

“SIMULACIÓN MOLECULAR DEL EFECTO IÓNICO EN POLÍMEROS DE QUITOSANO”.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE FÍSICA

**“SIMULACIÓN MOLECULAR DEL EFECTO IÓNICO EN
POLÍMEROS DE QUITOSANO”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

FÍSICO

Presenta:

MARTIN GIOVANNY GUTIÉRREZ GONZÁLEZ

Bajo la Dirección de:

Dr. Roberto López Rendón
Dr. Ketzasmin Armando Terrón Mejía

Toluca de Lerdo, Edo. De México

Octubre del 2018

A mi madre. Leandra

A mis hermanos. Alondra y Joshua

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por todo su apoyo.

A mis asesores Dr. Roberto López Rendón y Dr. Armando Ketzasmin Terrón Mejía por el apoyo brindado durante la realización del presente trabajo.

Al laboratorio de Supercómputo de la Facultad de Ciencias de la UAEM, por facilitar el equipo necesario para realizar este trabajo.

A mis revisores Dr. Daniel Osorio González y Dr. Miguel Mayorga Rojas, por su disposición y valiosas contribuciones.

A mis amigos dentro y fuera de la facultad por su paciencia, comprensión y apoyo.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
OBJETIVOS.....	6
HIPÓTESIS.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
ANTECEDENTES.....	12
2. METODOLOGÍA DE SIMULACIÓN.....	13
2.1. DINÁMICA MOLECULAR.....	14
2.2 ENSAMBLES.....	15
2.2.1 Ergodicidad.....	16
2.3 ALGORITMOS DE INTEGRACIÓN.....	16
2.3.1 Algoritmo Velocity-Verlet.....	17
2.4 CONFIGURACIÓN INICIAL.....	19
2.5 CONDICIONES PERIÓDICAS DE FRONTERA.....	19
2.6 CONVENCION DE MÍNIMA IMAGEN.....	20
2.7 MODELO DE POTENCIAL.....	21
2.8 CAMPO DE FUERZA CHARMM.....	21
2.8.1 Potenciales intramoleculares.....	22
2.8.2 Potenciales intermoleculares.....	24
2.9 TERMOSTATOS.....	26
2.10 ETAPAS DE DINÁMICA MOLECULAR.....	29
3. PROPIEDADES TERMODINÁMICAS Y ESTRUCTURALES.....	31
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	33
5. CONCLUSIONES.....	48
APÉNDICE A.....	49
DETALLES DE LA SIMULACIÓN.....	49
REFERENCIAS.....	51

Resumen.

La biofísica computacional se ha convertido en una de las ramas más dinámicas de la biología contemporánea, ocupándose principalmente del estudio de los procesos celulares a nivel molecular, siendo su unidad fundamental de investigación las macromoléculas. Sin embargo, el estudio del movimiento y comportamiento estructural de una macromolécula muestra una notable dificultad.

Una de las alternativas más prometedoras para el estudio de sistemas biológicos es sin duda la simulación molecular, tal como Dinámica Molecular (DM). La DM se ha convertido en una de las herramientas numéricas más poderosas para estudiar propiedades termodinámicas de macromoléculas como son las proteínas, polisacáridos y otras biomoléculas.

Este trabajo está enfocado en simular quitosano, biopolímero encontrado principalmente en el exoesqueleto de crustáceos e insectos. El quitosano es utilizado principalmente en el campo médico, alimenticio y cosmético gracias a propiedades como biocompatibilidad, antifúngico, no tóxico, entre otras.

En este trabajo, se estudió el quitosano en un ambiente salino mediante simulaciones moleculares para conocer la interacción del quitosano con distintas concentraciones de sal (NaCl), enfocándonos en el cambio estructural que sufre la cadena polimérica al variar el grado de protonación y concentración salina. Se analizaron los diferentes comportamientos que éstas presentan y como dichos comportamientos pueden afectar el autoensamblaje molecular, una de las propiedades utilizadas más importantes del quitosano.

Objetivos

General

Analizar estructuralmente las cadenas poliméricas de quitosano, de acuerdo a su comportamiento en un ambiente salino y porcentaje de protonación, usando modelos de campos de fuerza, tal como CHARMM, en ambiente acuoso.

Específicos y metas

1. Estudiar el rol de las interacciones intramoleculares en la flexibilidad de polímeros de quitosano compuestos por unidades de glucosamina neutras.
2. Estudiar el rol de las interacciones intramoleculares en la flexibilidad de polímeros de quitosano compuestos por unidades de glucosamina protonadas.
3. Comparar la formación de puentes de hidrogeno, tanto intra como intermoleculares, funciones de distribución radial, radio de giro, desplazamiento cuadrático medio, etc. en las cadenas compuestas por unidades de glucosamina neutras y unidades de glucosamina protonadas.

Hipótesis.

Los polímeros de quitosano con un grado mayor de protonación en interacción con un ambiente salino tendrán una mayor cantidad de puentes de hidrogeno intermoleculares, esto es, la estructura será rígida, mientras que las cadenas con menor grado de protonación podrían tener menor cantidad de puentes de hidrogeno, haciendo su estructura más flexible. La cuantificación de este tipo de propiedades podrán ser claves en el proceso de encapsulamiento de quitosano.

Capítulo 1

Introducción.

Los biopolímeros constituyen una rama de la ciencia muy amplia, pueden referirse a sustancias químicas generadas por organismos vivientes como celulosa, almidón, quitina, proteínas, péptidos e incluso DNA y RNA, los cuales son utilizados en distintas ramas de la medicina, agricultura e industria alimenticia en mayor manera.

Polímeros con base biológica son materiales que se producen a partir de recursos renovables. Los términos polímero de base biológica y polímero biodegradable se utilizan ampliamente en la literatura, aunque, existe una diferencia clave entre los dos. Los polímeros biodegradables se definen como materiales cuyas propiedades físicas y químicas sufren deterioro y se degradan completamente cuando se exponen a microorganismos, dióxido de carbono, agua, etc., mientras que los polímeros de base biológica pueden ser o no biodegradables.

Mundialmente el interés sobre los polímeros de base biológica ha crecido debido al deseo y la necesidad de encontrar combustibles basados en polímeros no fósiles al ofrecer importantes contribuciones para reducir la dependencia en combustibles fósiles y el relativo impacto ambiental a través de la reducción de emisiones de dióxido de carbono.

En las últimas 3 décadas, polisacáridos hidrófilos han ganado gran interés científico en relación a sistemas de administración de medicamentos. Esto debido en parte al hecho de las propiedades que estos poseen, además, la estructura de estos puede ser modificada con el fin de sintetizar derivados con características específicas deseadas para ciertas funciones.

La quitina es un elemento estructural encontrado en el exoesqueleto de insectos, crustáceos y paredes celulares de hongos, segundo polisacárido natural más abundante después de la celulosa [1].

El quitosano es el derivado desacetilado de la quitina, químicamente definido como un copolímero de β -(1-4) 2-amino-deoxy- β -D-glucopiranosas (glucosamina) con grupos N-acetil distribuidos aleatoriamente [2]; principalmente conocido por tener excelentes propiedades tales como biodegradabilidad, biocompatibilidad, adsorción y no tóxico, aplicables a una amplia gama de sectores industriales y usos médicos.

Estructuralmente el quitosano es una cadena polimérica compuesta por monómeros de glucosamina y N-acetil-glucosamina, con una cantidad menor de grupos acetil. La estructura molecular de la glucosamina se muestra en la Figura 1.

“SIMULACIÓN MOLECULAR DEL EFECTO IÓNICO EN POLÍMEROS DE QUITOSANO”.

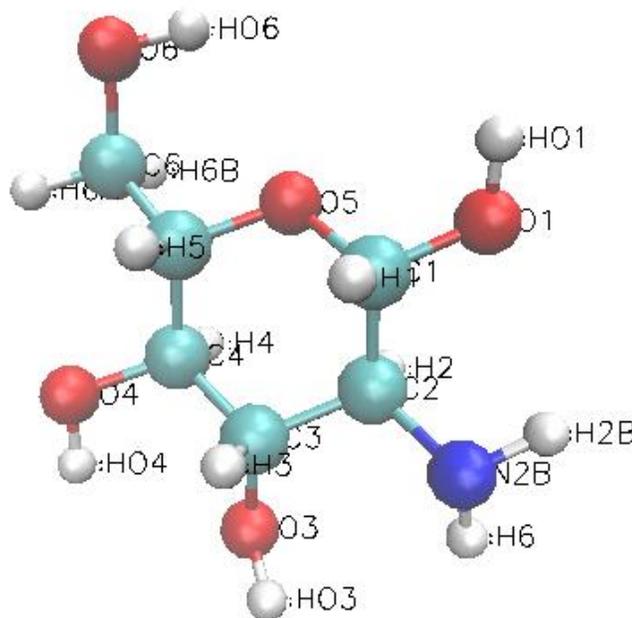


Figura 1. Estructura molecular de la Glucosamina utilizada en la simulación. A cada átomo se le asigna una etiqueta, la cual se usará para identificar el tipo de átomo en el capítulo de resultados y discusión, los átomos de color gris corresponden a hidrógenos (H), rojo a oxígenos (O), verde a carbonos (C) y azul a nitrógenos (N).

Al igual que la celulosa, el quitosano puede someterse a distintas reacciones como esterificación, entrecruzamiento, entre otras [3]. Los parámetros principales que afectan sus características son peso molecular y grado de desacetilación (representa las unidades desacetiladas). A diferencia de otros polisacáridos naturales, el quitosano es altamente básico, debido a esta propiedad única podemos encontrar propiedades funcionales tales como la formación de polioxialquilo, capacidad para formar películas, quelar iones de metal y características estructurales ópticas.

No existe un procedimiento estándar para la obtención de manera natural del quitosano, el tratamiento será distinto debido a la diversidad de fuentes y la diferencia de estructuras. Convencionalmente, el protocolo está dividido en desmineralización, desproteización y decoloración, llevados a cabo a través de tratamientos químicos y biológicos. El proceso de obtención del quitosano puede ser realizado a través de una desacetilación química o enzimática, la desacetilación química es usada comúnmente debido a problemas económicos y viabilidad para la producción en masa [4].

Las aplicaciones del quitosano dependen de características como: aspecto del polímero, turbidez de la solución del polímero, grado de desacetilación y peso molecular. El grado de desacetilación puede ser determinado mediante distintas técnicas como, espectroscopia infrarroja, valoración potenciométrica y métodos más avanzados como $^1\text{H NMR}$, por mencionar algunas.

“SIMULACIÓN MOLECULAR DEL EFECTO IÓNICO EN POLÍMEROS DE QUITOSANO”.

El producto obtenido al llevar a cabo la desacetilación es soluble en soluciones ácidas cuando el grado de desacetilación está por encima de 0.5, pero no en un pH alcalino o fisiológico. Las propiedades físicas en solución acuosa dependen del grado de desacetilación y la distribución del grupo acetyl a lo largo de la cadena polimérica, la presencia de grupos aminos libres en la cadena de quitosano permite modificaciones [5].

La abundancia de los grupos hidroxilo y amino altamente reactivo en el quitosano, además del grupo acetamido en la quitina y su tendencia a formar puentes de hidrogeno intra e intermoleculares resultan en la formación de agregados lineales con un amplio grado de cristalinidad.

Métodos de obtención de quitina.

Debido a que la quitina se encuentra covalentemente asociada a diferentes compuestos es necesaria la aplicación de métodos para remover el material químico.

Métodos químicos.

El método usado a nivel industrial para la obtención de quitina consiste en un proceso de hidrólisis de la proteína y remoción del material inorgánico. Generalmente los métodos químicos emplean grandes cantidades de agua y energía, además, dificultan la recuperación de otros productos de alto valor comercial como proteínas y pigmentos.

Métodos biológicos.

Los métodos biológicos al utilizar extractos enzimáticos, o bien aislados de enzimas, y fermentación microbiana proveen una alternativa a los métodos químicos.

Ensilados

Tratamiento de la biomasa por medio de la adición de ácidos orgánicos (ácido cítrico, fórmico, acético, láctico, etc.), utilizados para conservar el material inhibiendo el crecimiento de organismos no deseados. Empleado especialmente durante el tratamiento de desechos de cabeza de camarón ya que permite la remoción de proteínas y pigmentos de alto valor comercial.

Ensilado fermentado: la fermentación de los desechos de camarón usando bacterias resulta en una fracción sólida que contiene la quitina cruda y en la producción de un líquido en proteínas, minerales y pigmentos naturales de camarón.

Ensilado ácido: añadir ácidos, ya sean orgánicos o inorgánicos, a la materia prima con la finalidad de disminuir el valor del pH lo suficiente para prevenir el deterioro del material por

acción microbiana. Las estructuras tisulares son degradadas por los ácidos, dando un producto líquido rico en proteínas y otros compuestos solubles [6].

Métodos de obtención de quitosano.

Una vez que la quitina ha sido obtenida se hidrolizan los grupos acetamido de la quitina hasta tener grupos amino, que es el grupo funcional característico del quitosano.

Método químico.

Se suelen emplear soluciones alcalinas concentradas y tratamiento térmico a altas temperaturas, condiciones necesarias debido a la baja reactividad de la quitina.

Puede realizarse de dos formas: homogénea, llevada a cabo con un tratamiento de hinchamiento en una disolución completa; y heterogénea, efectuada a alta temperatura por un corto periodo de tiempo sobre la quitina sólida en medio alcalino.

Método biológico.

Se realiza mediante el uso de enzimas. La efectividad de las enzimas disminuye radicalmente cuando se usa quitina amorfa como sustrato. Por otro lado, si es utilizado quitosano parcialmente desacetilado soluble en agua, la efectividad llega hasta un 97%, esto indica la necesidad de un pretratamiento de la quitina que favorezca la accesibilidad de la enzima a los grupos acetamido de la molécula [7].

Aplicaciones del quitosano.

El quitosano y sus derivados son reconocidos como biomateriales versátiles debido a su diversa bioactividad, biocompatibilidad, biodegradabilidad y no toxicidad, además de propiedades físicas como porosidad, conductividad y de tensión. En la Figura 2 se muestran las posibles aplicaciones haciendo uso de distintas presentaciones como polvo, solución, gel, películas o membranas.

Al ser un material altamente absorbente es utilizado como quelante de metales pesados en el agua, esto ocurre a través de interacciones electrostáticas como grupos reactivos de quitosano (hidroxilo, acetamido y grupos amino primarios). Estos grupos funcionales son responsables de propiedades como alta hidrofiliidad, reactividad y flexibilidad estructural que hacen soluble el quitosano en solución ácida [8].

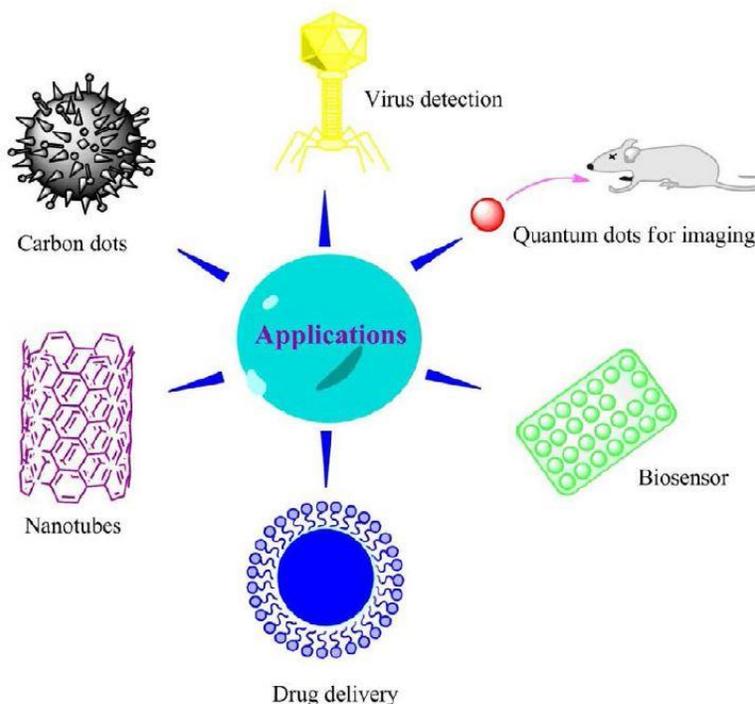


Figura 2. Aplicaciones del quitosano [2].

Este oligosacárido tiene una amplia gama de aplicaciones biomédicas, en la formulación de vendajes, materiales de curación, microencapsulación de fármacos y en la formación de tejidos como cartílago, huesos, piel, tendones y ligamentos, esto debido al fácil procesamiento en geles, membranas, nanofibras, andamios y formas de esponjas. Además, tiene una estructura helicoidal hidrófila flexible con grupos aminos reactivos, lo que ofrece una gran cantidad de posibles interacciones inter e intramoleculares [9].

En el transporte de fármacos, el autoensamblaje de quitosano es clave durante el proceso ya que se presenta como un método suave y limpio, en el cual la formación de polielectrolitos se ve favorecida por las interacciones electrostáticas de las especies involucradas.

Posee la capacidad de formar cubiertas o películas cuando se deja evaporar la solución del polímero sobre una superficie. Esto permite utilizarlo como protector de alimentos y una posible aplicación como empaque biodegradable y comestible, además, su actividad antimicrobiana posibilita la conservación de los alimentos empacados o tratados con el biopolímero [10].

En su mayoría las propiedades mecánicas de las películas de quitosano son comparables con las de varios polímeros comerciales de mediana fuerza, como los celulósicos. Las propiedades mecánicas y permeables pueden ser controladas eligiendo el peso molecular y el sistema de solvente más adecuado. Dependiendo del tipo de compuesto en el que se mezclen, las películas de quitosano pueden ser comestibles o no [11].

Antecedentes.

Una amplia gama de propiedades fisicoquímicas del quitosano han sido estudiadas experimentalmente. Importantes reviews se han publicado en la literatura, documentando las propiedades más importantes del quitosano. Sin embargo, el rol que juegan las interacciones moleculares, origen de las interacciones, aún es desconocido. Las técnicas de simulación molecular, como la dinámica molecular atomística, proveen un amplio panorama de estudio sobre interacciones moleculares. Es una herramienta importante para entender los fundamentos físicos en la estructura y funcionamiento de macromoléculas biológicas. No sólo provee descripciones dinámicas de las moléculas a escala atómica, sino también información valiosa para la interpretación experimental. Con el mejoramiento de algoritmos de modelación, mejores campos de fuerzas, computadoras de mayor potencia y avances experimentales, la simulación y el modelado han ampliado tanto su calidad como alcance. Problemas que se creían insuperables hace algunos años ahora son posibles. De acuerdo a una revisión preliminar, los estudios de quitosano usando estas metodologías son muy escasos. Por ejemplo, Razmimanesh y colaboradores publicaron un estudio de dinámica molecular del quitosano [12], en el cual se observó que, en ausencia de moléculas de agua, las moléculas de gemcitabina, tienden a ubicarse cerca de las cadenas de quitosano. En el caso de haber presencia de agua, las moléculas de la misma toman una posición cercana a la cadena y las moléculas de gemcitabina se movilizaron lejos de ésta. Posteriormente, Carlos H. Borca y colaboradores realizaron un estudio entre cadenas de quitosano de distintos tamaños en interacción con glutaraldehído [13], con el fin de caracterizar y resaltar las diferencias obtenidas durante la simulación. Poco después, Morrow y diversos investigadores estudiaron las propiedades de solvatación del quitosano, incluyendo una cierta polarización electrostática [14]. Por mencionar un trabajo más reciente, Suha M. Dadou y diversos investigadores realizaron un trabajo de simulación de quitosano con distinto porcentaje de protonación [15], obteniendo que la contribución dominante de las fuerzas electrostáticas en la formación de complejos entre quitosano y Xanthan gum (goma de xantano) se dio cuando el quitosano estaba al menos 50% protonado, esto debido a la flexibilidad estructural ganada a través del estado de protonación. Son estos algunos trabajos relacionados con el quitosano y la biomedicina.

Como se mencionó anteriormente, en este trabajo se usan los métodos de simulación molecular para estudiar las interacciones de quitosano en un medio salino, por lo tanto, a continuación, describiremos las generalidades de la metodología usada en este trabajo.

Capítulo 2

Metodología de Simulación.

La simulación computacional representa un método alternativo a la investigación científica, tiene como objetivo el uso extensivo e intensivo de herramientas de cómputo para resolver numéricamente las ecuaciones de movimiento que son representativas de un fenómeno natural.

Para estudiar un sistema físico por métodos teóricos o vía simulación, es necesario aproximar dicho sistema a un modelo, esto es, una representación matemática que permite la descripción a nivel microscópico de un determinado sistema macroscópico. El análisis de un modelo implica obtener resultados “experimentales” que se extraen de cálculos de simulación aplicados a dicho modelo; por otra parte, existe una gran variedad de predicciones teóricas a distintas escalas, las cuales pretenden reproducir el sistema de estudio.

La ventaja de este tipo de metodología radica en el hecho de que no sólo se puede emplear para reproducir experimentos de laboratorio, sino también que nos brinda la posibilidad de representar aquellas condiciones experimentales que difícilmente pueden desarrollarse en el laboratorio. Al mismo tiempo nos permite variar libremente las condiciones bajo las cuales se realiza la simulación brindando la posibilidad de determinar los límites en los que es válido nuestro modelo. De manera general, podemos decir que la simulación de un sistema físico consiste en considerar que está sometido a determinadas condiciones de temperatura, presión, densidad, etc., y que además está compuesto por un número determinado de partículas N , las cuales se encuentran contenidas en un volumen V cualquiera, donde la dinámica de éstas se encuentra dictada por las ecuaciones de movimiento. Este método es conocido como el método de dinámica molecular.

2.1. Dinámica Molecular

Existe una gran variedad de técnicas de simulación, siendo el método de Dinámica Molecular (MD) y Monte Carlo (MC) los más ampliamente usados debido al éxito para poder predecir una extensa variedad de sistemas termodinámicos.

El estudio de nuestro sistema se llevó a cabo usando el método de Dinámica Molecular, metodología utilizada para resolver problemas dentro de la Mecánica Clásica.

La Dinámica Molecular es un método de simulación de carácter determinístico, el cual consiste en resolver numéricamente las ecuaciones de movimiento para cada una de las N partículas que conforman dicho sistema, haciendo uso de la segunda ley de Newton

$$\mathbf{F}_i = m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \quad (2.1)$$

donde m_i , \mathbf{r}_i y \mathbf{F}_i representan la masa, posición y la fuerza respectivamente, fuerza que actúa sobre la partícula i debida a las $N-1$ partículas restantes. De esta forma se obtiene una descripción de cómo las posiciones, velocidades y orientación de las partículas cambian con el tiempo. Si tenemos en cuenta que nuestro sistema se encuentra totalmente aislado podemos considerar que las fuerzas entre moléculas son conservativas y, de esta manera, relacionar la fuerza que actúa sobre la partícula i debido a un potencial de interacción por pares $U(\mathbf{r}_{ij})$

$$\mathbf{F}_i = \sum_{i \neq j}^N \mathbf{F}_{ij} \quad (2.2)$$

donde \mathbf{F}_{ij} es la fuerza intermolecular entre las moléculas i y j , expresada como la suma de todas las fuerzas que actúan entre los átomos de dos moléculas.

$$\mathbf{F}_{ij} = \sum_{a=1}^{N_i} \sum_{b=1}^{N_j} (\mathbf{f}_{iajb}) = \sum_{a=1}^{N_i} \sum_{b=1}^{N_j} -\frac{\mathbf{r}_{iajb}}{r_{iajb}} \frac{dU(r_{iajb})}{dr_{iajb}} \quad (2.3)$$

con \mathbf{r}_{iajb} siendo la distancia relativa entre los átomos \mathbf{a} y \mathbf{b} de las moléculas i y j como se observa en la Figura 3. El fundamento de una simulación con DM depende de un modelo adecuado del sistema en términos de potenciales clásicos como la ecuación anterior.

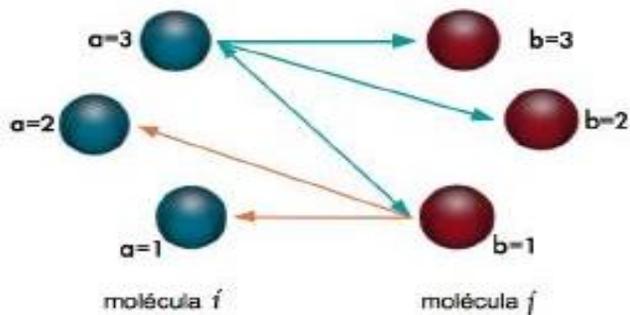


Figura 3. Interacciones del modelo átomo – átomo entre moléculas distintas donde el átomo $a=1$ de la molécula i interactúa con los átomos de la molécula j y sucesivamente con los demás átomos [16].

Es necesario resaltar que el potencial $U(\mathbf{r}_{ij})$, elegido para representar las interacciones del sistema como puede observarse en la Figura 3, no es más que un modelo que representa de forma adecuada o simplificada las interacciones reales del sistema de estudio, por lo cual la calidad de los resultados obtenidos a partir de algún potencial dependerá de los detalles de la interacción real que éste contenga. Sin embargo, el tener en cuenta un mayor o menor grado de fidelidad de interacciones reales afectará la complejidad analítica del potencial $U(\mathbf{r}_{ij})$, lo cual a su vez se verá reflejado en el aumento o reducción del tiempo de cómputo empleado respectivamente.

2.2 Ensamblés

Para iniciar una simulación, son necesarios datos iniciales como la geometría del sistema, el potencial de interacción y algunas constantes que definen el ensamble, ya sea microcanónico, canónico o isotérmico-isobárico. Se conoce como ensamble a la colección de microestados sujetos a una restricción extensiva, donde un microestado es la especificación detallada de todas las posiciones y momentos de los átomos.

Después de llevar a cabo la dinámica molecular, los resultados obtenidos son cantidades macroscópicas tales como las propiedades termodinámicas y de transporte, y a su vez cantidades microscópicas como la estructura del sistema junto con la dinámica de este.

Tabla 1. Ensamblés usados en Dinámica Molecular.

Ensamble	Grados de libertad	Condición
Microcanónico	N, V, E	Energía Constante
Canónico	N, V, T	Temperatura Constante
Isobárico-Isoentálpico	N, P, H	Entalpia Constante
Isobárico-Isotérmico	N, T, P	Temperatura y Presión Constantes

En el presente trabajo el ensamble usado fue el Canónico (N, V, T), en donde el número de partículas, el volumen y la temperatura quedan fijos.

2.2.1 Ergodicidad.

Para un sistema que comprende N partículas, con el tiempo cada partícula tomará muestras de los mismos estados que vería si tomara múltiples estados en un momento determinado, esto es, si se sigue una partícula durante un periodo de tiempo suficientemente largo debería terminar con el mismo resultado como si hubiera examinado los datos de un grupo de partículas en un sólo punto; esto es, el promedio de tiempo es igual al promedio del conjunto.

En una simulación generalmente no se pueden determinar todos los estados posibles en un sólo punto de tiempo, pero se puede seguir una sola partícula durante un largo periodo de tiempo. Para un sistema ergódico, esto resultaría en el mismo resultado general; por lo tanto, si una simulación es ergódica y lo suficientemente larga para determinar que el sistema visite todos los estados energéticos, entonces se puede derivar información significativa de la simulación.

2.3 Algoritmos de Integración.

Para poder integrar las ecuaciones de movimiento se usan algoritmos desarrollados a partir de métodos de diferencias finitas. Se trata de un problema de condiciones iniciales, es decir, dadas las posiciones y velocidades a un tiempo t , hemos de obtenerlas a un tiempo $t + dt$. La base del método de diferencias finitas consiste en sustituir el intervalo de tiempo infinitesimal dt por un intervalo finito Δt durante el cual, se supone, las fuerzas actúan sobre las partículas constantes. De este modo, las ecuaciones de movimiento se resuelven paso a paso, integrándolas en cada intervalo Δt .

El método de diferencias finitas es tal vez el método más usado para integrar numéricamente las ecuaciones de movimiento de Newton.

Por ejemplo, tengamos en cuenta la expansión en serie de Taylor para la componente x del vector de posición r .

$$x(t + \Delta t) = x(t) + \frac{dx(t)}{dt} \Delta t + \frac{1}{2} \frac{d^2x(t)}{dt^2} \Delta t^2 + \dots + \frac{1}{n!} \frac{d^n x(t)}{dt^n} \Delta t^n \quad (2.4)$$

Un método de integración donde la serie de Taylor incluye hasta el término correspondiente a la n -ésima derivada se dice que es un método de orden n . Teniendo en cuenta que las derivadas de orden mayor de dos carecen de un significado físico, podemos truncar esta serie hasta el segundo orden ($n=2$), entonces:

$$x(t + \Delta t) = x(t) + \frac{dx(t)}{dt} \Delta t + \frac{1}{2} \frac{d^2x(t)}{dt^2} \Delta t^2 + O(\Delta t^3) \quad (2.5)$$

Los algoritmos de integración permiten obtener una solución aproximada al valor exacto de las ecuaciones de movimiento del sistema, se pueden distinguir dos tipos de errores, el primero asociado a la truncación, mientras que el segundo se deberá al redondeo asociado con las operaciones computacionales que se realizan durante cada paso de integración. Consideremos que un sistema alcanza el equilibrio en un tiempo $t_E = h(\Delta t)\Delta t$, siendo $h\Delta t$ el número de pasos de integración necesarios para que se alcance el equilibrio, teniendo en cuenta las siguientes circunstancias:

1. Al tomar un valor cada vez mayor para el paso de integración, los errores por truncación serán mucho mayores, mientras que los errores por redondeo disminuirán debido a que los pasos de integración $h\Delta t$ necesarios para que el sistema alcance el equilibrio serán cada vez menores conforme Δt se incrementa, ocasionando a su vez que el tiempo de cómputo empleado para que el sistema alcance el estado deseado disminuya.
2. Si consideramos valores pequeños para Δt , el error por truncación disminuirá, sin embargo, el error por redondeo aumentará debido a que será necesario un número mayor de pasos de integración para que el sistema pueda alcanzar el estado de equilibrio, hecho que se reflejará en un mayor tiempo de cómputo.

por éstas razones se concluye que la elección del paso de integración debe de ser un compromiso entre el grado de precisión requerido y el costo computacional dispuesto a pagar.

2.3.1 Algoritmo Velocity-Verlet.

Al hablar de dinámica molecular, uno de los algoritmos más empleados para integrar ecuaciones de movimiento es Velocity-Verlet, ya que nos permite evaluar en el mismo instante las posiciones y velocidades de todas las partículas, respetando las simetrías fundamentales de las ecuaciones de Newton. Consiste en resolver expansiones de segundo y tercer orden para las posiciones $r(t)$ en un lapso temporal anterior y posterior al inicial, partiendo de la siguiente ecuación basada en la serie de Taylor.

$$\mathbf{r}_i(\Delta t) \approx \mathbf{r}_i(\mathbf{0}) + \mathbf{v}_i(\mathbf{0})\Delta t + \frac{\mathbf{F}_i(\mathbf{0})}{2m_i}\Delta t^2 + \mathbf{O}(\Delta t^3) \quad (2.6)$$

Para lograr que una expresión sea consistente se considera una aproximación para las velocidades a segundo orden en Δt , obtenida usando la ecuación para las posiciones de la siguiente manera.

$$\mathbf{r}_i(\Delta t) = \mathbf{r}_i(\mathbf{0}) + \mathbf{v}_i(\mathbf{0})\Delta t + \frac{\mathbf{F}_i(\mathbf{0})}{2m_i}\Delta t^2 \quad (2.7)$$

Considerando partir de Δt y aplicando la regla de ir hacia atrás en el tiempo ($-\Delta t$) de modo que terminemos un paso atrás de la posición inicial $\mathbf{r}_i(\mathbf{0})$, esta regla nos proporciona el estado del sistema en un tiempo anterior al estado inicial del que se parte.

$$\mathbf{r}_i(\mathbf{0}) = \mathbf{r}_i(\Delta t) - \mathbf{v}_i(\Delta t)\Delta t + \frac{\mathbf{F}_i(\Delta t)}{2m_i}\Delta t^2 \quad (2.8)$$

Al usar la regla anterior tanto las velocidades como las fuerzas están a un tiempo (Δt). Resolviendo para $\mathbf{v}_i(\Delta t)$ se obtiene.

$$\mathbf{v}_i(\Delta t) = \frac{\mathbf{r}_i(\Delta t) - \mathbf{r}_i(\mathbf{0})}{\Delta t} + \frac{\mathbf{F}_i(\Delta t)}{2m_i}\Delta t^2 \quad (2.9)$$

Aplicando el mismo criterio para $\mathbf{r}_i(\Delta t)$.

$$\mathbf{r}_i(\Delta t) - \mathbf{r}_i(\mathbf{0}) = \mathbf{v}_i(\mathbf{0})\Delta t + \frac{\mathbf{F}_i(\mathbf{0})}{2m_i}\Delta t^2 \quad (2.10)$$

De esta manera, tanto las velocidades como las fuerzas se encuentran en tiempo (0). Posteriormente, sustituyendo la expresión (2.10) en la ecuación (2.7) encontramos

$$\mathbf{v}_i(\Delta t) = \mathbf{v}_i(\mathbf{0}) + \frac{\Delta t}{2m_i} [\mathbf{F}_i(\mathbf{0}) + \mathbf{F}_i(\Delta t)] \quad (2.11)$$

Ecuación necesaria para las velocidades que ahora están truncadas a segundo orden en (Δt) y, a su vez, son consistentes con las posiciones. De este modo es como se evalúan tanto las posiciones como las velocidades simultáneamente.

2.4 Configuración Inicial.

En una simulación, el primer paso es asignar al sistema de estudio una configuración inicial, la cual consiste en asignar a cada una de las N partículas del sistema una posición y velocidad inicial. Esta configuración debe de asignarse de tal forma que el sistema se encuentre lo más cerca posible del estado de equilibrio, ya que en caso contrario sería necesario emplear un mayor tiempo de cómputo para que el sistema pudiera alcanzar el estado deseado.

La forma en que se asignan las posiciones iniciales a cada una de las partículas que conforman el sistema está determinado por la fase o estado que se pretende simular. Una vez asignadas las posiciones de todos los átomos, se especifican también sus velocidades iniciales. Comúnmente se eligen las velocidades de forma aleatoria dentro de un cierto intervalo, distribuidas de manera uniforme o gaussiana, lo cual no influye en la velocidad a la que el sistema se aproxima al equilibrio.

2.5 Condiciones Periódicas de Frontera.

Dentro de los aspectos fundamentales para llevar a cabo una simulación de Dinámica Molecular (DM), se considera un número de partículas finito debido a las limitaciones computacionales. El tiempo de ejecución de los programas de DM crece rápidamente con el número de átomos del sistema debido, fundamentalmente, a la evaluación de las fuerzas entre los átomos.

Las Condiciones Periódicas de Frontera (CPF) consisten en simular un número pequeño de partículas colocadas en una celda de simulación principal y construir imágenes de esta misma celda, Figura 4. De esta forma, se genera un sistema periódico infinito, donde la posición de cada átomo que forma parte del sistema queda especificada por 6 variables: 3 coordenadas (x, y, z) y 3 momentos (px, py, pz), entonces, si un átomo de la celda principal la abandona por una de sus caras, su imagen de la cara opuesta entra en la celda primaria. Con esto ya no existen superficies limitantes del sistema.

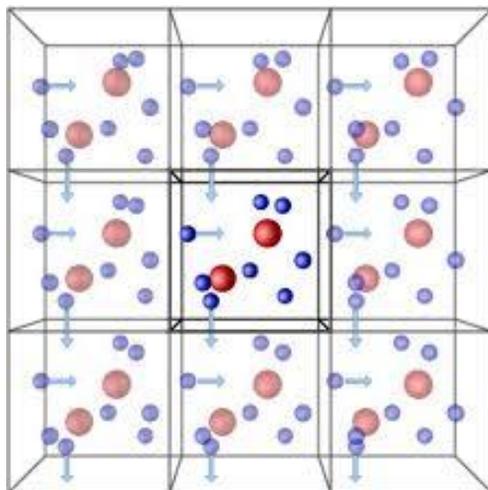


Figura 4. Condiciones periódicas de frontera en un sistema tridimensional

La implementación de las condiciones periódicas de frontera requiere la evaluación de las fuerzas que se ejercen sobre cada molécula debido a las demás moléculas en el sistema. En principio se han de incluir también las interacciones con las moléculas de las celdas imagen. Si las fuerzas que operan son de corto alcance (Van der Waals), se puede considerar que la partícula en cuestión se encuentra en el centro de la celda cúbica, con las mismas dimensiones que la celda original, y sólo interactúa con las partículas que están dentro de esta celda, esto es, con las imágenes más próximas dentro de la distancia identificada como radio de corte. Procedimiento conocido como “Criterio de Mínima Imagen” [17], surge como una consecuencia directa al uso de condiciones periódicas de frontera.

2.6 Convención de mínima imagen.

Para el caso de DM, el uso de CPF indica que el cálculo de las interacciones entre las partículas deberá entenderse hasta las partículas de las celdas imagen, las cuales, como se mencionó anteriormente, son infinitas, por lo que resulta necesario limitar dichas interacciones.

Convención de mínima imagen establece que la partícula i sólo debe interactuar con una sola de las imágenes de otras partículas, es decir, con la más cercana a la partícula original, podemos observarlo en la Figura 5. Una manera de visualizarlo es construyendo una celda imaginaria de igual dimensión y forma que la celda primitiva, donde la partícula i se encuentra en el centro de esta y a su vez sólo interactúa con las partículas que están dentro de la celda imaginaria [18].

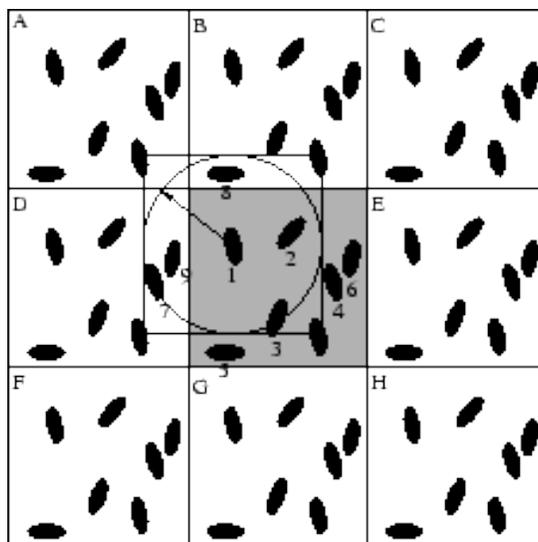


Figura 5. Con el uso de la convención de mínima imagen las interacciones de la partícula 1 se limitarán a las imágenes más cercanas de las demás partículas.

2.7 Modelo de potencial.

El modelo de potencial contiene las características físicas esenciales del sistema. Mientras más detallado sea el modelo de potencial de interacción, los resultados tienden a ser más confiables. Para dicho proceso se utilizan un conjunto de expresiones analíticas que permiten caracterizar los grados de libertad de un sistema bajo ciertos parámetros [18].

En la literatura podemos encontrar diversos campos de fuerza como son: OPLS (Optimized Potential for Liquid Simulation), AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) y CHARMM (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics), los cuales fueron parametrizados para una amplia gama de biomoléculas.

2.8 Campo de fuerza CHARMM.

Especializado en el modelaje de grandes biomoléculas como proteínas o biopolímeros, el principal aporte de este campo de fuerzas es simplificar las funciones de potencial debido al costo computacional al tratar con moléculas de gran tamaño. La energía potencial para el campo de fuerza CHARMM se describe por medio de dos contribuciones.

$$U_p(\mathbf{r}) = U_{intra}(\mathbf{r}, \phi, \theta) + U_{inter}(\mathbf{r}) \quad (2.12)$$

Donde U_{intra} es la energía de representa la interacción entre átomos de una misma molécula, mientras que U_{inter} es la energía que representa la interacción entre moléculas distintas.

A su vez el termino U_{intra} se expresa como

$$U_{intra}(\mathbf{r}, \phi, \theta) = U_D(\mathbf{r}_{ij}) + U_A(\theta_{ijk}) + U_{AD}(\phi_{ijkl}) \quad (2.13)$$

Donde $U_D(\mathbf{r}_{ij})$ y $U_A(\theta_{ijk})$ representan la energía potencial debida a las distancias y ángulos de enlace respectivamente, mientras $U_{AD}(\phi_{ijkl})$ representa la energía potencial debida a la rotación del ángulo de torsión.

Mientras U_{inter} es representada por los potenciales de Lennard-Jones y Coulomb mediante la relación

$$U_{inter}(\mathbf{r}) = U_{LJ}(\mathbf{r}_{ij}) + U_{Coulomb}(\mathbf{r}_{ijk}) \quad (2.14)$$

2.8.1 Potenciales intramoleculares.

Contribuciones dentro de la molécula. Los grados de libertad considerados son: las distancias de enlace, el ángulo de enlace que se forma entre tres átomos adyacentes y el ángulo de torsión que se forma entre los planos de cuatro átomos consecutivos de una molécula.

Distancias de enlace

Representadas por la función de tipo armónico.

$$U_D(\mathbf{r}_{ij}) = \frac{K_r}{2} (\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{r}_0)^2 \quad (2.15)$$

Donde \mathbf{r}_{ij} es la distancia relativa entre los átomos \mathbf{i} y \mathbf{j} , \mathbf{r}_0 es la distancia de equilibrio y K_r es la constante del enlace. Los parámetros \mathbf{r}_0 y K_r pueden obtenerse por medio de técnicas experimentales o métodos teóricos. Las vibraciones debidas a las distancias de enlace son de alta frecuencia por lo que, para poder simularlas adecuadamente, se necesitan tiempos de integración pequeños para lograr la conservación de energía en el sistema; como consecuencia, la simulación resulta bastante larga y costosa computacionalmente. La solución a este inconveniente es mantener las distancias de enlace fijas en su valor de equilibrio.

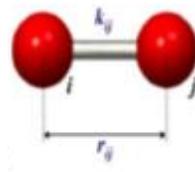


Figura 6. Enlace entre dos átomos, es simulado como oscilador armónico.

Ángulos de enlace.

Relacionado con la estructura de la molécula, que a su vez está relacionada con la disposición de los pares de electrones. Para la simulación de dichos ángulos se usa un potencial armónico que depende del ángulo que forman los enlaces en los átomos, representada mediante la siguiente expresión.

$$U_A(\theta_{ijk}) = \frac{K_\theta}{2} (\theta_{ij} - \theta_0)^2 \quad (2.16)$$

Con θ_{ijk} siendo el ángulo de enlace entre los átomos \mathbf{i} , \mathbf{j} y \mathbf{k} , θ_0 siendo el ángulo de equilibrio y K_θ la constante de enlace

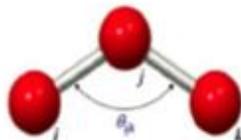


Figura 7. ángulo de enlace, modelado mediante un potencial armónico haciendo uso de la posición de los tres átomos involucrados.

Ángulos de torsión.

Incluido con el propósito de conservar la geometría molecular en conformaciones predeterminadas. La forma de este potencial es el de una función periódica asociado a los cuatro átomos involucrados (\mathbf{i} , \mathbf{j} , \mathbf{k} , \mathbf{l}). El potencial de interacción está dado por

$$U_{AD}(\phi_{ijkl}) = \sum \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \phi_0)] \quad (2.17)$$

Donde n indica el número de mínimos que presenta la superficie de energía potencial de 0° a 360° , V_n es la constante asociada a la barrera de rotación, ϕ es el ángulo de torsión relativo que conforman dos planos formados por las partículas \mathbf{i} , \mathbf{j} , \mathbf{k} en un caso y \mathbf{j} , \mathbf{k} , \mathbf{l} en el otro caso, ϕ_0 es el ángulo de torsión donde la energía potencial pasa a través de su valor mínimo.

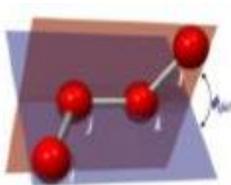


Figura 8. Ángulo diedro (de torsión) formado por la intersección de dos planos conformados por tres átomos.

Ángulos de torsión impropios.

Este ángulo abarca la planaridad de un sistema de cuatro átomos en los cuales uno de ellos, en la posición central, se encuentra entrelazado a los otros tres. Su función es análoga a los ángulos propios; dichos ángulos estabilizan la geometría molecular evitando transiciones configuracionales. Se representa mediante la función

$$U_{AD}(\phi_{ijkl}) = \frac{k_{\phi}}{2} (\phi_{ijkl} - \phi_0)^2 \quad (2.18)$$

Donde k_{ϕ} es la constante de enlace y ϕ_0 el ángulo de torsión de equilibrio

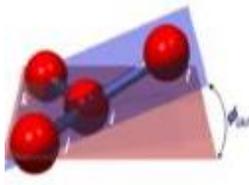


Figura 9. ángulo diedro (de torsión) formado por la intersección de dos planos conformados por tres átomos.

2.8.2 Potenciales intermoleculares.

Se refieren a la interacción entre átomos de diferentes moléculas. Cada átomo de una molécula interacciona con los átomos de otra con dos tipos de potenciales: corto y largo alcance; conocidos como potencial de Lennard-Jones (LJ) y Coulomb, respectivamente.

Potencial de Lennard-Jones.

Describe las interacciones entre átomos de líquidos e interacciones tipo Van der Waals entre átomos de moléculas diferentes. Para el sistema analizado en el presente estudio, la interacción entre el átomo **a** en la molécula **i** y el átomo **b** en la molécula **j** es representada por la siguiente expresión [19].

$$U_{LJ} = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \sum_{a=1}^{N_i} \sum_{b=1}^{N_j} u_{LJ}(r_{iajb}) = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \sum_{a=1}^{N_i} \sum_{b=1}^{N_j} 4\epsilon_{ab} \left[\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{iajb}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{iajb}} \right)^6 \right] \quad (2.19)$$

El término $\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{iajb}} \right)^{12}$ describe la repulsión y el término $\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{iajb}} \right)^6$ describe la atracción entre los átomos, σ_{ab} es la medida del diámetro de los átomos que interactúan y ϵ_{ab} es el parámetro que representa la medida de atracción entre los sitios en moléculas distintas, r_{iajb} es la distancia entre el sitio **a** en la molécula **i** y el sitio **b** en la molécula **j**, Figura 10.

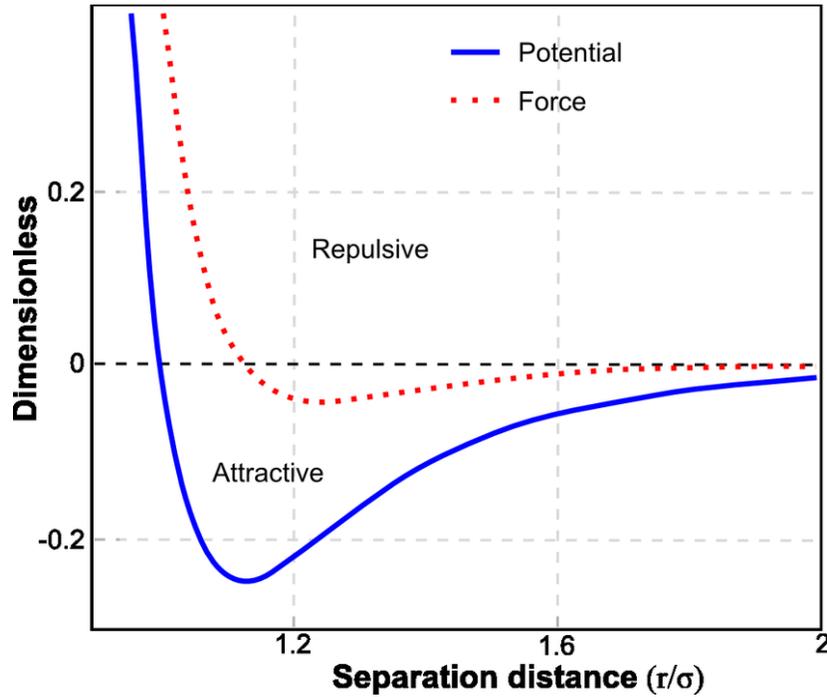


Figura 10. Potencial de Lennard-Jones, en medida que la distancia de separación disminuye por debajo del equilibrio, la energía potencial se vuelve cada vez más positiva (línea azul), esto a su vez indica una fuerza repulsiva (línea roja).

Potencial de Coulomb.

Teniendo en cuenta las cargas puntuales atómicas, este potencial permite modelar interacciones electrostáticas producidas debido a la distribución de cargas dentro de la molécula.

$$U_c = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_{ia}q_{jb}}{r_{iajb}} \quad (2.20)$$

Donde ϵ_0 es la permitividad en el vacío, r_{iajb} la distancia relativa entre la carga q_{ia} del átomo **a** en la molécula **i**, y q_{jb} la carga del átomo **b** en la molécula **j**.

2.9 Termostatos.

Berendsen.

Se considera el sistema acoplado a un baño térmico que mantiene la temperatura fija, donde el intercambio de energía entre el sistema y el baño térmico ocurre gradualmente. Método de acoplamiento débil, el cual consiste en relajar la temperatura instantánea T_i de tal forma que poco a poco se aproxime a la temperatura deseada T , siendo el cambio en la temperatura instantánea con respecto al tiempo, $\frac{dT_i}{dt}$, proporcional a la diferencia de temperaturas, es decir,

$$\frac{dT_i}{dt} = \frac{T - T_i}{\tau_T} \quad (2.21)$$

En este proceso de relajación la velocidad v de cada partícula es escalada por un factor λ de modo que

$$v' = \lambda v \quad (2.22)$$

Donde λ está dado por

$$\lambda = \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau_T} \left(\frac{T}{T_i} - 1 \right) \right]^{1/2} \quad (2.23)$$

Siendo Δt el tiempo de integración y τ_T una constante que determina la escala de tiempo en la que la temperatura deseada T es alcanzada. De esta forma, la velocidad de las partículas es ajustada de tal manera que la temperatura instantánea se aproxime a la temperatura deseada.

De la ecuación (2.23) se puede observar que el grado de acoplamiento entre el baño térmico y el sistema está determinado por τ_T . Un valor pequeño de τ_T correspondería a un alto acoplamiento del sistema, es decir, la temperatura instantánea se aproximaría más rápidamente a la temperatura deseada, el caso contrario ocurriría al escoger un valor grande de τ_T .

Es posible distinguir dos valores para τ_T en el que el termostato de Berendsen se ve afectado drásticamente. El primer caso correspondería al escoger un valor demasiado grande para τ_T lo que provocaría el desacoplamiento del baño térmico y que, en consecuencia, el sistema

reproduzca el ensamble microcanónico, el segundo caso corresponde al escoger $\tau_T = \Delta t$ con lo que la ecuación anterior se reduce a

$$\lambda = \sqrt{\frac{T_i}{T}} \quad (2.24)$$

Siendo esta última ecuación el factor de escalamiento más simple y ampliamente difundido para mantener constante la temperatura impuesta al sistema, comúnmente este método de escalamiento es conocido como reescalamiento de velocidades [20].

Andersen.

Consiste en asignar un valor a la velocidad de las partículas, el cual se obtiene aleatoriamente de una distribución Maxwell-Boltzman, con lo que se consigue reproducir el ensamble canónico.

Al igual que en el termostato de Berendsen, se considera que el sistema esté acoplado a un baño térmico, el cual lo mantiene a la temperatura deseada, donde el acoplamiento está representado por colisiones estocásticas entre las partículas del sistema y el baño térmico. Estas colisiones son las que permiten cambiar la velocidad de las partículas de tal forma que alcance la temperatura deseada. En este método las ecuaciones de movimiento de las N partículas están determinadas por el Hamiltoniano.

$$H = \sum_i^N p_i^2 / 2m_i + \sum_{i<j}^N U(r_{ij}) \quad (2.25)$$

$$\frac{dq_i}{dt} = \frac{\delta H}{\delta p_i} \quad (2.26)$$

$$\frac{dp_i}{dt} = -\frac{\delta H}{\delta q_i} \quad (2.27)$$

Donde esta ecuación está complementada por un término que representa a las colisiones estocásticas, así el valor del momento de una partícula i se ve afectado después de sufrir una colisión, debido a esto Andersen propuso que la velocidad de dicha partícula fuera restablecida por un valor que fuera tomada aleatoriamente de una distribución de Maxwell-Boltzman correspondiente a una temperatura deseada T .

Para realizar una simulación, se introduce y elige un valor para el parámetro ν frecuencia de ocurrencia media con el que una partícula sufre una colisión estocástica, este parámetro determina la fuerza con la que el sistema se acopla al baño térmico. El intervalo de tiempo

entre dos colisiones sucesivas de una partícula está distribuido según una distribución de Poisson

$$P(t: v) = v e^{-vt} \quad (2.28)$$

Donde la probabilidad de que ocurra una colisión estocástica en el intervalo $[t, t+\Delta t]$ está dada por

$$P(t: v) dt \quad (2.29)$$

Es necesario resaltar que la velocidad sólo es restablecida si existe alguna colisión, mientras que el sistema evolucionará de acuerdo a las ecuaciones anteriores, así mismo la colisión de la partícula i no afectará a las demás partículas [21].

Nose-Hoover.

Provee una manera de simular un sistema a grandes escalas de tiempo en el ensamble NVT. Se introduce una variable dinámica ficticia, ζ , cuyo significado físico es asociado con una masa que tiene el papel de un parámetro de escala de tiempo, ralentiza o acelera partículas hasta que la temperatura (a través de la energía cinética y la función de partición) es igual al valor deseado.

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = f_i - \zeta m_i v_i \quad (2.30)$$

$$\frac{d\zeta(t)}{dt} = \frac{1}{Q} \left[\sum_{i=1}^N m_i \frac{v_i^2}{2} - \frac{3N-1}{2} k_B T \right] \quad (2.31)$$

Q puede ser considerada como una “masa del baño térmico” ficticia, $\zeta(t)$, mientras que T denota la temperatura objetivo. Se puede ver que en un estado constate, donde $\frac{d\zeta}{dt} = 0$, la energía cinética está dada por $\frac{3}{2}(N+1)k_B T$ necesario por equipartición (existe un factor de $3N+1$ en lugar de $3N$ ya que siempre habrá un grado más de libertad, ζ). Es importante tener en cuenta que la temperatura no está arreglada, por lo tanto, tiende al valor objetivo.

Las ecuaciones de movimiento de Nose-Hoover pueden ser implementadas con una pequeña modificación en el algoritmo Velocity-Verlet.

$$r_i(t + \delta t) = r_i(t) + v_i(t)\delta t + \left(\frac{f_i(t)}{m_i} - \zeta(t)v_i(t) \right) \frac{\delta t^2}{2} \quad (2.32)$$

$$v_i\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) = v_i(t) + \frac{\delta t}{2}\left(\frac{f_i(t)}{m_i} - \zeta(t)v_i(t)\right) \quad (2.33)$$

$$f_i(t + \delta t) = f_i(r_i(t + \delta t)) \quad (2.34)$$

$$\zeta\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) = \zeta(t) + \frac{\delta t}{2Q}\left[\sum_{i=1}^N m_i \frac{v_i(t)^2}{2} - \frac{3N+1}{2}k_B T\right] \quad (2.35)$$

Hay que tener en cuenta que $\zeta(t)$ se actualiza por primera vez en el tiempo $t + \frac{\delta t}{2}$ para igualar el algoritmo de velocity Verlet [22].

Para completar el algoritmo de Nose-Hoover-Verlet;

$$\zeta(t + \delta t) = \zeta\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) + \frac{\delta t}{2Q}\left[\sum_{i=1}^N m_i \frac{v_i\left(t + \frac{\delta t}{2}\right)^2}{2} - \frac{3N+1}{2}k_B T\right] \quad (2.36)$$

$$v_i(t + \delta t) = \frac{\left[v_i\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) + \frac{\delta t}{2}\frac{f_i(t + \delta t)}{m_i}\right]}{1 + \frac{\delta t}{2}\zeta(t + \delta t)} \quad (2.37)$$

Debido a la fuerza disipativa sobre el término de la masa, ζv es calculado en el tiempo $t + \delta t$, esta ecuación es significativamente más compleja que su contraparte en el ensamble NVE.

2.10 Etapas de Dinámica molecular.

Equilibración. Etapa en la que se da seguimiento a la evolución del sistema desde una configuración inicial hasta que se logra una estabilidad de las propiedades mecánicas. Durante esta etapa se busca llegar al equilibrio energético, para esto se divide el proceso en 4 fases: construcción del sistema, minimización, termalización, equilibración final, Figura 11.

“SIMULACIÓN MOLECULAR DEL EFECTO IÓNICO EN POLÍMEROS DE QUITOSANO”.

Producción. Etapa donde las propiedades mecánicas del sistema se estabilizan, esto sugiere que el sistema se mueve por varios puntos del espacio fase cuya distribución es independiente del tiempo.

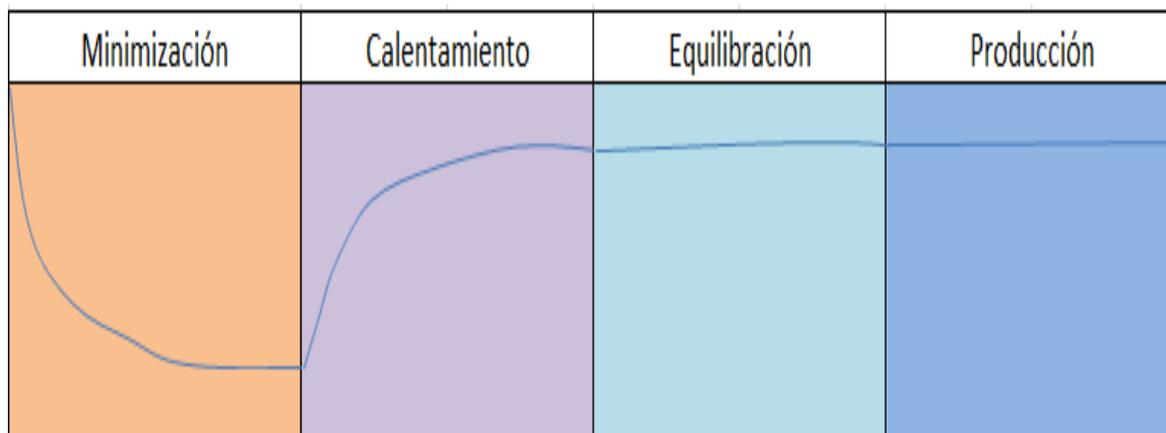


Figura 11. Gráfica etapas de Dinámica molecular.

Capítulo 3

Propiedades termodinámicas y estructurales.

A continuación, describiremos las propiedades termodinámicas y estructurales analizadas en este trabajo.

Desviación de la raíz cuadrática media (RMSD).

Permite calcular la distancia promedio entre átomos en un tiempo determinado mediante la siguiente expresión

$$RMSD_{\alpha}(t_j) = \sqrt{\frac{\sum_{\alpha=1}^{N_{\alpha}} (\vec{r}_{\alpha}(t_j) - \langle \vec{r}_{\alpha} \rangle)^2}{N_{\alpha}}} \quad (3.1)$$

Donde N_{α} es el número de átomos cuyas posiciones son comparadas, N_t indica el tiempo durante el cual las posiciones se comparan, $\vec{r}_{\alpha}(t_j)$ es la posición del átomo α en un tiempo t_j y r_{α} representa el valor medio de la posición del átomo α que es comparado con la posición $\vec{r}_{\alpha}(t_j)$ [18]. El valor $\langle \vec{r}_{\alpha} \rangle$ esta dado por

$$\langle \vec{r}_{\alpha} \rangle = \frac{1}{N_t} \sum_{j=1}^{N_t} \vec{r}_{\alpha}(t_j) \quad (3.2)$$

Distancia extremo-extremo

Dado que un polímero no es un objeto regular y está sujeto a un equilibrio que involucra movimiento, se ve la necesidad de considerar una medida estadística del tamaño de la cadena polimérica. En el caso de una cadena aleatoria, el tamaño medio es 0, esto es, $\langle \mathbf{R} \rangle = \mathbf{0}$, ya que la probabilidad de tener desviaciones positivas y negativas que conduzca al origen es igual. Tiene un comportamiento idéntico a la desviación estándar sobre la media de la distribución de la longitud de la cadena.

$$\langle R^2 \rangle = \frac{\sum (R_i - \langle R \rangle)^2}{N - 1} \quad (3.3)$$

Donde la suma es sobre todos los segmentos de cadena. Cabe mencionar el radio de giro R_g es un tamaño relacionado al ser esencialmente el momento de inercia para una estructura, siendo este, la distancia desde el centro de una estructura alrededor del centro de masa [23].

Puentes de hidrogeno.

Un puente de hidrogeno es la interacción no covalente que se establece entre dos átomos electronegativos (generalmente F, O, N, S) y un átomo de hidrogeno H. Este tipo de enlace se distingue un átomo conocido como donador (D), unido covalentemente al H-D-H, y otro conocido como aceptor que expone un par de electrones sin compartir, -A:H, de acuerdo a la Figura 12.

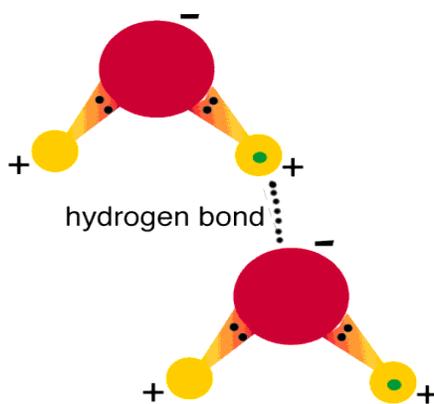


Figura 12. Puentes de hidrogeno presentes en el agua.

Los puentes o enlaces de hidrogeno se presentan a nivel inter e intramolecular dando orden y estabilidad a los elementos de la estructura secundaria y terciaria. La contribución de los puentes de hidrogeno en las proteínas tiene intereses de gran relevancia ya que actúan como una de las fuerzas no covalentes en los elementos de estructura de estas.

Funciones de distribución radial $g(r)$.

Da la densidad de probabilidad de encontrar otro átomo a una distancia dada $r + \Delta r$ del todo tomado como referencia [24]. Calculada a través de la suma de un histograma simple de capas con radio Δr sobre todas las moléculas en el sistema

$$g_{ab}(r) = \frac{\langle N_{ab}(r, r + \Delta r) \rangle}{4/3\pi\rho_b[(r + \Delta r)^3 - r^3]} \quad (3.4)$$

Donde los corchetes denotan un ensamble promedio y ρ_b es la densidad de partículas del tipo **b**.

Capítulo 4

Resultados y discusión.

En este capítulo se analizará el efecto iónico usando una solución de NaCl a dos distintas concentraciones (0.5 y 2.0 M de NaCl) además de una solución acuosa, en sistemas de cadenas con monómeros protonados y desprotonados como se muestra en la Figura 13, así como cadenas parcialmente protonadas.

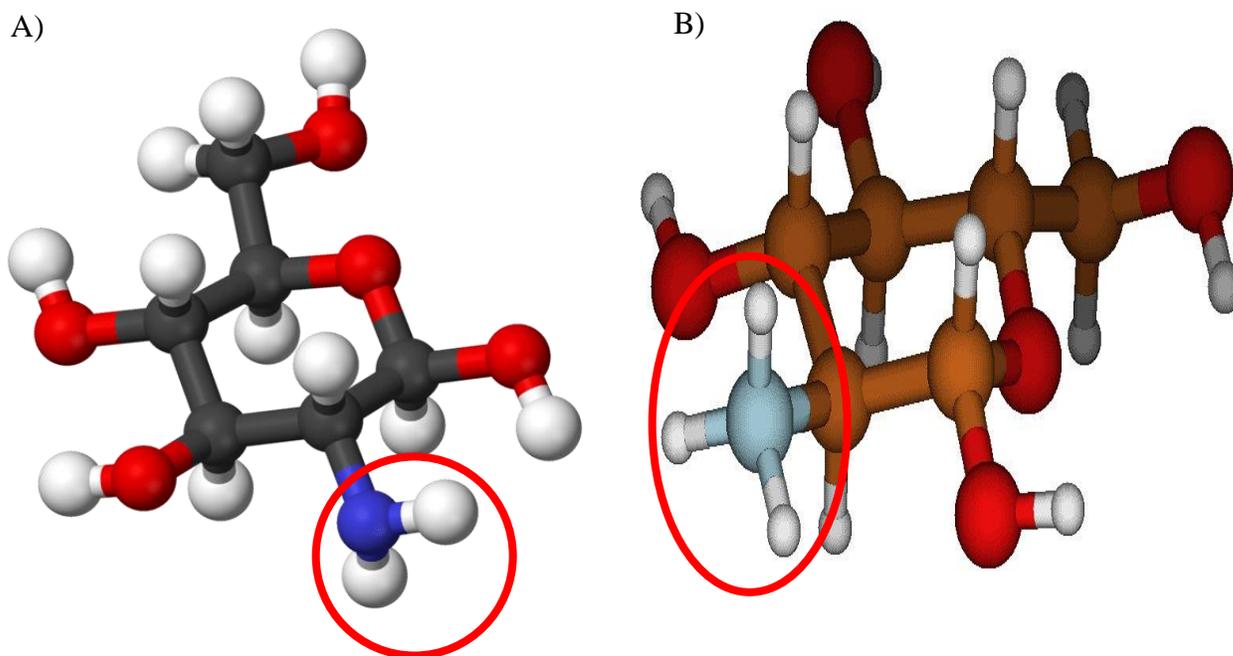


Figura 13. Estructura molecular del monómero de glucosamina A) se muestra la glucosamina neutra, el círculo muestra la posición del grupo amino desprotonado, B) estructura de la glucosamina protonada el círculo rojo indica la posición del grupo amino protonado donde se agregó un átomo de hidrógeno unido al nitrógeno. Ambas estructuras serán distribuidas de manera controlada en la cadena polimérica.

Se dará la interpretación física de la propiedad termodinámica RMSD (root mean square deviation), así como el análisis de propiedades estructurales: funciones de distribución radial, formación de puentes de hidrógeno y distancia extremo-extremo de la cadena polimérica. Haciendo énfasis en el efecto de la concentración salina y porcentaje de protonación.

Funciones de distribución radial $g(r)$.

En mecánica estadística, la función de distribución radial en un sistema de partículas describe la variación de la densidad como función de la distancia medida desde una partícula de referencia.

Con la finalidad de simplificar la discusión de resultados obtenidos mediante la dinámica molecular, usaremos letras para identificar cada uno de los casos.

A, D- Cadena sin sales.

B, E- Cadena con una concentración de 0.5 Mol de NaCl.

C, F- Cadena con una concentración de 2.0 Mol de NaCl.

A continuación analizaremos los resultados arrojados para la cadena desprotonada y sus variantes.

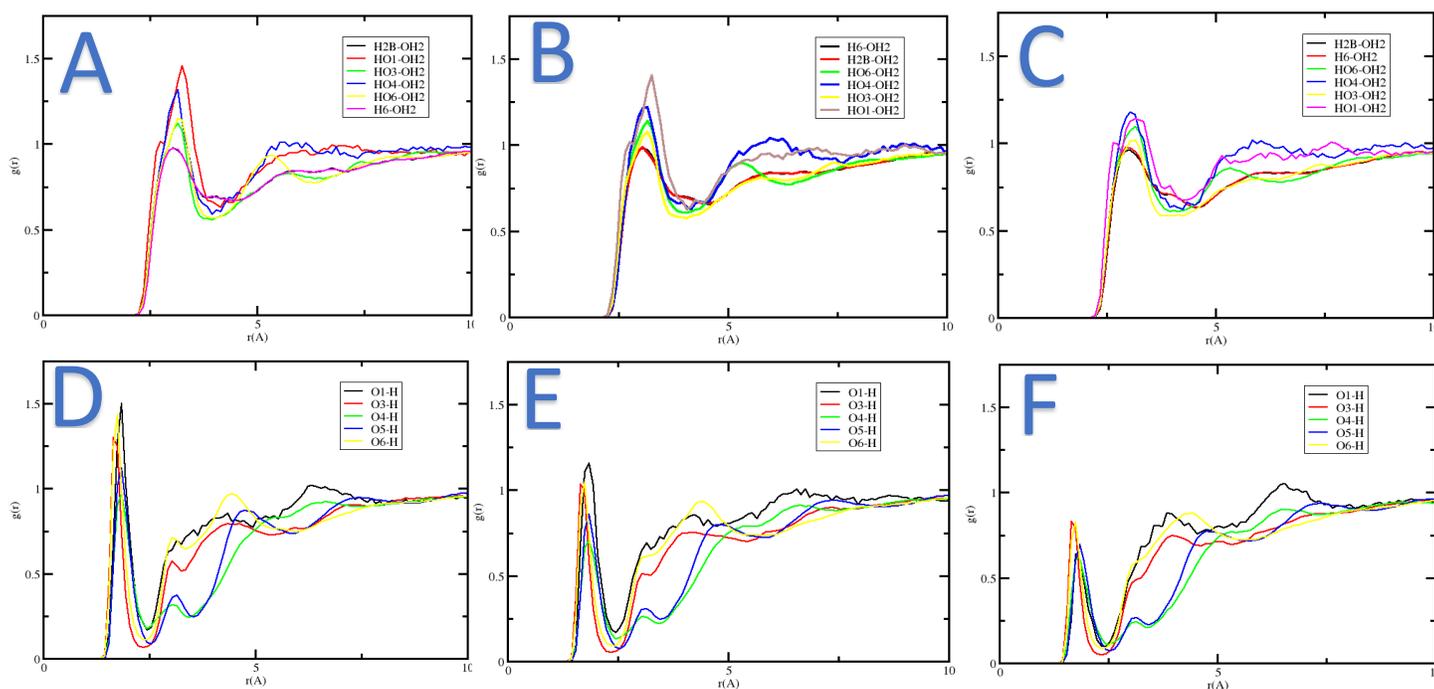


Figura 14. Funciones de distribución radial de la cadena desprotonada.

Podemos observar claramente de la Figura 14A, existe una mayor interacción entre los H de los grupos OH de la glucosamina y los O del agua, comparado a los casos 14B y 14C donde aproximadamente a la misma distancia la probabilidad de encontrar moléculas es menor, esto es debido a que la carga de la cadena es neutra mientras que el agua debido a su geometría es polarizable [25], esto conlleva que, los iones de Na^+ y Cl^- se separen bajo la atracción más fuerte de las moléculas de agua. Entonces basándonos en lo anterior al paso del tiempo debido a la concentración de sales en la caja de simulación, las moléculas de agua se sentirán atraídas hacia estas, en lugar de acercarse a la cadena polimérica. Para el caso cuando analizamos la interacción de los O de la glucosamina con los H del agua ocurre lo mismo al tener una

cadena desprotonada las moléculas de agua se sienten atraídas por las sales, tomando la Figura 14D como referencia, se puede apreciar como la probabilidad de encontrar las moléculas de agua es mucho menor al análisis anterior, esto debido a que ahora estamos analizando dos átomos de H enlazados al O del agua, podemos destacar el comportamiento presente en las moléculas de agua va orientado principalmente a la atracción que siente por los iones Na^+ y Cl^- , apreciándolo de manera clara en la Figura 14 para el caso de la cadena desprotonada.

A continuación, se presentan los distintos casos para la cadena 20% protonada y la interacción que se tiene con el agua.

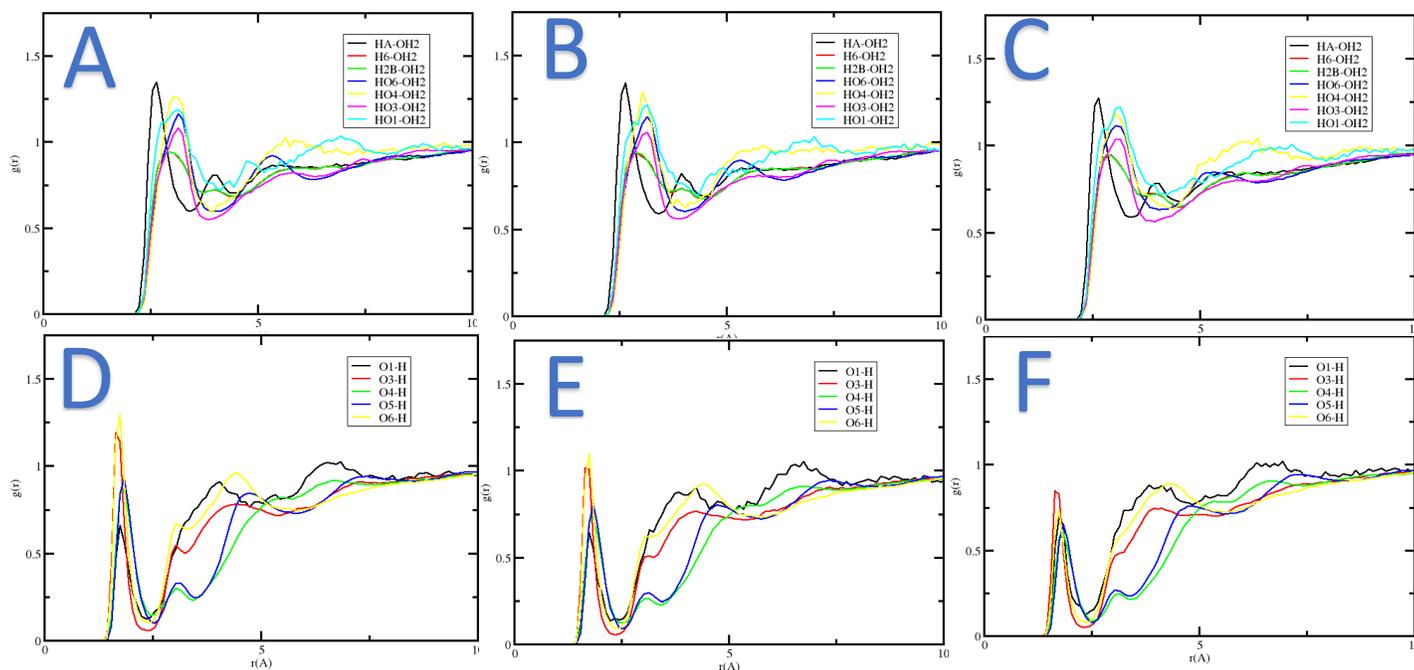


Figura 15. Funciones de distribución radial de la cadena 20% protonada.

Analizaremos ahora el caso para la cadena 20% protonada, tomando las interacciones de los H de los grupos OH de la glucosamina y los O del agua, observando algo interesante para la interacción cuando se encuentra en una solución acuosa y con una concentración de 0.5 Mol de agua, la probabilidad de encontrar este tipo de interacciones es muy parecida, debido principalmente al protón agregado al 20% de los monómeros de la cadena polimérica que a su vez son los que tienen la mayor probabilidad de encontrar moléculas de agua, para el caso donde la concentración es mayor 15C podemos observar claramente que la probabilidad disminuye de igual forma que en el análisis de la cadena desprotonada, esto se debe a que aun con los protones agregados a la cadena y la concentración en la caja de simulación, existe una mayor atracción por parte de las iones de agua. Para el caso donde analizamos la interacción entre los O de la glucosamina y los H del agua, nos encontramos con el mismo

“SIMULACIÓN MOLECULAR DEL EFECTO IÓNICO EN POLÍMEROS DE QUITOSANO”.

comportamiento, las moléculas de agua sienten atracción principalmente por las sales y la probabilidad disminuye conforme se aumente la concentración, cabe resaltar, la probabilidad es menor al caso de la cadena desprotonada para este tipo de análisis.

Ahora se muestran los resultados de la interacción con el agua, para los distintos casos de la cadena 50% protonada.

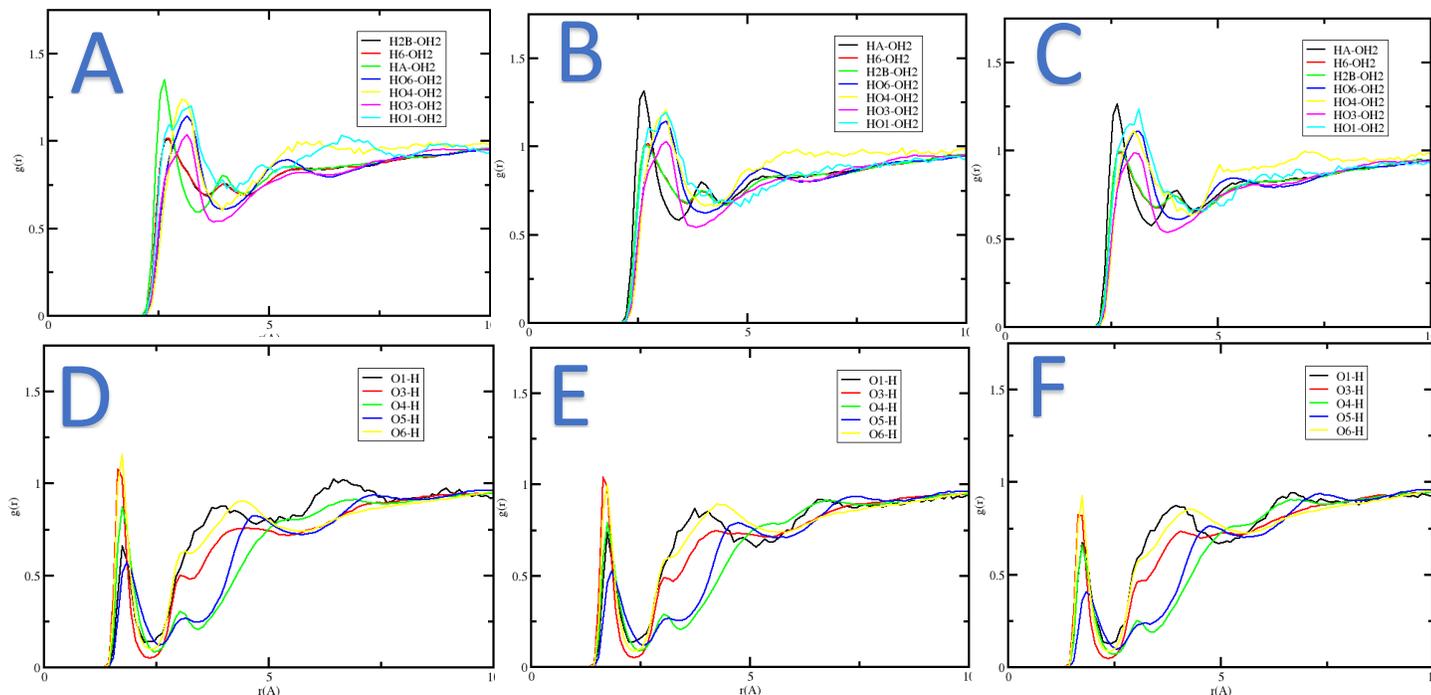


Figura 16. Funciones de distribución radial de la cadena 50% protonada.

Analizaremos la interacción entre los H de los grupos OH de la glucosamina y los O del agua, comparando 16A, 16B y 16C se puede observar que al igual que en el caso de la cadena 20% protonada, el protón agregado a los monómeros es el que tiene una probabilidad mayor de encontrar moléculas de agua, aunque observando detalladamente la imagen 16C podemos observar que el átomo con nombre HO1 tiene la misma probabilidad de encontrar moléculas de agua cerca de él, aunque el radio para el cual esto pasa, a su vez es cuando los protones agregados tienen su menor probabilidad. Para el caso cuando de las interacciones entre los O de la glucosamina y los H del agua, podemos resaltar la disminución en la probabilidad desde la cadena sin sales, pero, a su vez se aproxima a una probabilidad constante comprando los casos 16D, 16E y 16F, esto debido a que la cantidad de protones agregados a nuestra cadena es lo suficiente para competir con los iones Na^+ y Cl^- , aun a una alta concentración.

Hasta ahora hemos analizado el comportamiento del agua en las simulaciones con cadena desprotonada, 20% protonada y 50% protonada. La influencia de los H agregados a lo largo

de la cadena polimérica se ve reflejada principalmente en el comportamiento del agua al afectar la orientación que está presente.

Se presenta a continuación la descripción de los resultados para la cadena 80% protonada.

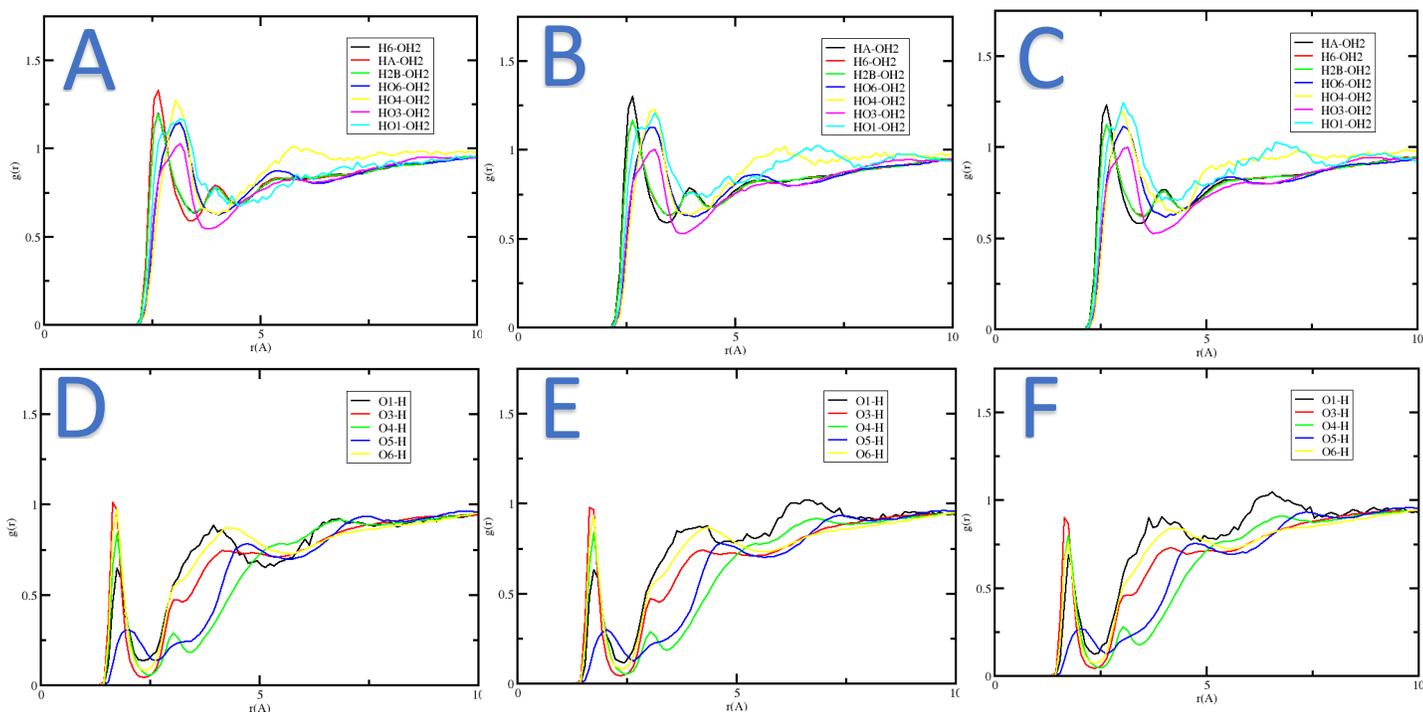


Figura 137. Funciones de distribución radial de la cadena 80% protonada.

Comparando las Figuras 17A, 17B y 17C para la interacción entre los H de los grupos OH de la glucosamina y los O del agua, un comportamiento interesante es el presentado por el átomo HO1, desde la primera imagen muestra dos picos de probabilidad y ningún valle, sino que se ve una probabilidad aproximadamente constante de encontrarse con moléculas en un intervalo de 4-10 Angstroms, es decir, en este intervalo la probabilidad de encontrar moléculas tiene cambios pequeños. Para el análisis de la interacción entre los H del agua y los O de la glucosamina observamos un comportamiento constante en los tres resultados 17D, 17E y 17F, destacando que en los casos cuando existe la presencia de iones en el sistema, un solo átomo de la glucosamina tiene una mayor probabilidad en un radio mayor, contrario a todos los resultados anteriores en los que la distancia donde se encontraba una mayor probabilidad era el mínimo en el cual se observaban las moléculas.

Por ultimo se tiene el análisis de la interacción del agua con la cadena 100% protonada y sus distintos casos.

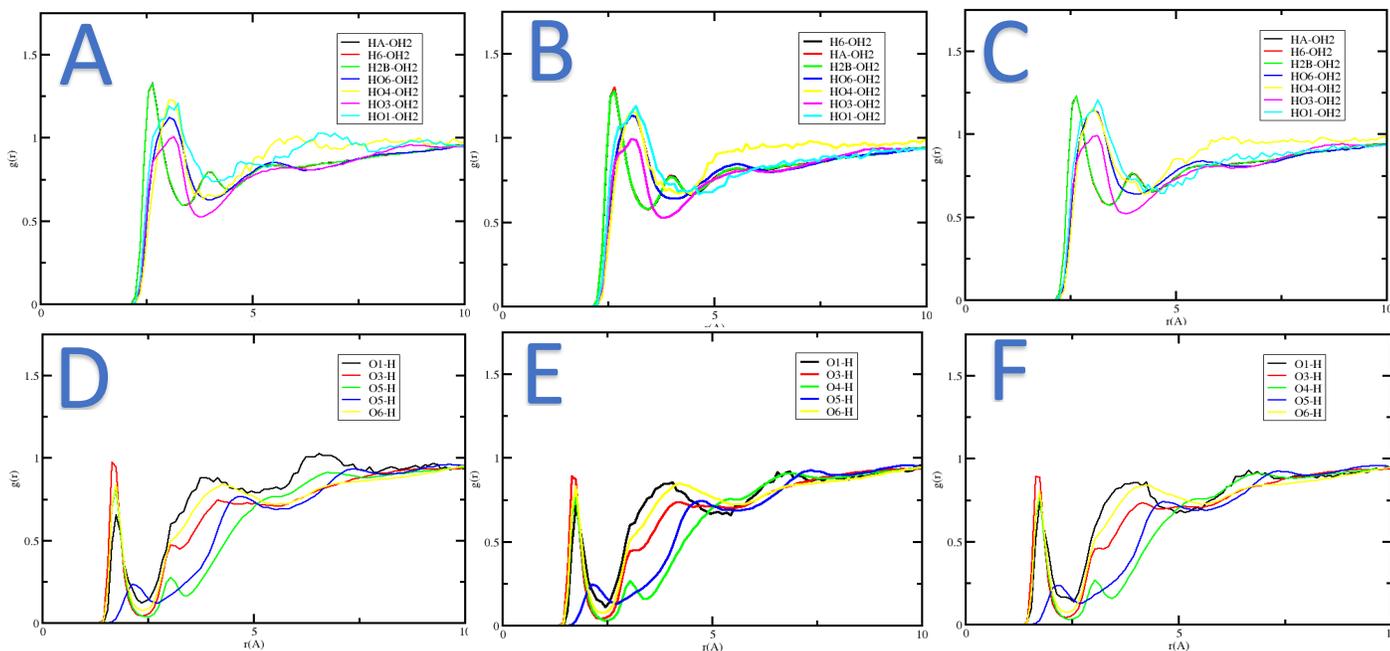


Figura 148. Funciones de distribución radial de la cadena 100% protonada.

Para la cadena 100% protonada podemos observar que el comportamiento tanto para la interacción de los O de la glucosamina con los H del agua, así como los H de los grupos OH de la glucosamina con el O del agua es casi idéntico sin importar si existen o no sales en el sistema, esto se debe a que la cantidad de protones y la influencia que estos tienen sobre el agua son aproximadamente igual a la que tiene los iones Na^+ y Cl^- sobre estas. Podemos decir, en este sistema las 3 cadenas se comportan de manera similar

Cabe destacar en las interacciones de los O de la glucosamina con los H del agua, nuevamente la mayor probabilidad de encontrar molecular de agua cerca del átomo O1 es cercano al radio mínimo.

RMSD (root-mean-square deviation).

Mediante el RMSD generalmente mide la similitud en la estructura tridimensional.

Estudios científicos sobre el plegamiento en proteínas utilizan RMSD como una coordenada de reacción (representa el progreso a lo largo de una reacción) para cuantificar donde se encuentra la proteína en un estado plegado o desplegado.

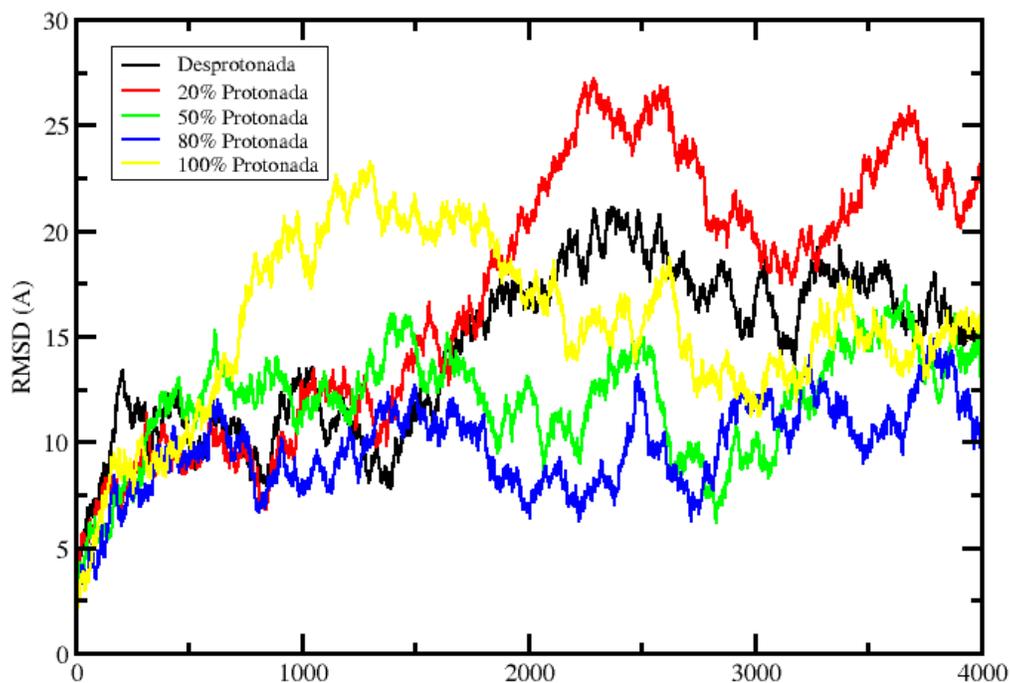


Figura 19. RMSD cadenas con distinto grado de protonación en un ambiente sin sales.

En la Figura 19 podemos observar que existen cambios drásticos en los valores obtenidos a través de la dinámica molecular, esto es, el plegamiento de nuestra cadena polimérica varía dependiendo de su porcentaje de protonación y en este caso un ambiente neutro (sin sales), se puede observar claramente las estructuras cuya distancia entre sus átomos se mantuvo constante durante la simulación, la cadena 50% y 80% protonada, en el caso de la cadena 50% protonada se tiene un máximo de 17.35 Å, con un promedio a lo largo de la simulación de 11.90 Å, mientras para la cadena 80% protonada se tiene un máximo de 14.84 Å, con un promedio de 9.67 Å, por otro lado para las cadenas desprotonada, 20% y 100% protonada se tiene un máximo de 27.16 Å, con un promedio de 16.49 Å, cabe mencionar el mínimo de todas las cadenas se encuentra alrededor de 1.23 Å.

El caso donde los átomos tiene una mayor separación corresponde a la cadena 20% protonada, por otro lado, cuando se tiene una protonación del 80% la distancia entre ellos es

la menor, mientras que las cadenas desprotonada, 50% y 100% protonada coexisten alrededor de una distancia media entre dichas fronteras.

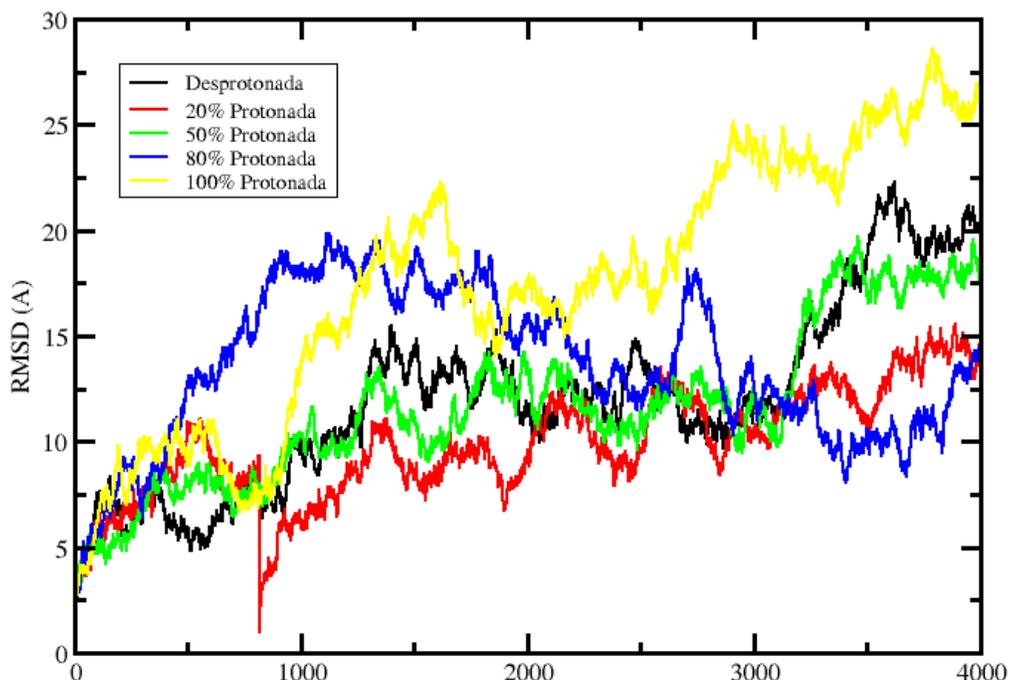


Figura 2015. RMSD cadenas con distinto grado de protonación en un ambiente con una concentración de 0.5 Mol de NaCl.

Bajo la interacción con las sales podemos observar como en la mayoría de las cadenas, los valores obtenidos tienen una forma regular excepto por la cadena 100% protonada cuya distancia entre átomos sigue creciendo en gran manera con la escala de tiempo, con un promedio de 17.39 Å y un máximo de 28.61 Å, el caso de la cadena 20% protonada tiene un comportamiento oscilante al conservarse aproximadamente en su valor promedio 9.81 Å, con un máximo de 15.59 Å, mientras que para las cadenas desprotonada y 50% protonada presentan un comportamiento similar aun cuando esta última debería acercarse al mostrado por la cadena 20% protonada. El resultado para la cadena 80% protonada no muestra similitud alguna a los casos anteriormente presentados bajo la característica de encontrarse en una solución con 0.5 Mol de NaCl, en cambio, presenta similitudes al comportamiento de la cadena desprotonada con una concentración de 2.0 Mol, esto al tener un máximo de 19.82 Å y un valor promedio de 13.53 Å.

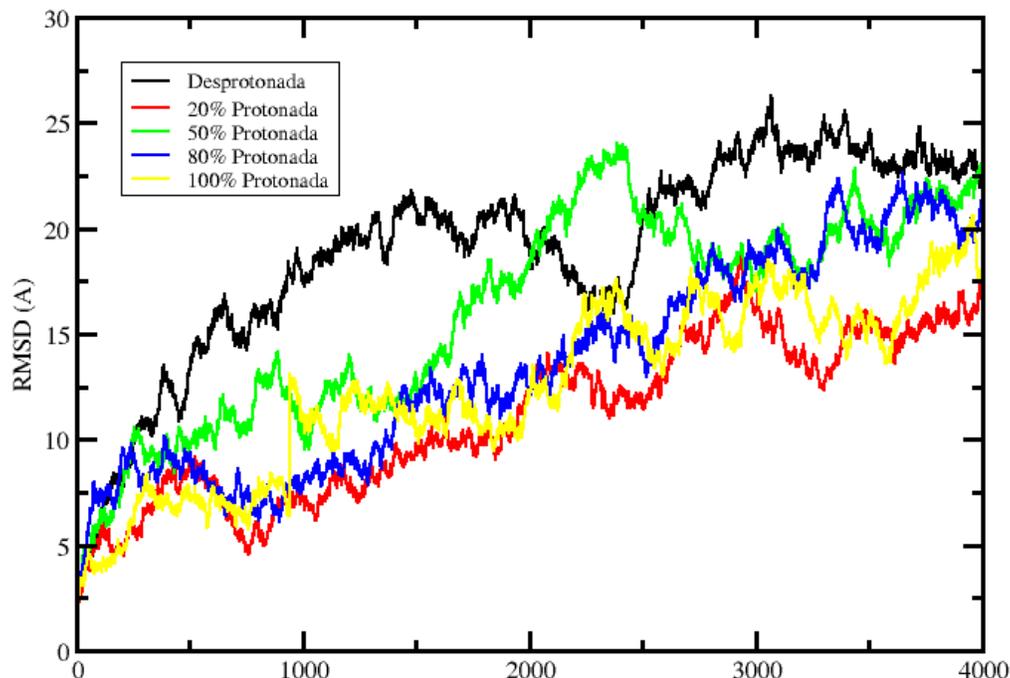


Figura 161. RMSD cadena con concentración de 2.0 Mol de NaCl.

Analizando la Figura 21 se puede observar que en comportamiento en todas las cadenas es parecido, las moléculas tienden a tomar una separación cada vez más grande conforme la simulación avanza, el valor máximo encontrado corresponde a la cadena desprotonada con un valor de 26.24 Å y un promedio de 11.06 Å, y el mínimo corresponde a la cadena 20% protonada con un valor máximo de 18.71 Å y un promedio de 11.06 Å, además, podemos destacar el comportamiento de la cadena 80% protonada, presenta poco ruido a lo largo de la simulación asemejando una recta con un valor promedio de 13.52 Å y un máximo de 22.62 Å.

Por otro lado la cadena desprotonada con un valor promedio de 18.97 Å y un máximo de 26.24 Å, así como la cadena 50% protonada con un máximo de 24.01 Å y promedio de 16.00 Å, a pesar de llegar a un valor final cercano al de los demás casos, el comportamiento a lo largo de la simulación es completamente desordenado, esto es, físicamente las moléculas estarían en movimientos aleatorios alejándose lo más posible y regresando a una distancia cercana a la promedio.

Distancia extremo- extremo.

Si bien el cálculo RMSD nos ayuda a describir el plegamiento de un polímero, la distancia extremo-extremo nos ofrece una vista más exacta de esta propiedad estructural. Al centrarse solo en la distancia exacta de una molécula a otra a lo largo de la simulación.

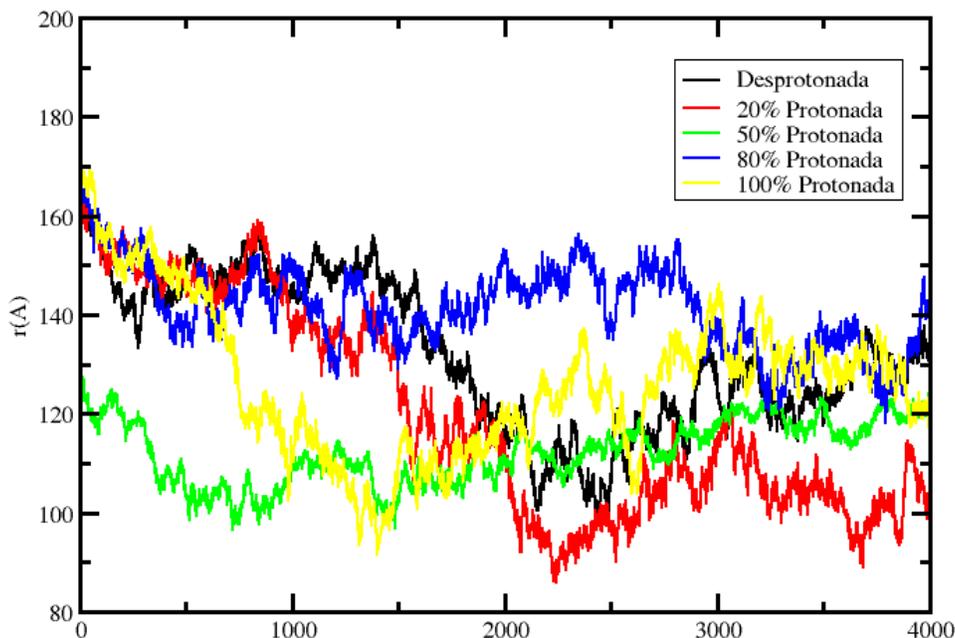


Figura 172. Distancia Ext-Ext cadenas sin sales.

Se puede observar claramente que la cadena 50% protonada a lo largo de la simulación tiene una distancia cercana a la inicial en todo momento con un promedio de 112.36 Å, un máximo de 131.11 Å y un mínimo de 96.67 Å, al iniciar cada simulación la estructura de cada cadena era de un polímero lineal, con esto, se puede concluir que la cadena 50% protonada se mantiene en forma lineal, algo parecido ocurre con la cadena 80% protonada con un promedio de 141.30 Å, un máximo de 165.57 Å y un mínimo de 118.10 Å en la cual se puede observar el mismo comportamiento oscilante con una pequeña inclinación indicando un leve plegamiento en la estructura, caso contrario a la cadena 20% protonada en la cual la cadena se acomodaría creando un valle dentro de sí misma o tomaría forma de U con un máximo de 168.27 Å, un mínimo de 83.32 Å y un valor promedio de 120.29 Å, fácilmente se interpreta un cambio significativo en la estructura.

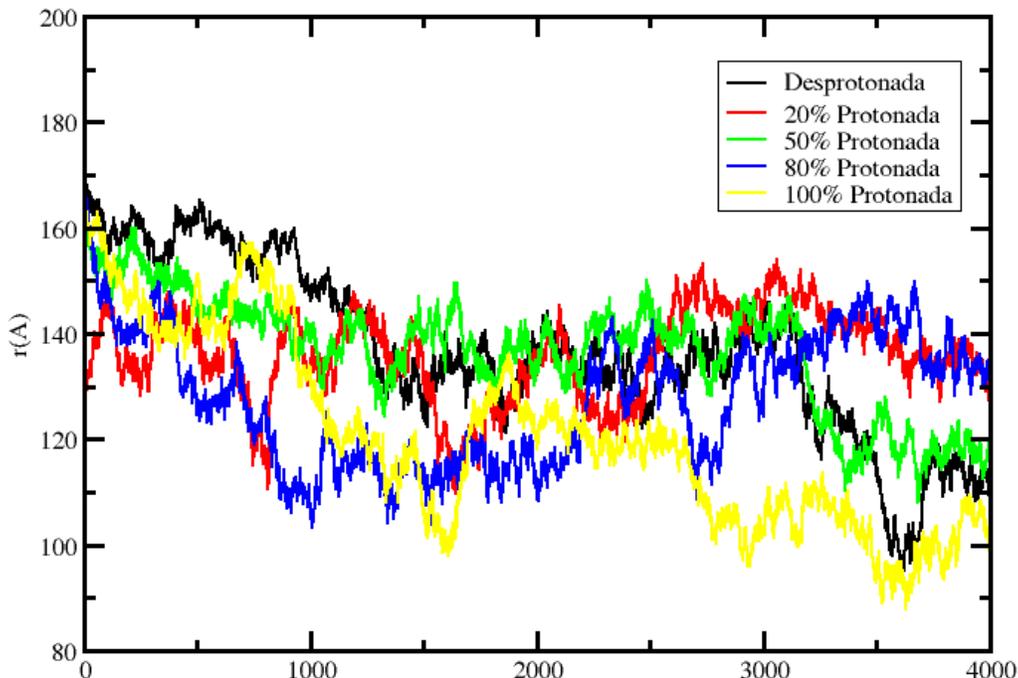


Figura 183. Distancia Ext-Ext cadenas con concentración 0.5 Mol de NaCl.

Para el caso de las cadenas con una concentración de 0.5 Mol, Figura 23, podemos observar un comportamiento oscilante para las cadena 20% protonada con un valor promedio de 135.49 Å, en un rango entre (109.83-153.90) Å y la cadena 80% protonada con un valor promedio de 127.81 Å en un intervalo de (103.35-167.10) Å, ambos casos concuerdan con la distancia final registrada en la simulación, podemos decir que se conserva en su mayoría la linealidad del polímero. Sin embargo, para el caso de la cadena desprotonada, 50% protonada y 100% protonada se puede predecir un plegamiento con un valor promedio de 136.75 Å y 117.22 Å respectivamente en un rango entre (90.24-167.34) Å, casos para los cuales se observan oscilaciones pronunciadas disminuyendo a su vez la distancia entre los extremos de la cadena polimérica. Este tipo de comportamiento puede indicar no solo la formación de cavidades sino también la torsión y contracción de la cadena [26], con esto la posible formación de estructuras geoméricamente poco comunes.

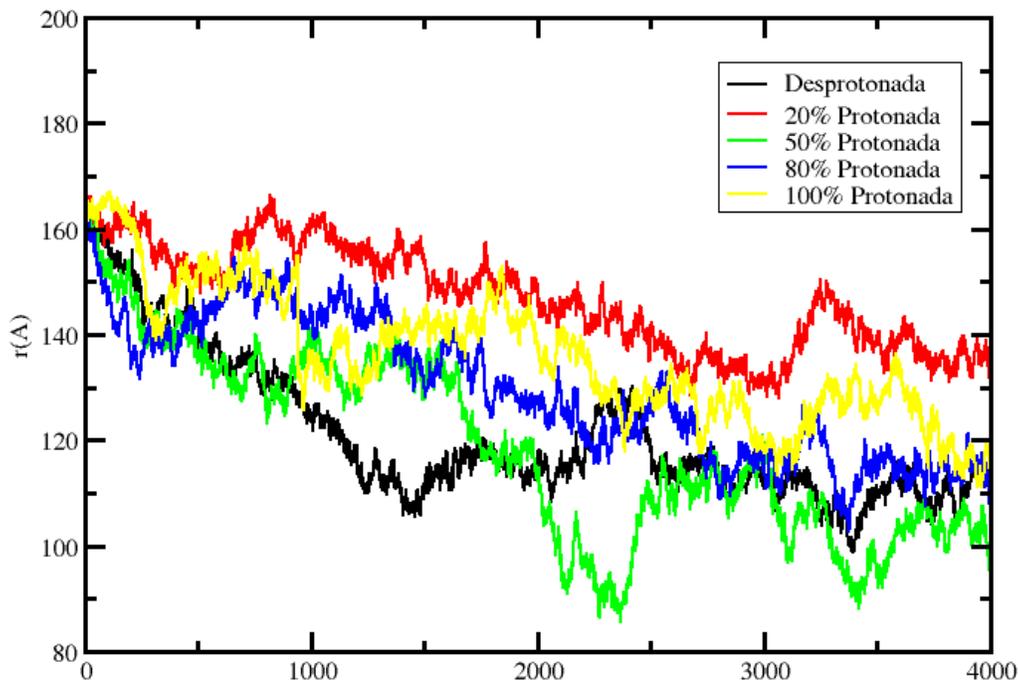


Figura 194. Distancia Ext-Ext cadenas con concentración 2.0 Mol de NaCl.

Ahora con la presencia de más moléculas de NaCl podemos ver como solo la cadena 20% protonada tiene un valor acercado al inicial, con un promedio de 145.86 Å en un rango de (120.25-166.28) Å, es la única cadena en la cual la estructura no se cambia en gran manera, por otro lado para la cadena desprotonada con un valor promedio de 120.94 Å en un intervalo de (98.90-168.62) Å se puede observar una disminución rápida de la distancia para después continuar constante durante la simulación, esto es, cambio de una estructura lineal a una cavidad o torsión para después oscilar sobre esta, lo mismo pasa con la cadena 50% protonada en la cual la mitad de la simulación se mantiene como un polímero aproximadamente lineal y después sufre un cambio estructural significativo en un corto periodo de tiempo, con un promedio de 118.79 Å y un rango entre (85.78-166.71) Å.

Los casos de la cadena 80% y 100% protonadas simplemente la estructura va plegándose tomando una forma con la cual ambos extremos se encuentren cerca uno del otro mientras la simulación avanza, esta distancia se hace mas pequeña hasta llegar a un resultado casi idéntico.

Puentes de hidrogeno.

La importancia de los puentes de hidrogeno en las biomoléculas se debe a la que por un lado son suficientemente estables para mantener moléculas unidas y a su vez permitir una disociación rápido. Estabilizan la formación de la estructura secundaria.

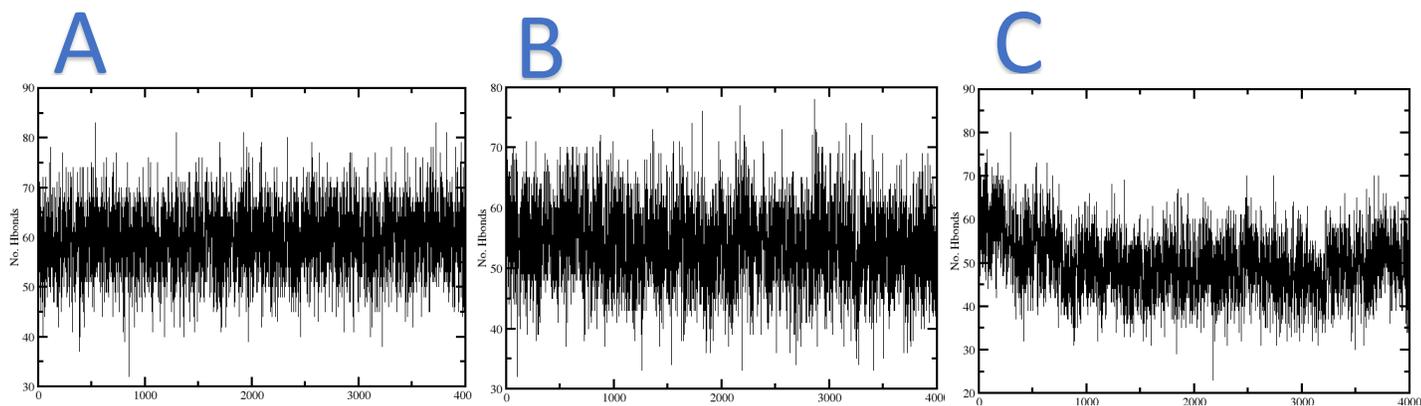


Figura 25. Puentes de hidrogeno intermoleculares para la cadena desprotonada.

Si analizamos la imagen anterior se puede observar con claridad el caso en el que se tiene un promedio menor de puentes de hidrogeno, correspondiente a la cadena desprotonada con una concentración de 2.0 Mol de NaCl (25C) al arrojar un valor de 49.77, mientras que para el caso de la cadena sin sales (25A) se tiene el mayor promedio con un valor de 59.49. Así mismo la cadena con una concentración de 0.5 Mol de NaCl (25B) tiene un promedio de 53.86.

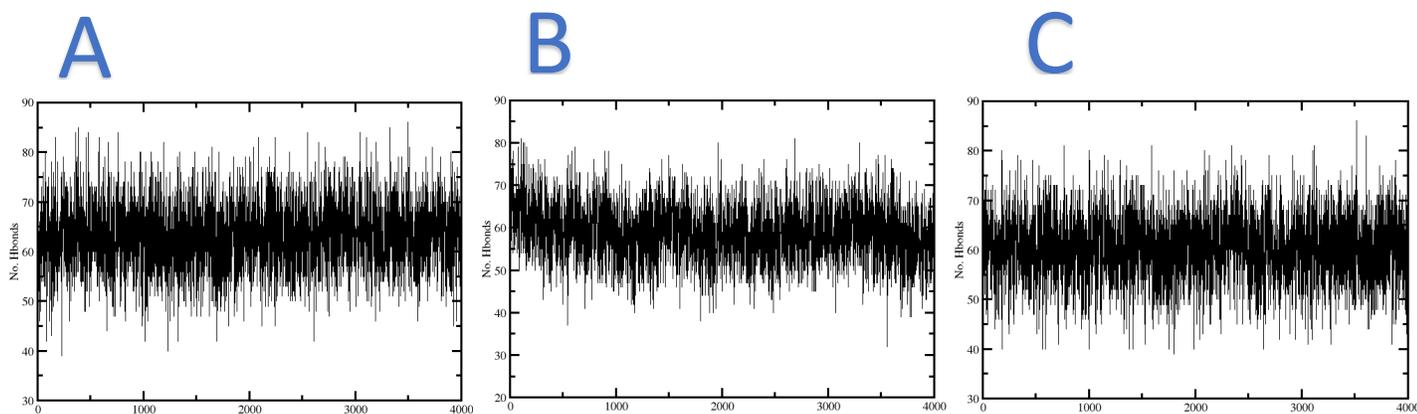


Figura 26. Puentes de hidrogeno intermoleculares para la cadena 20% protonada.

Al igual que en el análisis anterior el caso para el cual se presente un promedio de puentes de hidrogeno mayor es cuando existe ausencia de sales (26A), con un valor de 63.26 y el mínimo corresponde de igual forma a la cadena con una concentración de 2.0 Mol de NaCl (26C) con un valor de 58.57, comparando con el rango encontrado para el caso de la cadena

“SIMULACIÓN MOLECULAR DEL EFECTO IÓNICO EN POLÍMEROS DE QUITOSANO”.

desprotonada, el porcentaje de protonación de la cadena ayudo en la formación de puentes intermoleculares. Mientras que la cadena con una concentración de 0.5 Mol de NaCl (26B) se encuentra dentro del rango con un valor de 60.28.

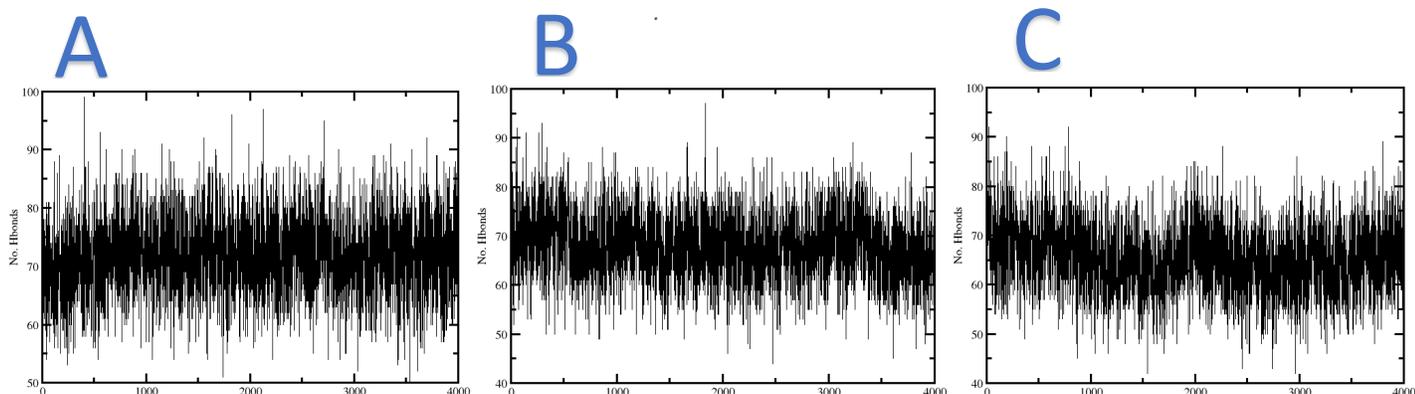


Figura 207. Puentes de hidrogeno intermoleculares para la cadena 50% protonada.

El valor promedio máximo en el caso de la cadena 50% protonada se presenta cuando el sistema no contiene sales (27A) con un valor de 71.70, para el caso cuando se tiene una concentración de 0.5 Mol de NaCl (27B) se tiene un promedio de 67.81, y el valor promedio mas bajo es el correspondiente a la cadena con una concentración de 2.0 Mol de NaCl (27C) siendo 65.29.

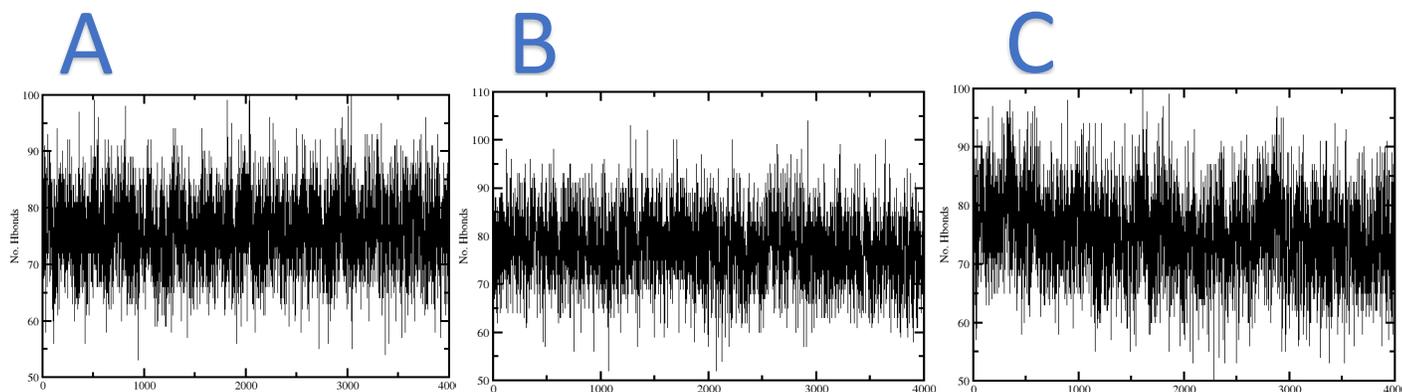


Figura 218. Puentes de hidrogeno intermoleculares para la cadena 80% protonada.

Para este caso se presente el menor rango obtenido dentro de las simulaciones al tener un mínimo de la cadena con concentración de 2.0 Mol de NaCl (28C) con un valor de 75.17, y un máximo de 77.56 correspondiente a la cadena con una concentración de 0.5 Mol de NaCl (28B), cabe mencionar es la única simulación en la cual la mayor cantidad de puentes de hidrogeno corresponde a la concentración 0.5 Mol de NaCl, ya que en todos los demás análisis este se presente para el sistema sin sales. Algo interesante ocurrió con la cadena sin sales (28A) cuyo promedio 75.73 es muy cercano al caso (28C).

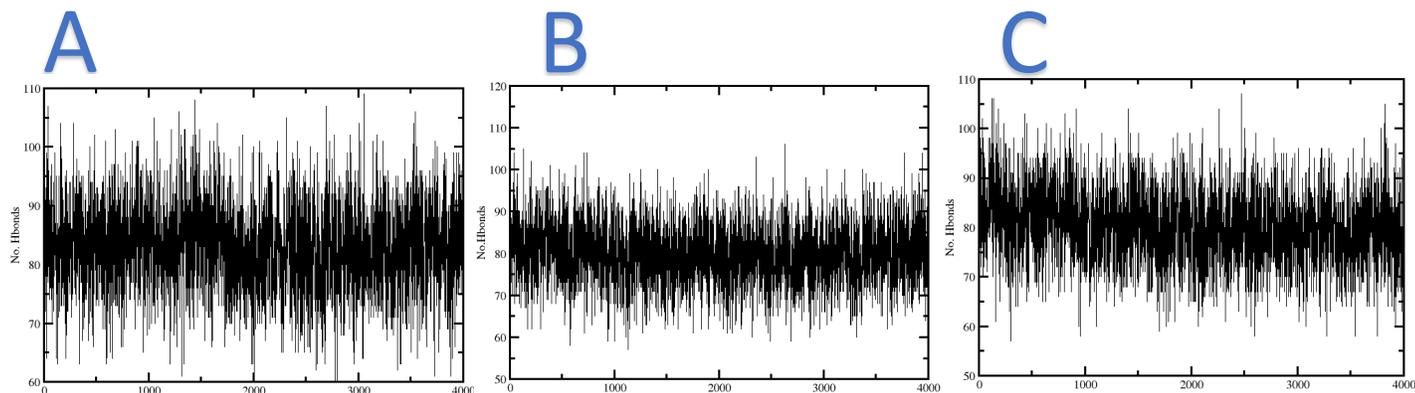


Figura 29. Puentes de hidrogeno intermoleculares para la cadena 100% protonada.

Al igual que en el análisis anterior se observa una similitud en el valor promedio entre las cadenas con sales (0.5 y 2.0) Mol de NaCl (29B) y (29C) respectivamente, cuyos valores son 79.92 y 80.15, presentan casi el mismo numero de puentes creados a lo largo de la simulación mientras que la cadena sin sales (29A), tiene un valor de 82.97 siendo este el mayor registrado entre todas las simulaciones.

Capítulo 5

Conclusiones

Al ser el principal objeto de estudio el efecto del grado de protonación de la cadena polimérica y su interacción con un ambiente salino, en esta tesis daremos unas breves conclusiones.

- En presencia de una concentración de 0.5 Mol de NaCl, las cadenas de glucosamina protonadas alrededor del 50% se comportan de una manera mas estable al no variar de forma brusca su estructura y permanecer cerca de su origen.
- Sistemas en los que no exista presencia de sales permite la estabilidad a la cadena polimérica y con esto no variar en gran manera su carácter lineal, sin embargo, también se presenta la estructura más débil, debido a la poca creación de puentes de hidrogeno.
- Para los casos donde se tiene un grado de protonación menor al 50% en ambiente salino se crea una cantidad de puentes de hidrogeno intermoleculares significativamente menor a los casos donde el grado de protonación es mayor.
- En presencia de iones Na^+ y Cl^- las cadenas sufren cambios significativos estructuralmente, comparado a cuando se tiene un sistema acuoso.
- En cada una de las simulaciones se presentan valles y estructuras cóncavas, la formación de este tipo de estructuras son de primordial interés en el proceso de encapsulamiento.
- El cambio estructural en la cadena polimérica esta ligado directamente al grado de protonación y la distribución de los protones agregados.

Apéndice A

Detalles de la simulación.

La descripción molecular esta basada en la MD clásica que utiliza el campo de fuerza CHARMM27 para proteínas especificando las interacciones de enlace, ángulos, diedros e impropios, además de interacciones entre átomos no enlazados Lennard-Jones y Coulomb [27]. La cadena polimérica de quitosano se solvato utilizando la representación atomística del agua TIP3W y dos sistemas a distintas concentraciones para NaCl. Las dos concentraciones con las que se preparó el sistema fueron 0.5 M y 2.0 M, utilizando los módulos de auto ionización y solvatación de VMD (Visual Molecular Dynamics) para generar las coordenadas correspondientes al agua y los iones, se construyeron 5 cadenas poliméricas de 35 monómeros (anillos), con distinto grado de protonación [28] haciendo uso de la interfaz gráfica GaussView.

Primero se preparo el sistema en dos etapas: minimización y equilibracion, llevadas a cabo utilizando NAMD2.6 código de dinámica molecular en paralelo diseñado para la simulación de grandes sistemas biomoleculares. El sistema fue minimizado con 30000 pasos, termalizado con 3000 (la cantidad de pasos necesaria para llegar a la temperatura deseada 300 K). El proceso de equilibracion del sistema se llevo a cabo con NAMD2.6 bajo condiciones periódicas de frontera. Al terminar la equilibracion inicial, la simulación de producción (40 ns) se realizó utilizando NAMD2.6, software que puede ejecutarse en CPUs y GPUs. La simulación se realizo en el ensamble NVT, con el fin de observar la interacción completa del ambiente salino, el agua y la cadena polimérica se utilizo una caja rectangular de 214 Å de largo, 48 Å de ancho y 68 Å de alto.

Frames (fotografías del sistema en un instante determinado) fueron tomados cada 500 pasos, generando un total de 4000 frames para realizar el análisis estructural presentado anteriormente. Las simulaciones presentadas en este trabajo se realizaron en el Cluster Olinka perteneciente al Laboratorio de Supercómputo de la Facultad de Ciencias de la UAEMex y el Cluster Yoltla que pertenece al Laboratorio de Supercómputo y Visualización en Paralelo de la UAM-Unidad Iztapalapa.

A continuación, se muestran los sistemas a distintas concentraciones (0.5 y 2.0) Mol de NaCl, además del sistema totalmente acusoso.

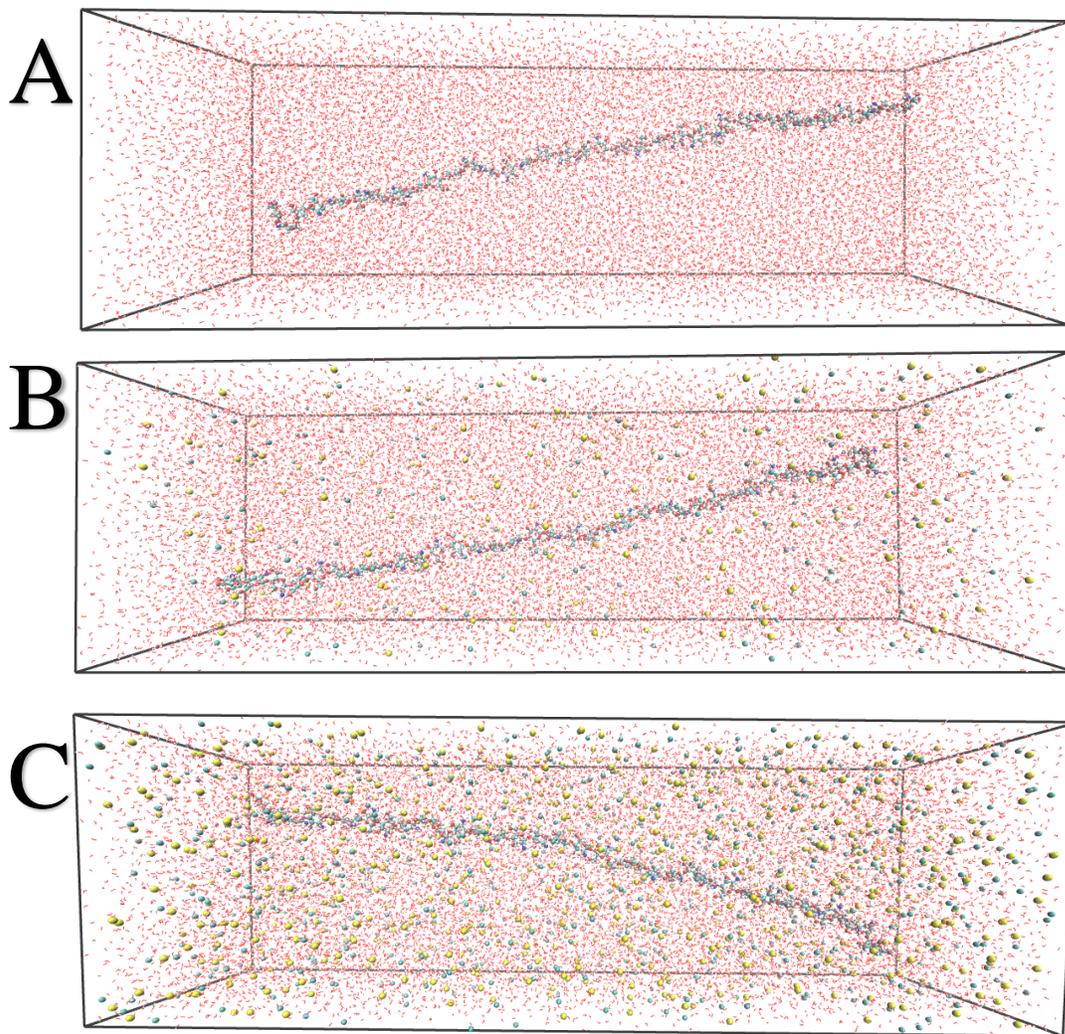


Figura 3022. Casos para los cuales se vieron simuladas las cadenas poliméricas, A solución acuosa neutra, B solución acuosa con 0.5 Mol de NaCl, C solución acuosa con 2.0 Mol de NaCl.

Para la Figura 30 se muestra el momento previo a comenzar la simulación de producción para la cadena 100% protonada y sus distintos casos **30A**, **30B**, **30C**, esto es, la estructura que tiene nuestro sistema al terminar la etapa de equilibración. Se puede observar claramente al momento de comenzar la simulación de producción, el sistema **30C** muestra una mayor curvatura en la cadena polimérica, comparado con los otros casos en donde la cadena no se encuentra en el centro de la caja de simulación, pero conserva una estructura lineal.

Referencias

- [1].Current Progress Son Bio-Based Polymers and Their Future Trends, Babu, R.P., O'Connor, K. & Seeram, R. Prog Biomater (2013) 2: 8. 0517-2-8; DOI: 10.1186/2194-0517-2-8
- [2].Chitosan in the Light of Nanobiotechnology: A Mini Review. Jain T, Kumar S, Dutta PK (2015). J Biomed Tech Res 2(1): 101. DOI: 10.19104/jbtr.2015.103
- [3].Characterization of Chitin and Chitosan Molecular Structure in Aqueous Solution Eduardo F. Franca, Roberto D. Lins, Luiz C. G. Freitas, and T. P. Straatsma, Journal of Chemical Theory and Computation 2008 4 (12), 2141-2149; DOI: 10.1021/ct8002964
- [4].Solvation properties of N-acetyl- β -glucosamine: molecular dynamics study incorporating electrostatic polarization. Zhong, Y., Bauer, B. A., & Patel, S. (2011). Journal of computational chemistry, 32(16), 3339-53 DOI:10.1002/jcc.21873
- [5].The molecular structure and conformational dynamics of chitosan polymers: An integrated perspective from experiments and computational simulations. Cunha, Richard & Soares, Thereza & Rusu, Victor & Pontes, Frederico & Franca, Eduardo & Lins, Roberto. (2012). The Complex World of Polysaccharides. 229-256. DOI: 10.5772/51803
- [6].Principles of Polymer Processing. Tadmor, Z., & Gogos, C. G. (2006). 4th ed. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience; ISBN: 978-0-471-38770-1
- [7].Preparation, characterization, and potential application of chitosan, chitosan derivatives, and chitosan metal nanoparticles in pharmaceutical drug delivery. Ahmed, Tarek A and Bader M Aljaeid. Drug design development and therapy vol. 10 483-507. 28 Jan. 2016, DOI:10.2147/DDDT.S99651
- [8].Chitosan: An Update on Potential Biomedical and Pharmaceutical Application Cheung, R.C.F.; Ng, T.B.; Wong, J.H.; Chan, W.Y. Marine Drugs 2015 13, 5156-5186 DOI: 10.3390/md13085156
- [9].Chitin and Chitosan: Production and Application of Versatile Biomedical Nanomaterials. Elieh-Ali-Komi, D., & Hamblin, M. R. (2016). International journal of advanced research, 4(3), 411-427., PMID: 27819009

- [10]. Chitosan nanoparticles-trypsin interactions: Bio-physicochemical and molecular dynamics simulation studies. Salar S., Mehrnejad F., Sajedi R.H., Arough J.M.; International Journal of Biological Macromolecules, 103, (2017), 902-909 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.140
- [11]. Molecular mechanisms for the adhesion of chitin and chitosan to montmorillonite clay, Wang Y., Wohlert J., Bergenstrahle M, Tu Y., Agren H., RSC Adv., 2015, 5, 54580-54588, DOI: 10.1039/C5RA06424D
- [12]. Molecular dynamics simulation study of chitosan and gemcitabine as a drug delivery system, Fariba Razmimanesh, Sepideh Amjad-Iranagh and Hamid Modarress, Journal of Molecular Modeling 2015 21, 165, DOI: 10.1007/s00894-015-2705-2
- [13]. Molecular Dynamics of a Water-Absorbent Nanoscale Material Based on Chitosan, Carlos H. Borca and Carlos A. Arango, The Journal of Physical Chemistry B 2016 120 (15), 3754-3764, DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b11230
- [14]. Solvation properties of N-acetyl- β -glucosamine: molecular dynamics study incorporating electrostatic polarization. Morrow B.H.; Payne G.F.; Shen J. J. Am. Chem. Soc., 2015, 137 (40), pp 13024–13030 DOI: 10.1021/jacs.5b07761
- [15]. Effect of Protonation State and N-Acetylation of Chitosan on Its Interaction with Xanthan Gum: A Molecular Dynamics Simulation Study, Dadou SM, El-Barghouthi MI, Alabdallah SK, Badwan AA, Antonijevic MD, Chowdhry BZ. Marine Drugs 2017 15(10), 298, DOI: 10.3390/md15100298
- [16]. <http://isaacs.sourceforge.net/phys/pbc.html>
- [17]. http://cmt.dur.ac.uk/sjc/thesis_dlc/node60.html
- [18]. Simulación con dinámica molecular de soluciones acuosas de etanolaminas en presencia de gases ácidos, R. López-Rendón, (Tesis, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, 2007).
- [19]. [https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Physical_Properties_of_Matter/Atomic_and_Molecular_Properties/Intermolecular_Forces/Specific_Interactions/Lennard-Jones_Potential](https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Physical_Properties_of_Matter/Atomic_and_Molecular_Properties/Intermolecular_Forces/Specific_Interactions/Lennard-Jones_Potential)

- [20]. http://www.grs-sim.de/cms/upload/Carloni/Tutorials/FMCP/Thermostats_and_Barostats.pdf
- [21]. Brief introduction to the thermostats, Yanxiang zhao.
- [22]. <https://www2.ph.ed.ac.uk/~dmarendu/MVP/MVP03.pdf>
- [23]. <http://www.eng.uc.edu/~beaucag/Classes/IntrotoPolySci/End-to-endDistance.htm>
- [24]. Which salt solutions prefer the toxins from *Crotalus durissus terrificus* Venom? Protein Crotamine as a case of study using molecular dynamic simulations; Onofre S.R, Caballero J., Yañez O.O., Navarro S.P., Guarneros N.L., Rodriguez R.F.
- [25]. Conformational dynamics of carbohydrates: Raman optical activity of D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine using a combined molecular dynamics and quantum chemical approach. Mutter S.T.; Zielinski F.; Cheeseman J.R.; Johannessen C.; Popelier P.L.; Blanch E.W. *Phys Chem Chem Phys*. 2015 Feb 28;17(8):6016-27. doi: 10.1039/c4cp05517a.
- [26]. Molecular Modeling of the Interaction between Chitosan and Silver and Palladium, Wenbo Wang, Materials Science and Engineering, Stony Brook University (Tesis, 2014)
- [27]. The Molecular Structure and Conformational Dynamics of Chitosan Polymers: An Integrated Perspective from Experiments and Computational Simulations, Richard A. Cunha, Thereza A. Soares, Victor H. Rusu, Frederico J.S, Eduardo F. Franca, Roberto D. Lins *The Complex World of Polysaccharides*, Desiree Nedra Karunaratne, IntechOpen, DOI: 10.5772/51803.
- [28]. Role of proton balance in formation of self-assembled chitosan nanoparticles. Dey, A., Kamat, A., Nayak, S., Danino, D., Kesselman, E., Dandekar, P., & Jain, R. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, (2018) 166, 127–134. doi:10.1016/j.colsurfb.