m=m+15.9994} \
{if ($3 == "NA") m=m+23} } } END{print posy " " m}' file.tmp | cat > tmp

cat masa.out tmp > initmp
mv initmp masa.out
rm tmp

```

```
*****
```

```
@ j= $j + $step
```

```
end
```

```
rm file.tmp
```

Apéndice C

Esquema del sistema simulado

Para un entendimiento más claro de los cálculos realizados con los programas de análisis que se presentan en el apéndice anterior, en la siguiente figura, se muestra una vista esquemática de las partes que componen el sistema simulado en su configuración inicial. A continuación se explican las partes que componen el sistema.

1. Altura de la caja de simulación.
2. Monocapa de complejos α -CD₂-DSS₁.
3. Disolvente utilizado (H₂O).
4. Corte de la caja (sección) mencionado en los análisis realizados en el capítulo 4 secciones 4.2 y 4.5.
5. Punto de inicio de los cálculos realizados para los análisis capítulo 4 secciones 4.2 y 4.5.
6. En este punto se detienen los cálculos mencionados en el punto anterior

7. Parte vacía de la caja.

