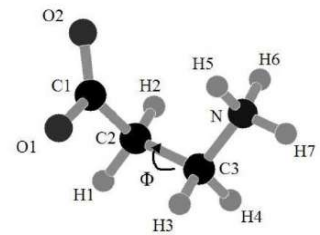
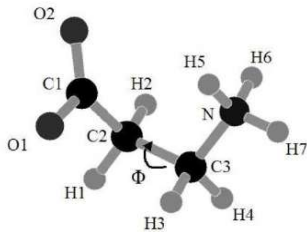


UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE FÍSICA

Estructura de la b-alanina en solución acuosa. Un estudio por dinámica molecular.



Valeria Eufemia Martín

*Tesina para alcanzar el grado de Licenciatura en Física.
Director: Mario G. Campo*

Índice

1. Introducción	3
1.1 La importancia del estudio de la hidratación de la β -alanina.....	3
1.2 Propiedades de agua.....	5
1.3 Modelos teóricos de agua líquida.....	9
2. Método computacional	13
2.1 Introducción.....	13
2.2 Procedimiento de dinámica molecular.....	15
2.3 Los principios de la simulación.....	16
2.3.1 Las condiciones periódicas.....	20
2.4 Potenciales de interacción.....	23
2.4.1 Interacciones de átomos no-ligados.....	23
2.4.1.1 Interacciones de van der Waals.....	23
2.4.1.2 Interacción Coulombiana.....	25
2.4.1.3 Dipolos y momentos multipolares de orden superior...27	
2.4.2 Interacciones de átomos ligados.....	28
2.4.2.1 Enlaces covalentes.....	28
2.4.2.2 Ángulos de enlace.....	29
2.4.2.3 Potenciales de torsión.....	30
2.5 Descripción de la molécula de β -alanina.....	31
2.6 Función de distribución radial.....	31
2.7 Números de hidratación.....	33
2.8 Puentes de hidrógeno.....	34
2.9 Factores de estructura.....	36
2.10 Tiempo de vida medio (τ).....	38
2.11 Coeficiente de difusión.....	39
3. Análisis de resultados	41
3.1 Sistema I.....	43
3.1.1 Función de distribución radial y números de hidratación.....	43
3.1.2 Densidad.....	45
3.1.3 Puentes de hidrógeno.....	46
3.1.4 Parámetros de orden traslacional y orientacional.....	49
3.1.5 Coeficiente de difusión.....	52
3.1.6 Tiempo de vida medio.....	52
3.2 Sistema II.....	54
3.2.1 Estructura de hidratación de la β -alanina.....	54

3.2.1.1	Función de distribución radial y números de hidratación.....	54
3.2.1.2	Puentes de hidrógeno entre la β -alanina y el agua.....	56
3.2.1.3	Tiempo de vida medio de las moléculas de agua alrededor de la β -alanina.....	57
3.2.2	Comportamiento del agua en presencia de la β -alanina.....	59
3.2.2.1	Función de distribución radial y números de hidratación.....	59
3.2.2.2	Densidad.....	60
3.2.2.3	Puentes de hidrógeno.....	61
3.2.2.4	Puentes de hidrógeno entre moléculas de agua clasificados por capas alrededor de la β -alanina.....	64
3.2.2.5	Parámetros de orden traslacional y orientacional.....	69
3.2.2.6	Coefficiente de difusión.....	70
3.2.2.7	Tiempo de vida medio.....	71
4.	Discusión	73
5.	Conclusión	81
	Referencias	84

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1 La importancia del estudio de la hidratación de la β -alanina

La β -alanina es un β -aminoácido que se encuentra naturalmente en animales, plantas y microorganismos. A diferencia de otros aminoácidos como la L-alanina, la β -alanina no está incorporada en las proteínas. Además, este aminoácido no es usado en la biosíntesis de proteínas ni enzimas. Se forma in vivo por degradación de dihidrouracilo y carnitina. Además es un componente de los péptidos naturales de la carnosina, anserina y ácido pantotéico. Bajo condiciones normales, la β -alanina es metabolizada dentro del ácido acético.

La β -alanina es un aminoácido inhibitorio al igual que la glicina (aunque mucho más débil). Su presencia disminuye la agregación inducida por espermina₄₊ observada en el ADN para concentraciones dadas de NaCl. Algunos autores sugieren que este fenómeno se debe a que la β -alanina aumenta la constante dieléctrica de la solución disminuyendo la fracción de cargas fosfato neutralizadas en el ADN y causando un aumento de la carga neta de polielectrolito.

El conocimiento de las características de hidratación de los aminoácidos como la β -alanina es de importancia fundamental para comprender las

propiedades funcionales y estructurales de las proteínas. Los aminoácidos forman zwitteriones ($\text{NH}_3^+\text{-X-COO}^-$) en el estado sólido y en medios polares y moléculas neutras ($\text{NH}_2\text{-X-COOH}$) en fase gaseosa o en vacío [1][2][3][4][5][6].

La β -alanina en particular interviene en diversos procesos biológicos de interés tales como procesos de neurotransmisión en sistemas nerviosos de mamíferos [7][8], como indicador de degradación de material orgánico[9][10], o como efector osmótico que modifica las propiedades eléctricas en solución del ADN [11][12][13] entre otros.

Otros aminoácidos similares (como la glicina zwitteriónica) muestran un comportamiento hidrofílico en los grupos NH_3^+ y COO^- , y un comportamiento hidrofóbico en la zona central de la molécula [14][15][16][17]. Este comportamiento produce una alteración de la estructura del agua que rodea la molécula y, a grandes concentraciones, modifica también la estructura y comportamiento de todo el solvente [17][18] .

El comportamiento conformacional de la molécula de β -alanina en solución se ha establecido por métodos de RMN. En solución acuosa se encuentra que los mínimos de energía se encuentran para conformaciones internas con el ángulo $\Phi \approx -60^\circ$ (gauche), y $\Phi \approx 180^\circ$ (trans o anti-gauche), con una leve preferencia a la conformación anti-gauche [19][20][21].

Resultados de cálculos *ab initio* sugieren que, en la fase gaseosa, la conformación trans de la molécula de β -alanina debe ser menos estable que la conformación gauche alrededor de 20 o más kcal/mol [22][23]. La atracción electrostática no produce, como habría de esperarse, un máximo acercamiento entre los grupos $-\text{NH}_3$ y $-\text{CO}_2$. Así, el valor de Φ no es 0 sino que resulta en

todos los casos mayor que 44° . Gregoire et al. [19] indica que este efecto se debe a la existencia de un equilibrio entre las fuerzas de atracción electrostática y a la repulsión estérica entre aquellos grupos.

Dragčević, et al, [24] realizó medidas de potencial de superficie y tensión superficial de β -alanina en interfases electrolito-aire y agua de mar-aire. Según sus resultados, a concentraciones salinas menores a 5% y baja concentración de β -alanina ($c < 10^{-5}$ mol/dm³), el grupo $-\text{COO}^-$ apunta hacia el aire, mientras que NH_3^+ queda sumergido en el solvente. Los autores sugieren que esto resulta un indicador de que ocurre una mejor estabilización por parte del solvente con el grupo amino que en el grupo carboxílico.

En este contexto, en este trabajo se estudia la hidratación de la molécula de β -alanina, la modificación de la estructura del agua en su entorno y el efecto de la temperatura, utilizando dinámica molecular clásica (MD). Los resultados permitirán obtener una perspectiva de cómo la molécula interacciona con este solvente.

1.2 Propiedades del agua:

Resultan apropiados algunos comentarios acerca del agua y los modelos existentes de esta molécula. El agua (H_2O) es la tercer molécula en abundancia en el universo (después de H_2 y CO), la sustancia más abundante en la Tierra y la única que se encuentra como líquido inorgánico en forma natural. Es claro que la vida en la Tierra depende de su particular estructura y de las propiedades anómalas del agua líquida. En particular, su gran capacidad calorífica y el alto contenido de agua en los organismos contribuyen a la regularización térmica de

los mismos y evita fluctuaciones locales de temperatura. El alto calor latente de evaporación produce resistencia a la deshidratación y evita enfriamientos considerables por evaporación.

El agua es un excelente solvente debido a su polaridad, alta constante dieléctrica y tamaño molecular pequeño, particularmente para compuestos iónicos y polares, y sales (lo que hace que sea difícil obtener agua pura). Además tiene la capacidad de ionizarse, permitiendo fácilmente el intercambio entre moléculas, contribuyendo de este modo las interacciones iónicas en biología.

Posee también propiedades únicas de solvatación, las que determinan, en buena medida, las estructuras tridimensionales de macromoléculas biológicas (en especial proteínas y ácidos nucleicos) en solución y por tanto sus funciones. Esta capacidad e hidratación contribuye a la formación de geles que pueden experimentar reversiblemente transiciones de fase del tipo sol-gel, y que son la base de varios mecanismos moleculares [25].

El hecho de que la densidad máxima del agua se encuentra a 4 °C, por encima de la densidad del hielo, resulta en: (i) la necesidad de que toda la masa de agua (y no sólo su superficie) está cerca de 0 °C antes de que se congele, (ii) que el congelamiento de ríos, lagos y océanos ocurra desde la superficie hacia abajo, lo que aísla el agua evitando que se produzca más congelamiento y permitiendo el rápido descongelamiento, y (iii) que el proceso de convección térmica producido por las diferentes densidades del agua con la temperatura ocasione las mezclas estacionales de aguas templadas profundas. La gran capacidad calorífica de mares y océanos les permite actuar como reservorios

térmicos,. De modo que las variaciones de temperatura marina son un tercio de las variaciones de la Tierra, y por lo tanto moderan nuestro clima. La compresibilidad del agua reduce el nivel del mar en aproximadamente 40 metros, dándonos un 5% más de tierra [26].

En estado condensado, las moléculas de agua forman una gran red unida por puentes de hidrógeno, formando agregados (clusters) localizados y estructurados.

El agua tiene la fórmula molecular H_2O , pero los átomos de hidrógeno están intercambiándose constantemente debido a procesos de protonización/desprotonización. Estos procesos son catalizados por ácidos y bases, y aún cuando ocurren muy lentamente (a pH 7), el tiempo de residencia es del orden del milisegundo. Este período resulta mucho mayor que los tiempos encontrados en otros fenómenos como las uniones puente de hidrógeno o propiedades de hidratación, por lo que el agua es considerada como una estructura permanente.

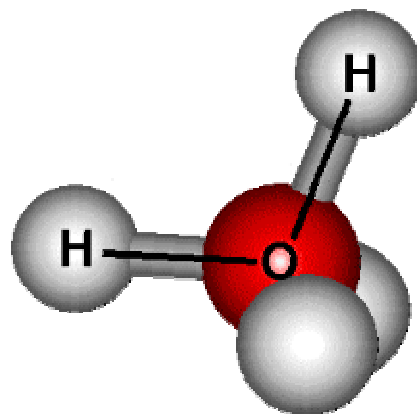


Figura 1.2.1: Molécula de agua.

Las moléculas de agua son simétricas con dos planos especulares de simetría y un eje de rotación doble. Los átomos de hidrógeno pueden poseer espín nuclear paralelo (agua orto) o antiparalelo (agua meta). A cero grado Kelvin, la razón orto es 0:1, llegando a 3:1 a temperaturas más altas.

Se suele describir a la molécula de agua con cuatro orbitales híbridos sp^3 , dos de los cuales se asocian con los átomos de hidrógeno, quedando libres los dos restantes, tal como se representa en la figura 1.2.2. En un arreglo tetraédrico perfecto, los ángulos entre las uniones atómicas y orbitales libres deberían ser de 109.47° , y así se encuentran en fases condensadas como el hielo hexagonal. En la figura 3 se esquematiza la distribución de densidad electrónica (omitiendo la densidad alrededor del oxígeno por claridad). Para una molécula aislada, la longitud O-H calculada es de 0.9584Å , y el ángulo H-O-H es de 104.45° . Los valores experimentales para la molécula de agua en estado gaseoso son de 0.95718Å para la unión O-H, y 104.474° para el ángulo H-O-H [27].



Figura 1.2.2: Distribución de densidad electrónica.

Estos valores no se mantienen en el líquido, donde cálculos *ab-initio* (longitud O-H 0.991Å , ángulo H-O-H 105.5° [28]) y estudios de difracción de neutrones (longitud O-H 0.970Å , ángulo H-O-H 106° [29]) arrojan valores levemente

mayores, que son causados por las uniones puente de hidrógeno que debilitan la unión covalente.

Se ha realizado un gran esfuerzo en determinar la estructura de pequeños agregados (clusters) aislados de agua. El más favorable energéticamente es el mostrado en la figura 1.2.3 a través de un corte en la distribución de la densidad electrónica. Se aprecia la geometría tetraédrica de la unión.

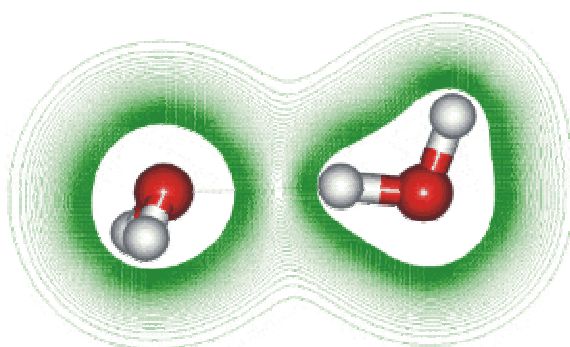


Figura 1.2.3: Dímero de agua.

1.3 Modelos teóricos de agua líquida:

Con la finalidad de reproducir teóricamente los datos experimentales, se han propuesto diversos modelos de agua líquida. Estos pueden agruparse en dos líneas principales: Modelos heurísticos y de interacción.

De nuestro interés resultan los modelos de interacción, los que parten de la definición del potencial de interacción, que consisten en potenciales de pares puros o efectivos. Los potenciales descritos aquí pertenecen al nivel de descripción de Born-Oppenheimer [30], que consiste en suponer que los movimientos electrónicos y nucleares no están acoplados, dado que los electrones poseen mucho menos masa y se mueven mucho más rápido que los núcleos. Esto permite describir la configuración de estructuras moleculares en

términos de las posiciones nucleares de los átomos. Por lo tanto, la descripción de una molécula en términos de longitudes de uniones o ángulos depende de la validez de la aproximación de Born-Oppenheimer.

Una vez definidos estos potenciales intermoleculares, pueden seguirse dos líneas: los métodos de simulación como dinámica molecular o Monte Carlo, o métodos basados en la solución para las funciones de distribución, de ecuaciones integrales obtenidas a partir de diversas aproximaciones realizadas en el formalismo mecánico-estadístico exacto de los líquidos.

Existe una gran diversidad de modelos diseñados específicamente para ser usados con métodos de simulación. En general, pueden dividirse en cuatro grupos dependiendo de la forma en que se evalúa la función potencial total: potencial de pares puros, potencial de pares puros extendido, potencial de pares efectivo y potenciales polarizables. Además, se pueden distinguir también según cómo se defina el potencial intramolecular que define la geometría molecular. En este sentido, existen dos enfoques: un modelo rígido en el que las longitudes y ángulos de las uniones se mantienen fijos, y otro no rígido en el que es necesario definir un potencial intramolecular. Sin embargo, este último consume mucho tiempo de cálculo ya que los movimientos intramoleculares (vibraciones) son mucho más rápidos que los modelos rotacionales y trasnacionales. También hay ciertos estudios en la literatura en donde se utilizan modelos muy simples que representan un modo simplificado algunos aspectos del potencial de interacción del agua, a los que se los denomina modelos simples. En la tabla 1.3.1 se hace una clasificación de estos modelos con una breve descripción. En general, en los

trabajos de simulación se puede encontrar cualquier combinación de potencial con geometría rígida/no rígida.

Los modelos utilizados en simulación consisten por lo general en describir las moléculas como un conjunto de cargas en cuyos centros se definen potenciales que dan cuenta de la energía de dispersión y repulsión (por ejemplo del tipo Lennard-Jones (LJ)). Como ejemplo de estos modelos se puede mencionar el de Ben-Naim Stillinger (BNS) [31], quienes representan la molécula de agua por cuatro cargas que dan cuenta de las interacciones electrostáticas no centrales más un potencial de LJ central. Un refinamiento de este modelo dio lugar a uno de los modelos de agua más utilizados: el ST2 [32].

Un modelo simple compuesto por tres cargas puntuales es el SPC (Simple Point Charge) [33]. El uso de cargas puntuales es una de las maneras más simples de describir el momento dipolar permanente y la direccionalidad de las interacciones electrostáticas. En esta descripción las cargas se localizan sobre las masas atómicas, y se agrega un potencial LJ 6-12 en la posición del átomo oxígeno. La inclusión del término de autoenergía condujo a una reparametrización del modelo SPC dando origen a otro de los modelos más utilizados en simulaciones denominado SPC/E (Extended Simple Point Charge) [34].

Potencial:	<p>A- <u>Potencial de pares puro</u>: se basa en la interacción entre dos moléculas de agua. No se incluyen términos no aditivos.</p> <p>B- <u>Potencial de pares puro extendido</u>: como A pero refinado con términos de interacciones de tres cuerpos o superiores.</p> <p>C- <u>Potencial de pares efectivo</u>: se incluyen términos no aditivos en forma promediada. No representa la interacción real de dos moléculas de agua.</p> <p>D- <u>Modelos polarizables</u>: se incorporan términos no aditivos en forma detallada, introduciendo el concepto de polarizabilidad.</p> <p>E- <u>Modelos simples</u>: tienen en cuenta aspectos cualitativos del potencial de interacción del agua en forma simplificada.</p>
Geometría:	<p>1- <u>Modelos rígidos</u>: las longitudes y ángulos de las uniones se mantienen fijas.</p> <p>2- <u>Modelos no rígidos</u>: la geometría molecular se describe mediante un potencial de interacción intramolecular.</p>

Tabla 1.3.1: Clasificación de modelos.

Para finalizar se puede mencionar una familia de potenciales de tres cargas TIPS (Transferable Intermolecular Potentials) y TIP3P, y de cuatro cargas, TIPS2 y TIP4P que fue desarrollada por Jorgensen [35]. Estos potenciales fueron diseñados para simular soluciones acuosas de compuestos orgánicos pequeños, como alcoholes y éteres.

Capítulo 2

MÉTODO COMPUTACIONAL

2.1 Introducción:

Durante los últimos 30 años la computadora ha adquirido una posición preponderante en las ciencias, debido al rápido crecimiento del poder computacional. Éste ha proporcionado la forma de simular una variedad de procesos físicos a nivel atómico.

La simulación computacional es una herramienta poderosa para predecir las propiedades moleculares; inaccesibles para los experimentos; una vez que la fiabilidad de los modelos moleculares, campos de fuerza y procedimientos computacionales han sido establecidos por comparación de propiedades simuladas con las conocidas experimentalmente.

Esto permite diseñar sustancias o moléculas de ellas que poseen propiedades específicas útiles en aplicaciones prácticas, por ejemplo, en aplicaciones en drogas o en diseño de vacunas, ingeniería de proteínas o material científico.

El modelo más corriente de sistema molecular en una computadora es el estático. Por ejemplo, al realizar cálculos cuánticos en distribución de cargas en

equilibrio o cálculos en mecánica molecular sobre una o varias conformaciones de mínima energía de una molécula.

Sin embargo, un sistema molecular a temperatura ambiente no es principalmente de carácter estático. Así, se podría desear conocer la función de distribución multidimensional de todas las coordenadas atómicas y su evolución a través del tiempo. Pero, en conjunto, éste conocimiento nunca puede ser completo. Sólo una parte del espacio de configuraciones puede ser buscado para conformaciones de energía (libre) baja.

La técnica de simulación computacional de dinámica molecular proporciona la posibilidad de escanear una parte del espacio de configuración que es inaccesible para el sistema molecular a una temperatura dada.

El paquete de simulación utilizado en este trabajo es el GROMOS [36] (un acrónimo de Groninger Molecular Simulation). Este es un programa que ha sido desarrollado para el modelado de la dinámica de (bio)-moléculas.

GROMOS tiene las siguientes capacidades básicas:

- 1) Simulación de proteínas o moléculas arbitrarias usando dinámica molecular (MD).
- 2) Análisis de conformaciones moleculares obtenidas por experimentos (Rayos X, NMR) por simulación computacional.

El paquete GROMOS fue originalmente creado para la simulación de proteínas. Con el transcurso del tiempo ha evolucionado en un paquete de simulación molecular con propósitos más amplios o generales.

GROMOS contiene seis tipos de programas:

- 1) Programas que construyen una topología molecular.

- 2) Programas que transforman datos no-GROMOS de secuencia, forma y formato requerido por GROMOS.
- 3) Programas que generan coordenadas atómicas.
- 4) Programas que realizan simulaciones.
- 5) Programas que analizan configuraciones o secuencias de configuraciones.
- 6) Programas que crean o reducen archivos de coordenadas o transforman coordenadas atómicas a formato especial.

2.2 Procedimiento de dinámica molecular

En una simulación digital el comportamiento del modelo a estudiar se analiza resolviendo las ecuaciones apropiadas y los resultados se obtienen, primariamente, en forma de cifras. Dado que una muestra, por pequeña que sea, contiene un número muy grande de moléculas se han desarrollado modelos estadísticos para tratar de conectar el mundo molecular con el macroscópico, lo que constituye el estudio de la Mecánica Estadística. El propósito de la simulación digital es realizar el estudio del sistema mediante el seguimiento individual de las moléculas y analizar el comportamiento del todo como el resultado final de la contribución de sus partes.

Existen básicamente dos procedimientos para la simulación digital: Monte Carlo (MC) y Dinámica Molecular (DM). Con el primero es posible obtener propiedades estadísticas del sistema (presión, estructura media, etc) mientras que con el segundo se puede además obtener diversas propiedades dinámicas, tales como coeficientes de difusión, viscosidad y otros.

La mecánica estadística establece relaciones entre las propiedades microscópicas (esencialmente los potenciales de interacción entre las partículas consideradas) y el mundo macroscópico. Para atacar cualquier problema de esta índole es necesario en primer término plantear un modelo. La resolución el problema, en torno al modelo considerado, puede resultar de dificultad variable. Solo algunos problemas son solubles en forma exacta; en la mayoría de los casos son necesarias aproximaciones de diferente nivel y características. La comparación del resultado final con el mundo real (los resultados experimentales) puede indicar discrepancias entre la predicción teórica y los experimentos. Esta discrepancia puede deberse tanto a las características del modelo empleado como a las aproximaciones teóricas. La simulación provee resultados que se pueden considerar como exactos para el modelo estudiado. La comparación de los resultados teóricos con los obtenidos mediante simulación representa un método valioso para la verificación de teorías.

Desde otro punto de vista es posible utilizar la simulación como un método de evaluación del modelo utilizado. Si los resultados de simulación se comparan con los experimentales se podrá establecer el grado de confiabilidad del modelo para representar la realidad. Este aspecto es de primordial importancia ya que representan grandes posibilidades para la simulación.

2.3 Los principios de la simulación:

La idea básica consiste en suministrar a la computadora la posición de las partículas y su potencial de interacción. El potencial de interacción entre dos partículas se expresa en términos de sus características específicas, tamaño, forma

y valor y distribución de la carga eléctrica. El potencial de interacción en un sistema de muchas partículas se obtiene a partir del potencial de interacción de pares, tripletes, etc. La primera suposición que se hace es que dado el potencial entre las dos partículas v_{ij} el potencial para las N partículas de sistema se obtiene como la suma sobre todos los pares posibles, es decir:

$$V(r_1, r_2, \dots, r_N) = \sum_{i < j}^N v_{ij} \quad (2.3.1)$$

Se deja de lado los potenciales de tres o más partículas para tomar solamente las interacciones de a pares.

De esta manera es posible obtener la energía potencial del sistema. Conociendo el potencial de cada par se tiene que la fuerza que la partícula j ejerce sobre la partícula i estará dada por:

$$f_{ij} = \frac{\partial v_{ij}}{\partial r} \quad (2.3.2)$$

Donde v_{ij} es el potencial de interacción del par i, j . De donde surge que la fuerza neta que todas las partículas ejercen sobre ella será:

$$F_i = \sum_{\text{vectorial } i \neq j}^N f_{ij} \quad (2.3.3)$$

Se llama configuración del sistema al conjunto de posiciones y velocidades, que designaremos con X . Así, $X(t_0)$ corresponderá a la configuración inicial. Puesto que se conoce, a través del potencial de interacción y las posiciones, las fuerzas que actúan sobre cada partícula, se puede calcular la aceleración, posiciones y velocidades que tendrá cada partícula después de transcurrido un intervalo de tiempo Δt . Esto constituye la configuración a $t_1 = t_0 + \Delta t$, $X(t_1) = X(t_0 + \Delta t)$.

La reiteración de este proceso nos lleva a obtener una serie de configuraciones:

$$X(t_0), X(t_1), X(t_2), \dots, X(t_n)$$

Que representaran la evolución del sistema.

En el caso de un sistema aislado como el que se pretende simular, el mismo no intercambia energía con el medio (la energía total se mantiene constante) y se distribuye entre energía potencial-dependiente de la posición (y orientación) de las partículas- y la energía cinética –que depende de la velocidad y las masas de las mismas. La configuración inicial es arbitraria y, en general, estará bastante alejada del estado real. Desde el punto de vista energético esto significa que la energía potencial de la configuración inicial será muy grande. A lo largo de la simulación el sistema evoluciona hacia una energía potencial menor con el consiguiente aumento de la energía cinética. Al progresar, la simulación se acerca a la energía potencial de equilibrio, pero el aumento de la energía cinética (esto es, el aumento de las velocidades de las partículas) implica un aumento de la temperatura. Si se prosigue sin acelerar el sistema se pueden alcanzar temperaturas muy ajenas a nuestro interés. Entonces, es conveniente “enfriar” el sistema, es decir reducir las velocidades apropiadamente para acercarnos a la temperatura que nos interesa. Es probable que se deba repetir el procedimiento de reducir las velocidades varias veces antes de lograr que la energía potencial se mantenga estable y, consecuentemente, la energía cinética (y por lo tanto la temperatura) esté dentro de los límites deseados.

La simulación de un sistema requiere establecer las condiciones de contorno para el mismo. La condición más simple es que nuestro sistema límite

con el vacío. Esta condición, si bien en general inapropiada, puede ser parcialmente aceptable para moléculas aisladas pero no resulta apropiada en absoluto para simular líquidos, soluciones o sólidos.

La simulación del sistema inmerso en el vacío produce efectos generalmente indeseados. Si se trata de una molécula única, aquellos átomos en contacto con el vacío estarán afectados de fuerzas diferentes a las que existen en un sistema con condiciones de borde reales produciendo una distorsión de la superficie. Para macromoléculas esto significa que la conformación superficial estará deformada; para moléculas chicas la conformación de toda la molécula puede verse afectada. Es claro que podemos tratar de evitar al menos en parte estos efectos indeseados introduciendo ciertas particularidades en el campo de fuerzas. En términos generales, ya sean moléculas en solución como sólidos, estarán inmersos en un fluido: el solvente o un gas en uno y otro caso.

Ninguno de los problemas mencionados existiría para un sistema lo suficientemente grande. Pese al enorme desarrollo de los equipos de computación es evidente que el número de partículas que se puede manejar es pequeño respecto de cualquier sistema real. En una muestra macroscópica, cuyo número de partículas es del orden de 10^{24} , la mayoría de las moléculas están en el "interior" de la muestra. No ocurre lo mismo en una muestra de tamaño reducido. En la simulación se puede manejar alrededor de 1000 partículas; para este número, suponiendo una distribución regular en un cubo, 522 de ellas estarán en la superficie. Una solución consiste en utilizar condiciones periódicas de contorno.

2.3.1 Las condiciones periódicas:

El establecer condiciones periódicas de contorno significa que se consideran para el cálculo no solamente la caja de simulación “real” sino además sus imágenes, es decir repetición periódica de la unidad básica de simulación.

En el caso bidimensional se observa que cada partícula está rodeada por otras, es decir no hay partículas en la superficie. Cada partícula está sometida a la interacción de todas las partículas de su alrededor, ya sea por las propias partículas de la caja o sus imágenes. Es evidente que si la interacción se extiende sin límite es posible que una partícula sea afectada dos veces por una dada, la “real” y su imagen. Para evitar esta situación artificial es necesario establecer un radio de corte R_c para el potencial. Este límite en el alcance de la interacción no puede ser muy corto, puesto que produciría una situación muy artificial, ni debe superar la mitad de la caja. ($R_c \leq L/2$, donde L es la longitud de la arista menor, puesto que no lograría el efecto buscado).

Existe otra consecuencia en la existencia de las condiciones periódicas de contorno. Al no existir superficie, ninguna de las partículas puede abandonar la caja. Si seguimos la trayectoria de una partícula que abandona la caja, se ve que una de sus imágenes ingresa por el lado opuesto. De esta manera se mantiene constante el número de partículas que se está simulando.

El caso más simple para las condiciones periódicas de contorno es el correspondiente a una caja rectangular. Puesto que el cálculo de la energía potencial del sistema requiere las distancias entre pares de partículas se debe utilizar un criterio para obtener las distancias entre las mismas, aplicando las condiciones periódicas de contorno.

Para evitar los efectos superficiales se debe obtener la mínima distancia entre las partículas y sus imágenes. La implementación no ofrece ninguna dificultad, como se puede ver en los ejemplos que siguen, los que se ilustran mediante instrucciones en FORTRAN.

Se denomina BOX(1), BOX(2) Y BOX(3) a la longitud de la caja en cada uno de los ejes. Sean dos partículas i,j, de coordenadas X(I), Y(I), Z(I) y X(J), Y(J), Z(J). La distancia entre las mismas será:

$$RIJ = \text{SQRT}(XIJ^{**2} + YIJ^{**2} + ZIJ^{**2})$$

con

$$XIJ = X(I) - X(J)$$

$$YIJ = Y(I) - Y(J)$$

$$ZIJ = Z(I) - Z(J)$$

La distancia obtenida de esta manera corresponderá a la distancia entre partículas “reales”, es decir las que se encuentran en la caja, independientemente de que la distancia a alguna de sus imágenes sea menor. Se debe, por lo tanto, hacer el análisis y, si es necesaria, la corrección correspondiente de la siguiente manera.

$$\text{IF}(\text{ABS}(XIJ) .GT. (0.5*\text{BOX}(1))) XIJ = XIJ - \text{ABS}(XIJ)*\text{BOX}(1)/XIJ$$

$$\text{IF}(\text{ABS}(YIJ) .GT. (0.5*\text{BOX}(2))) YIJ = YIJ - \text{ABS}(YIJ)*\text{BOX}(2)/YIJ$$

$$\text{IF}(\text{ABS}(ZIJ) .GT. (0.5*\text{BOX}(3))) ZIJ = ZIJ - \text{ABS}(ZIJ)*\text{BOX}(3)/ZIJ$$

Si se observan las instrucciones indicadas se puede ver que se obtienen los valores buscados. Obviamente la programación final requerirá un código más eficiente

que el mostrado arriba. Una forma muy compacta de obtener las distancias es mediante las instrucciones

$$XIJ = XIJ - NINT(XIJ/BOX(1))*BOX(1)$$

$$YIJ = YIJ - NINT(YIJ/BOX(2))*BOX(2)$$

$$ZIJ = ZIJ - NINT(ZIJ/BOX(3))*BOX(3)$$

donde la función NINT(X) devuelve el valor entero más próximo a X. Estas instrucciones reemplazan tanto el análisis como la corrección.

Cuando una partícula escapa por un lado de la caja reentrará por el lado opuesto. Esto requiere el cálculo de las nuevas coordenadas. Para el presente caso esto se realiza mediante la transformación

$$X(I) = X(I) - NINT((X(I) - 0.5*BOX(1)/BOX(1))*BOX(1))$$

$$Y(I) = Y(I) - NINT((Y(I) - 0.5*BOX(2)/BOX(2))*BOX(2))$$

$$Z(I) = Z(I) - NINT((Z(I) - 0.5*BOX(3)/BOX(3))*BOX(3))$$

La existencia de condiciones periódicas rectangulares produce la simulación de un cristal. El sistema resulta un tanto artificial para líquidos y amorfos para los cuales el tamaño de la caja de simulación debe ser adecuadamente grande.

La consideración de las imágenes pone una restricción en el alcance del potencial ya que, de lo contrario, una partícula puede interactuar con su propia imagen, lo que resulta peligroso para la descripción acabada del sistema. El alcance del potencial es la mitad de la menor longitud de la caja. Se puede establecer ese límite para cada componente, que es lo que se llama método de

mínima imagen, o establecer como alcance del potencial una distancia (igual o menor que la mitad del menor de los lados de la caja) con lo que se establece el radio de corte R_c .

2.4 Potenciales de interacción:

El potencial de interacción [37] entre los elementos participantes en la simulación define, junto a la topología, el modelo molecular. Este potencial de interacción, llamado también el campo de fuerza, debe describir lo más aceptablemente posible las interacciones reales y ser lo suficientemente simple como para permitir el cálculo en tiempos razonables. Puesto que incorporar “todas” las componentes de la interacción es imposible se trata indefectiblemente de aproximar.

A efectos de lograr una eficiencia adecuada se utilizan potenciales efectivos, que deben ser parametrizados para cada sistema atómico-molecular particular.

Básicamente, los potenciales se dividen entre potenciales para átomos ligados y potenciales para átomos no-ligados.

2.4.1 Interacciones de átomos no-ligados:

2.4.1.1 Interacciones de Van der Waals:

La expresión más usual para representar las interacciones de van der Waals es el potencial de Lennard-Jones

$$V_{ij} = 4e \left[\left(\frac{\sigma}{\bar{r}_{ij}} \right)^n - \left(\frac{\sigma}{\bar{r}_{ij}} \right)^m \right] \quad (2.4.1)$$

con $\bar{r}_{ij} = r_i - r_j$, donde i y j identifican las átomos interactuantes. El valor mínimo del potencial es -150 y la región repulsiva comienza a $r = \sigma$.

Una de las elecciones más frecuentes (y que se utiliza como ejemplo) es la de $n = 12$ y $m = 6$. Efectuando los reemplazos correspondientes se puede reescribir el potencial L J como

$$V_{ij} = \left(\frac{C_{12}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_6}{r_{ij}^6} \right) \quad (2.4.2)$$

Puesto que $\vec{F} = -\partial V / \partial \bar{r}$ la fuerza correspondiente al potencial (2) es

$$\vec{F}_i = - \left(-12 \frac{C_{12}}{r_{ij}^{12}} + 6 \frac{C_6}{r_{ij}^6} \right) \left(\frac{\bar{r}_{ij}}{r_{ij}^2} \right) \quad (2.4.3)$$

y
$$\vec{F}_i = -\vec{F}_j \quad (2.4.4)$$

Los parámetros C_{12} y C_6 deben ser los correspondientes a los tipos de átomos involucrados. La selección de los valores particulares corresponde a la parametrización particular del potencial. A efectos de disminuir la enorme tarea que significa obtener parámetros apropiados para cada par de átomos involucrados en la simulación es frecuente utilizar una generalización de la regla de Berthelot, es decir

$$C_{12}(ij) = \sqrt{C_{12}(ii)} \sqrt{C_{12}(jj)} \quad (2.4.5)$$

$$C_6(ij) = \sqrt{C_6(ii)} \sqrt{C_6(jj)} \quad (2.4.6)$$

De esta manera la determinación de los parámetros interatómicos de interacción mutua resulta suficiente para aplicar a cualquier par de átomos. En general esta regla es suficientemente precisa.

Existe una situación que debe destacarse. Cuando se trata de átomos muy próximos, por ejemplo terceros vecinos, en una molécula los parámetros de van der Waals difieren de los normales. Si no se cuenta con parámetros apropiados, la reducción a la mitad del parámetro C_{12} es una elección razonable. Cuando utilizamos parámetros obtenidos para solución, la elección de los valores para los terceros vecinos (interacción 1-4) es una elección razonable. Se debe notar que los primeros y segundos vecinos son átomos ligados (por la distancia y ángulo de enlace), por lo que no intervienen en la discusión precedente.

El radio de corte no tiene, en general, significación en este tipo de potencial debido a su corto alcance. Un radio de corte típico de 0.7-0.8Å es más que suficiente como para poder despreciar la interacción de largo alcance.

2.4.1.2 Interacción Coulombiana:

La interacción eléctrica se expresa como

$$V_{ij} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (2.4.7)$$

Donde q_α es el valor de la carga atómica parcial y ϵ_0 la permitividad del vacío.

El valor de la permitividad es materia de discusión. Sin embargo, cuando se trata de un sistema a nivel atómico se debe utilizar la permitividad del vacío.

La determinación de las cargas parciales (aún para moléculas neutras) es un problema complejo y tiene una relevancia particular para una correcta modelización.

La necesidad de establecer un radio de corte R_c para la interacción plantea un problema, que puede ser serio para la interacción colombiana, puesto que es una interacción de largo alcance. Existen diferentes enfoques para resolver el problema. Uno de ellos es la división en un potencial de corto alcance, calculado en forma directa con la ecuación (2.4.7), más una contribución de una red infinita. Este procedimiento resulta estrictamente necesario para el caso en que existen momentos monopoles importantes en regiones del espacio de un cierto tamaño. Si en una cierta región la carga se anula, el efecto de larga distancia es equivalente a la interacción de momentos de orden superior que es un potencial que decae más rápidamente.

A veces resulta conveniente que el potencial no se corte abruptamente a la distancia del radio de corte. Se define, entonces, un función de corte $S(r)$ y dos radios llamados R_c y R_s entre los cuales la función decae.

$$S(r) = 1 \quad \text{y} \quad \frac{dS(r)}{dr} = 0 \quad \text{a} \quad r = R_s \quad (2.4.8)$$

$$S(r) = 0 \quad \text{y} \quad \frac{dS(r)}{dr} = 0 \quad \text{a} \quad r = R_c \quad (2.4.9)$$

Con estas condiciones la función queda definida como

$$S(r) = \frac{(R_c - r)^2(R_c + 2r - 3R_s)}{(R_c - R_s)^3} \quad (2.4.10)$$

cuya derivada es

$$\frac{dS(r)}{dr} = \frac{6(R_c - r)(R_s - r)}{(R_c - R_s)^3} \quad (2.4.11)$$

El potencial queda entonces

$$V_{ij} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} S(r_{ij}) \quad (2.4.12)$$

Las fuerzas que actúan sobre los átomos i y j debidas a la interacción colombiana son, para el potencial (2.4.7)

$$\vec{F}_i = \left(\frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right) \left(\frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}^2} \right) \quad (2.4.13)$$

En cuanto al potencial (2.4.12) que contiene la función de corte, resulta

$$\vec{F}_i = \left(\frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right) \left(\frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}^2} \right) S(r_{ij}) - \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \left(\frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}} \right) \frac{6(R_c - r)(R_s - r)}{(R_c - R_s)^3} \quad (2.4.14)$$

Para ambos casos

$$\vec{F}_j = -\vec{F}_i$$

2.4.1.3 Dipolos y momentos multipolares de orden superior:

La inclusión de una apropiada distribución de carga sobre la molécula permite la incorporación de todos los momentos multipolares de la misma. Asimismo este punto de vista permite trabajar siempre con cargas centrales. Sin embargo, puede quererse considerar los momentos dipolares explícitamente.

Esto se hace a través de un potencial

$$V_{\mu-\mu} = \frac{\mu^2}{2r_{ij}^3} (2c_i c_j - S_i S_j C_{ij}) \quad (2.4.15)$$

o para la interacción dipolo-cuadrupolo

$$V_{\mu Q} = \frac{3\mu Q}{r_{ij}^4} (c_i - c_j) (2c_i S_i C_{ij} + 1) \quad (2.4.16)$$

y, finalmente para la interacción cuadrupolo-cuadrupolo

$$V_{QQ} = \frac{3Q^2}{r_{ij}^5} (1 - 5c_i^2 + 17c_i c_j - 16c_i c_j C_{ij} - 2S_i^2 S_j^2 C_{ij}^2) \quad (2.4.17)$$

Siendo:

$c_i = \cos \theta_i$	$S_i = \sin \theta_i$	$(i=1,2,3,\dots)$
$C_{ij} = \cos(\phi_i - \phi_j)$		$(i=1,2,3,\dots) i \neq j$
$(\theta_i, \phi_i, 0)$	ángulos de Euler de la molécula i	
μ	momento dipolar	
Q	momento cuadrupolar	

2.4.2 Interacciones de átomos ligados:

Los potenciales de interacción que describen la interacción mutua entre átomos ligados comprenden las interacciones relacionadas con enlaces covalentes y ángulos de enlace. Asimismo se tienen en cuenta los diedros impropios y en algunos casos, los potenciales de torsión.

2.4.2.1 Enlaces covalentes:

Los enlaces covalentes se pueden considerar como completamente rígidos utilizando un procedimiento como SHAKE. En este caso no figurará en la lista de los potenciales de interacción. Una representación que permita la vibración entre los átomos ligados covalentemente puede utilizar un potencial armónico

$$V_e = \frac{1}{2} K_e (r_{ij} - r_0)^2 \quad (2.4.18)$$

donde r_0 es la longitud de equilibrio del enlace y, como siempre, $r_{ij} = |\bar{r}_{ij}|$ es la distancia entre los átomos i y j con enlace covalente.

Es posible la introducción de términos no-armónicos pero en general, no mejora el resultado de la simulación, a no ser que se pretenda poner en evidencia algún aspecto especial del sistema.

El potencial (2.4.18) produce fuerzas sobre los átomos i y j dada por

$$F_i = - \frac{dV_e}{dr_{ij}} \frac{\partial r_{ij}}{\partial r_i} \quad (2.4.19)$$

$$= - K_e (r_{ij} - r_0) (\bar{r}_{ij} - r_{ij}) \quad (2.4.20)$$

$$\vec{F}_j = - \vec{F}_i$$

2.4.2.2 Ángulos de enlace:

El ángulo de enlace –definido por un átomo y su primer y segundo vecino- está determinado por las características químicas del compuesto. Una apropiada descripción del mismo se obtiene mediante un potencial armónico

$$V_\theta = \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (2.4.21)$$

donde θ es el ángulo de enlace y θ_0 el valor de equilibrio.

Los tiempos característicos de la flexión del ángulo de enlace son al menos un orden de magnitud más lentos que los utilizados en cada etapa de integración durante la simulación en consecuencia la eliminación de este grado de libertad puede introducir diferencias significativas en los resultados de la simulación.

Esto puede no siempre ser cierto con lo que podríamos hacer rígido el ángulo. Sin embargo, se debe estar alerta ante la posibilidad de cometer un error importante.

La fuerza resultante sobre cada átomo i, j, k involucrados resulta

$$\begin{aligned}\vec{F}_i &= \frac{-dV_\theta}{d\theta} \frac{d\theta}{d\cos\theta} \frac{\partial \cos\theta}{\partial r_i} \\ &= K_\theta (\theta - \theta_0) (1 - \cos^2\theta)^{\frac{1}{2}} \left[\frac{(\bar{r}_{kj}/r_{kj} - \bar{r}_{ij} \cos\theta/r_{ij})}{r_{ij}} \right]\end{aligned}\quad (2.4.22)$$

$$\begin{aligned}\vec{F}_k &= \frac{-dV_\theta}{d\theta} \frac{d\theta}{d\cos\theta} \frac{\partial \cos\theta}{\partial r_k} \\ &= K_\theta (\theta - \theta_0) (1 - \cos^2\theta)^{\frac{1}{2}} \left[\frac{(\bar{r}_{ij}/r_{ij} - \bar{r}_{kj} \cos\theta/r_{kj})}{r_{kj}} \right]\end{aligned}\quad (2.4.23)$$

y

$$\vec{F}_j = \vec{F}_i - \vec{F}_k$$

2.4.2.3 Potenciales de torsión:

La consideración de potenciales de torsión (potenciales que afectan el ángulo diedro determinado por cuatro átomos) es de rutina en el estudio de las configuraciones moleculares mediante cálculos de energía mínima. Obviamente en la simulación mediante dinámica molecular es posible incluir este tipo de interacción, bajo la forma

$$V_\phi = A\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)] \quad (2.4.24)$$

donde ϕ es el valor del diedro, δ es un parámetro de corrimiento y n es la multiplicidad del potencial.

Cuando se conoce la conformación y son otras las propiedades a estudiar, está perfectamente justificado el uso de potenciales de torsión en tantos éstos faciliten la labor. De lo contrario, es peligroso incluir estos para la conformación de una molécula, ya que la conformación depende del potencial de torsión utilizado y, particularmente, del orden de multiplicidad del mismo. El uso de un potencial predeterminado puede influenciar considerablemente los resultados. La situación ideal es que el potencial de torsión surja de las interacciones átomo-átomo, incluyendo el solvente particular.

2.5 Descripción de la molécula de β - alanina:

La molécula de β -alanina consta de 13 átomos como muestra la figura 2.5.1. En ella existe dos extremos hidrofílicos (NH_3 y CO_2) y en el medio, dos extremos hidrofóbicos (CH_2). Para su simulación [38] se utilizaron los parámetros conformacionales correspondientes a la base MT43A1 del paquete de simulación GROMOS96. Además se incorpora un potencial de ángulo diedro para que la molécula adopte las configuraciones internas gauche y trans. Para calcular las cargas parciales de los átomos de la β -alanina se utiliza el programa GAUSSIAN con el método AIM (Atoms In Molecules) y la base HF/6-31G. Estas cargas se muestran en la tabla 2.5.1.

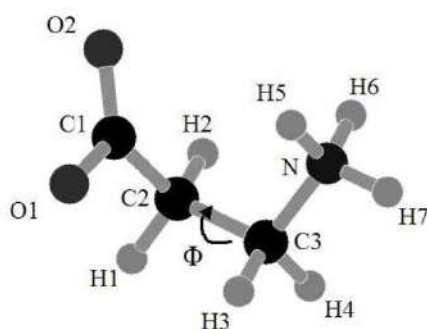


Figura 2.5.1: Esquema del modelo de β -alanina utilizado.

Átomo	Carga / e
O1	-0,74
C1	0,69
O2	-0,74
C2	-0,40
H1	0,20
H2	0,20
C3	-0,25
H3	0,22
H4	0,22
N	-0,83
H5	0,46
H6	0,46
H7	0,46

Tabla 2.5.1: Cargas de los átomos de β -alanina.

2.6 Función de distribución radial:

La estructura de un fluido monoatómico simple está caracterizado por un conjunto de funciones de distribución de las posiciones atómicas denominada $g(r)$. Esta función da la probabilidad de encontrar un átomo a una distancia r uno de referencia.

La interpretación de la función es simple: las posiciones de los picos indican las distancias más probables a los átomos vecinos, los anchos de los picos dan cuenta de la dispersión de dichas distancias, y las áreas están relacionadas con el número de átomos dentro de un intervalo específico de distancias. La posición del primer pico corresponde a la distancia más probable al primer vecino, que se denomina r_0 . El área bajo el primer pico se relaciona con el número de primeros vecinos, o número de coordinación. El segundo pico, que ocurre aproximadamente en $2 r_0$ para el caso de líquidos simples, puede ser

explicado geométricamente en términos de las posibles estructuras determinadas por las restricciones de empaquetamiento en un arreglo denso de átomos esféricos.

Para el caso de líquidos moleculares la situación se complica por la presencia de dos o más tipos diferentes de centros atómicos. Para este caso, se pueden definir RDFs parciales correspondientes a los diversos átomos de las moléculas involucradas. En particular, para el agua se definen tres RDFs, que son: $g_{OO}(r)$, $g_{OH}(r)$ y $g_{HH}(r)$, donde los subíndices identifican los tipos de átomos involucrados. Esto es: $g_{OH}(r)$ da la probabilidad de encontrar un átomo de hidrógeno de una molécula de agua a una distancia r del átomo de oxígeno de otra.

2.7 Números de hidratación:

Un parámetro estructural que puede obtenerse fácilmente a partir de la función de distribución radial es el número de coordinación, o también llamado de hidratación, que da cuenta del número medio de moléculas primeras vecinas de agua que rodean a una molécula central. Para el caso de agua líquida, este número es aproximadamente 4.5.

Existen algunas variantes para calcular el número de hidratación. En este trabajo se adopta la siguiente definición:

$$N_H = 4\pi\rho \int_0^{r_m} r^2 g_{OO}(r) dr \quad (2.7.1)$$

Donde r_m es el valor donde $g_{oo}(r)$ alcanza su primer mínimo relativo y ρ es la densidad calculada como número de moléculas presentes en la caja de simulación dividido el volumen de la caja.

2.8 Puentes de Hidrógeno:

Los puentes de hidrógeno ocurren cuando un átomo de hidrógeno es atraído por fuerzas intensas a dos átomos en vez de a uno, de modo que puede considerarse actuando como una ligadura entre ambos [39]. Típicamente, esto ocurre cuando el átomo de hidrógeno parcialmente cargado positivo se encuentra entre átomos de oxígeno y nitrógeno, cargados parcialmente negativos, pero también se encuentra en otras sustancias.

En agua, el átomo de hidrógeno se encuentra ligado en forma covalente al oxígeno de la molécula (aproximadamente 492 kJ/mol [40]), pero tiene una atracción adicional (aproximadamente 23,3 kJ/mol [41]) hacia un oxígeno cercano a otra molécula. Esta unión es en parte electrostática (aproximadamente el 90%) y en parte covalente (aproximadamente el 10% [42]). Las distancias y ángulos que caracterizan en puente de hidrógeno se muestran en la figura 2.8.1. El oxígeno que pertenece a la misma molécula de agua que el hidrógeno se indica como donador, mientras que el otro oxígeno se indica como aceptor.

La intensidad del puente de hidrógeno depende del tamaño del ángulo. Sin embargo, pequeñas desviaciones de la linealidad en el puente de hidrógeno (sobre 20 °C) provoca un efecto relativamente menor. La dependencia sobre la longitud del puente es muy importante y se muestra como un decaimiento exponencial con la distancia.

Los patrones de puentes de hidrógeno son aleatorios en el agua, para cualquier molécula elegida al azar existe la misma probabilidad de que sus cuatro puentes de hidrógeno (dos hidrógenos donores y dos aceptores) estén localizados en cualquiera de los cuatro sitios alrededor del oxígeno.

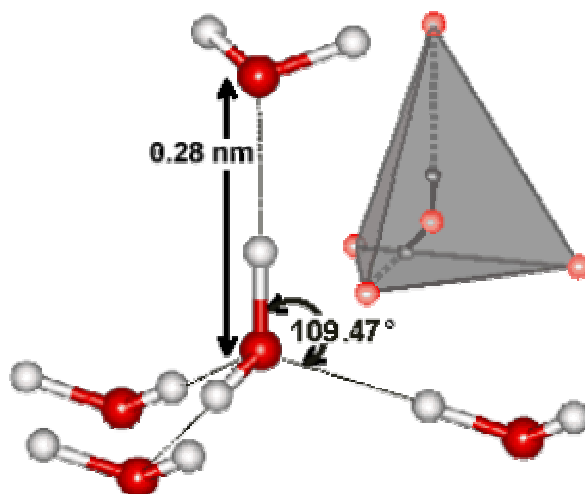


Figura 2.8.1: Pentámetro de agua formado por puentes de hidrógeno.

Las moléculas de agua rodeadas por cuatro puentes de hidrógeno tienden a agruparse formando clusters, tanto por razones estadísticas como energéticas. Las cadenas unidas por puentes de hidrógeno (es decir, O-H···O-H···O) son cooperativas, esto es, romper el primer puente es más costoso, el segundo es más débil y así sucesivamente. Tal cooperación es una propiedad fundamental del agua líquida, donde las uniones formadas por puentes de hidrógeno son hasta 250% más fuertes que la misma unión en un dímero [43].

Aunque los movimientos moleculares en el agua líquida requieren romper y reorganizar constantemente los puentes de hidrógeno individuales, en un intervalo del orden del picosegundo, el grado instantáneo de ligaduras por puentes es muy alto (más de 95% cerca de 0°C hasta aproximadamente 85% a

100°C [41]), formando clusters cuyo tamaño medio estimado a 0°C es de 400 moléculas [43], con un tiempo de vida media por puente de hidrógeno de 1-20 picosegundos.

En este trabajo, se utiliza como criterio de formación de puentes de hidrógeno [38] un $r_{Hbond} < 2 \text{ \AA}$ como la máxima distancia entre el átomo de oxígeno y el átomo de hidrógeno que participan en el puente de hidrógeno y un ángulo $\alpha_{Hbond} < 145^\circ$ como el ángulo mínimo formado por los átomos $O_{donor} - H - O_{acceptor}$. Luego se analiza un histograma de la cantidad de puentes de hidrógeno en cada átomo analizado, el cual se normaliza con el número de trayectorias y el número de átomos del mismo tipo que haya en el sistema.

2.9 Factores de estructura:

Los parámetros de orden traslacional (ζ) y orientacional (Q) [44] se calculan para estudiar el orden estructural en el agua. El parámetro τ está dado por:

$$\zeta = \frac{1}{\xi_c} \int_0^{\xi_c} |g_{oo}(\xi) - 1| d\xi \quad (2.9.1)$$

donde $\xi = r\rho_n^{1/3}$ es la distancia entre los átomos de oxígeno de pares de moléculas para la cual r es la separación media al vecino más cercano y $\rho_n \equiv N/V$ es el número de densidad. $g_{oo}(\xi)$ es la función de distribución radial oxígeno-oxígeno (RDF) y $\xi_c = 2,843$ es una distancia de corte (para $r_c = 8 \text{ \AA}$). En un gas ideal, la RDF es igual a 1 y $\zeta=0$. En un cristal, hay un rango de orden mayor y $g_{oo}(r) \neq 1$

sobre grandes distancias, por lo que ζ es grande. El significado físico de ζ es que tanto las oscilaciones de $[g_{oo}(r)-1]$ positivas y negativas contribuyen igualmente a esta cantidad. En un sistema con rango de orden alto (por ejemplo un cristal) estas oscilaciones persisten sobre grandes distancias y esta definición de ζ asegura la presencia de estructura cristalina. En forma similar, en un líquido, tales oscilaciones son indicativas de correlaciones persistentes en las separaciones de pares de partículas, y contribuyen en igual forma sobre ζ .

El parámetro de orden orientacional Q está dado por:

$$Q = \left\langle 1 - \frac{3}{8} \sum_{j=1}^3 \sum_{k=j+1}^4 \left(\cos \Psi_{jk} + \frac{1}{3} \right)^2 \right\rangle \quad (2.9.2)$$

donde Ψ_{jk} es el ángulo formado por las líneas que unen los átomos de oxígeno de una molécula dada y aquellos vecinos más cercanos j y k (≤ 4). Para el propósito de este cálculo, se limita centrar la atención en los cuatro átomos de oxígeno que están más cerca del átomo de oxígeno dado. La ecuación (2.9.2) implica que $-3 \leq Q \leq 1$. En un gas ideal, $Q=0$ mientras que en una configuración completamente tetraédrica, donde $\cos(\Psi_{jk}) = -1/3$, resulta $Q=1$. Así, Q mide el grado de tetrabilidad en la distribución de los cuatro átomos de oxígeno más cercanos alrededor de un átomo de oxígeno central.

2.10 Tiempo de vida medio (τ):

El tiempo de vida medio (t_v) [45] se considera como el tiempo durante el cual se mantiene la estructura de hidratación. Para su cálculo, se define la función $P_j(t, t_i, t^*)$ la cual toma el valor 1 si la molécula j permanece dentro de la primer capa de hidratación a los tiempos t_i y $t_i + t$, entre tanto no abandona la primer capa de hidratación por un período de tiempo continuo, mayor a t^* . De lo contrario, la función toma valor cero. El parámetro t^* se introduce para ignorar aquellos casos donde la molécula deja la capa de hidratación sólo temporalmente para luego volver a entrar. Así, la relación

$$p(t) = \frac{\langle P_j(t, t_i, t^*) \rangle_{ij}}{\langle P_j(0, t_i, t^*) \rangle_{ij}} \quad (2.10.1)$$

da la probabilidad de que una molécula permanezca en la primer capa de hidratación durante un tiempo t . Esta función, luego de una fase inicial rápida, decae exponencialmente tal que

$$p(t) \propto \exp(-t/\tau) \quad (2.10.2)$$

Donde τ es el tiempo de vida medio. En este trabajo en particular, se utiliza $t^* = 2ps$.

2.11 Coeficiente de difusión:

El coeficiente de difusión [37] se puede calcular bajo la relación:

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{6t} \frac{1}{n} \left\langle \sum_{i=1}^n [r_i(t_0) - r_i(t)]^2 \right\rangle \quad (2.11.1)$$

donde n es el número de moléculas y $r_i(t)$ es la posición de un átomo de la molécula a tiempo t . El límite que requiere la ecuación (2.11.1) implica que se esté en el régimen difusivo. Por lo general, es conveniente graficar $[r_i(0) - r_i(t)]^2$ en función del tiempo para controlar si se ha superado la zona de fuerte correlación y se está ingresando en tiempos correspondientes al régimen difusivo.

A efectos de aprovechar al máximo la información disponible en un corrida para la aplicación de la ecuación (2.11.1), es posible tomar cada configuración como $t=0$, con respecto a las siguientes. El siguiente cuadro indica los diferentes intervalos entre los cuales se puede calcular $[r_i(0) - r_i(t)]^2 = [\Delta r_i(\Delta t)]^2$ necesario para el cómputo del coeficiente de difusión mediante la ecuación (2.11.1).

Tiempo	$[\Delta r_i(\Delta t)]^2$	$[\Delta r_i(2\Delta t)]^2$	$[\Delta r_i(3\Delta t)]^2$
Δt	$[r_i(0) - r_i(\Delta t)]^2$		
$2 \Delta t$	$[r_i(0) - r_i(2\Delta t)]^2$	$[r_i(0) - r_i(2\Delta t)]^2$	
$3 \Delta t$	$[r_i(0) - r_i(3\Delta t)]^2$	$[r_i(0) - r_i(3\Delta t)]^2$	$[r_i(0) - r_i(3\Delta t)]^2$
...			

Se ve que al recolectar los datos durante tres intervalos de tiempo se dispone de tres valores a promediar para el primer intervalo y de dos para el segundo. De esta manera se mejora la estadística para los tiempos bajos.

Capítulo 3

ANÁLISIS DE RESULTADOS

La dinámica molecular se realizó utilizando el paquete de simulación GROMOS96. Como solvente se utilizó el modelo de molécula de agua SPC/E [36] cuya distancia H_w-O_w es de 0,1 nm, la carga de O_w es $-0,8476e$, la carga de H_w es $0,4238e$, y el ángulo H-O-H $109,7^\circ$.

Se simularon dos sistemas, el sistema I compuesto por 343 moléculas de agua solamente y el sistema II compuesto por una molécula de β -alanina y 344 aguas (dilución infinita). Con el programa PROBOX [36] de GROMOS96 se creó la celda unidad de simulación con las coordenadas iniciales de las moléculas que componen ambos sistemas.

Para el sistema I se realizaron 4 simulaciones cuyo único parámetro de diferencia fue la temperatura: 300K, 305K, 310K y 315K. Cada una de estas simulaciones se inició asignando velocidades iniciales a las moléculas de agua utilizando una distribución de Boltzman con la temperatura de equilibrio correspondiente y dejando equilibrar el sistema durante 10 ps. Posteriormente se acoplaron al sistema un baño hidrostático de 1 atm y un baño térmico a la misma temperatura. Se agregaron 2,8 ns de simulación que se utilizaron para el análisis de los resultados, en los cuales los parámetros de simulación fueron:

tiempos de relajación de 0,01 ps y 0,5 ps para los baños térmico e hidrostático respectivamente, un paso de simulación temporal de 2 fs, un radio de corte de $R_E=0,8$ nm para el cálculo de interacciones de Van der Waals, y para las interacciones electrostáticas de no enlace se utilizaron los radios de corte $R_S= 0,6$ nm (corto alcance) y $R_C=0,8$ nm (largo alcance).

Para el sistema II se utilizó el mismo procedimiento con algunos cambios. Inicialmente se sometió al sistema a una minimización de energía con restricción posicional de la molécula de β -alanina, hasta que el cambio de la energía potencial total entre pasos sucesivos de simulación resultó menor a 0,05 KJ/mol. Las diferentes simulaciones realizadas para este sistema estuvieron caracterizadas por las diferentes temperaturas de equilibrio: 275K, 282K, 290K, 300K, 305K, 310K, 315K y 320K. Los radios de corte fueron de $R_E=0,85$ nm para el cálculo de interacciones de Van der Waals, y para las interacciones electrostáticas de no enlace se utilizan los radios de corte $R_S= 0,7$ nm (corto alcance) y $R_C=0,85$ nm (largo alcance).

3.1 Sistema I:

3.1.1 Función de distribución radial $g(r)$ y Números de hidratación:

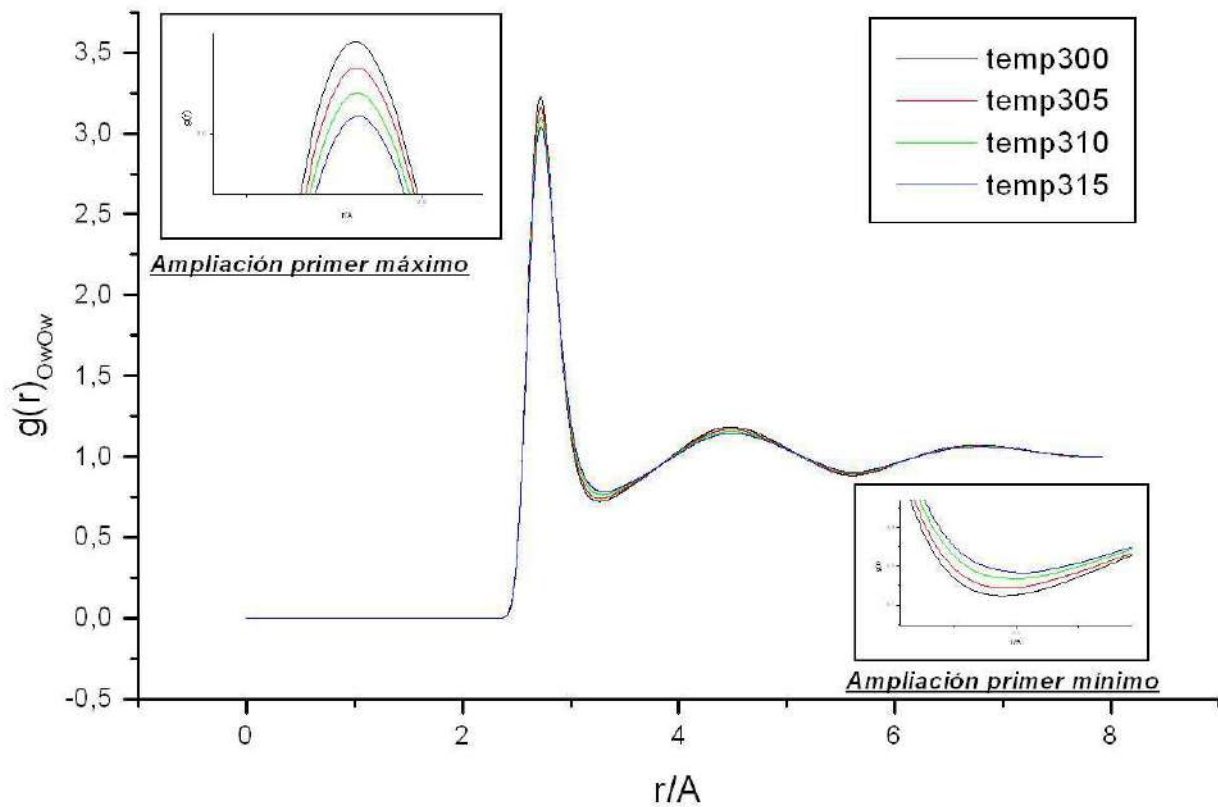


Figura 3.1.1: Funciones de distribución radial de oxígenos de agua alrededor de oxígenos de agua correspondientes a diferentes temperaturas.

Temperatura (K)	Nro de Hidratación
305	4,36
310	4,35
300	4,37
315	4,34

Tabla 3.1.1: Números de hidratación a diferentes temperaturas.

El análisis de las RDF (funciones de distribución radial) del agua permite realizar el primer análisis del efecto de la temperatura sobre la estructura de la

solución. La figura 3.1.1 muestra las funciones RDF de oxígenos de agua (O_w) alrededor de un oxígeno del agua de referencia $g_{O_wO_w}(r)$ para diferentes temperaturas dentro del rango 300K-315K. Estas funciones presentan un pico en $\approx 2,7\text{Å}$ que corresponde a la distancia entre estos átomos cuando las aguas establecen puentes de hidrógeno. Se observa que para las diferentes temperaturas la posición de dicho máximo no varía. Sin embargo, como se puede apreciar en la ampliación del pico, se observa que la altura del mismo disminuye a medida que aumenta la temperatura. Por ejemplo, la altura a 300K es de 3,3 mientras que la correspondiente a 315K es de 3.

El primer mínimo aparece a las $3,2\text{Å}$ el cual tampoco varía al cambiar la temperatura. Su altura sí lo hace, pues al aumentar la temperatura esta aumenta como se puede ver en la ampliación correspondiente. Por ejemplo, la altura a 300K es de 0,7 mientras que para 315K es de 0,8.

Las modificaciones en las alturas de los máximos y mínimos indicados podrían indicar una modificación en los números de hidratación, es decir una variación en la cantidad de moléculas de agua que rodean en promedio a otra de referencia. La tabla 3.1.1 muestra los valores de los números de hidratación de la molécula de agua a las diferentes temperaturas estudiadas. Este se obtiene integrando la función de distribución radial hasta el primer mínimo (ecuación 2.7.1). No se encuentran diferencias significativas entre ellos lo cual implica que la hidratación de las moléculas de agua no varía al aumentar la temperatura del sistema. Al integrar, la disminución de altura del primer máximo se compensa con el aumento de altura del primer mínimo.

3.1.2 Densidad:

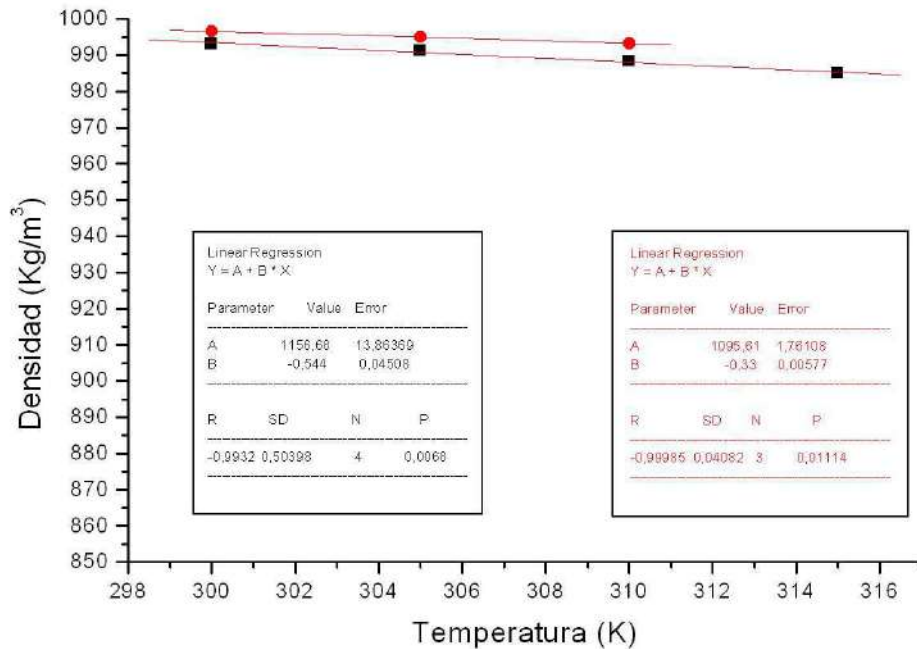


Figura 3.1.2: Gráfico de densidad en función de la temperatura. En negro, valores de simulación; en rojo valores teóricos [46].

En la figura 3.1.2 se observa el comportamiento de la densidad en función de la temperatura. Los puntos rojos son valores teóricos los cuales presentan una dependencia lineal. Los puntos negros son valores de simulación y también muestran dependencia lineal. Si bien los valores difieren en alrededor de 3 Kg/m³ para cada temperatura, el comportamiento con esta última variable es el esperado; la densidad disminuye al aumentar la temperatura.

3.1.3 Puentes de hidrógeno:

El agua en su estado líquido está fuertemente estructurada, lo cual se manifiesta en la frecuente formación de puentes de hidrógeno entre moléculas. La figura 3.1.3 muestra la distribución de puentes de hidrógeno entre moléculas de agua en todo el sistema, donde puede observarse que las moléculas de agua establecen en su mayoría 3 y 4 puentes de hidrógeno.

Se observa que para 0, 1 y 2 puentes de hidrógeno el porcentaje de ocurrencia de HB aumenta a medida que aumenta la temperatura. Esto es, en el caso de cero puentes de hidrógeno dicho aumento se presenta desde 8% hasta 9%, para 1 puente desde 16% hasta 17% mientras que para 2 puentes lo hace desde 30% hasta 32% para las temperaturas de 300 K y 315 K respectivamente. Se observa también que este aumento es progresivo. Contrariamente, para 3 y 4 puentes de hidrógeno se ve que el porcentaje de ocurrencia disminuye con la temperatura. En particular, para 3 puentes la disminución ocurre desde 3% hasta 27% mientras que para 4 puentes es desde 13% hasta 10% para las temperaturas de 300K y 315K respectivamente. Nuevamente, se observa un comportamiento progresivo, esta vez decreciente. Por último, el caso de 5 puentes de hidrógeno presenta un porcentaje de ocurrencia constante para las temperaturas 300K y 305K y se observa una pequeña disminución poco significativa para las temperaturas 310K y 315K.

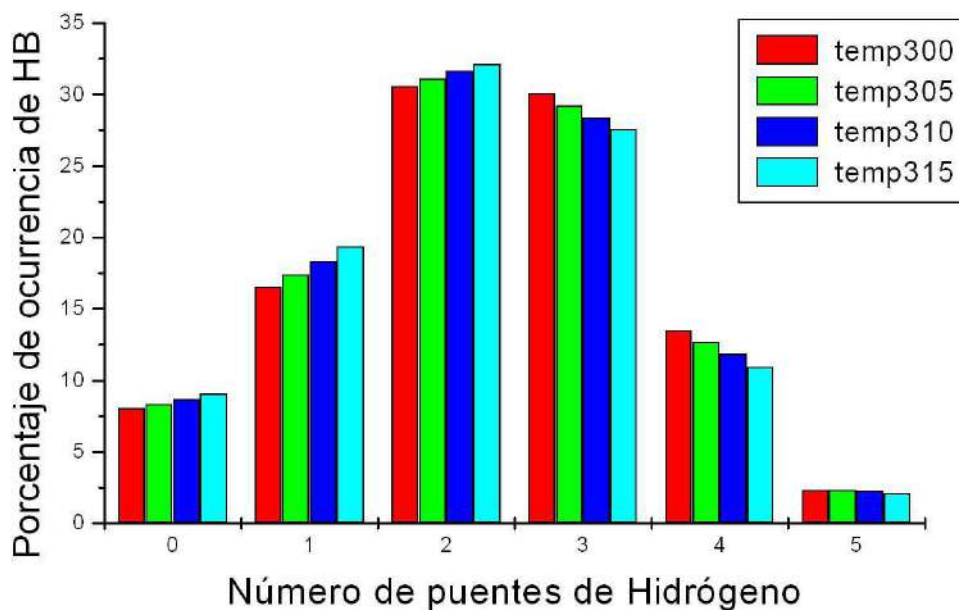


Figura 3.1.3: Distribución de puentes de hidrógeno entre moléculas de agua del sistema expresada en porcentaje de ocurrencia de 0 a 5 puentes de hidrógeno en una molécula de agua, en promedio por paso de simulación.

El comportamiento de los puentes de hidrógeno con la temperatura se puede analizar más claramente desde la figura 3.1.4. Se observa un comportamiento lineal de los HB con la temperatura, donde las pendientes de las rectas para 0, 1 y 2 son positivas, mientras que las pendientes de las rectas que describen 3 y 4 puentes de hidrógeno son negativas. Para el caso de 5 puentes de hidrógeno la recta es constante con una pequeña caída en las temperaturas superiores. HB2 y HB3 coinciden alrededor de los 300K, indicando la temperatura donde el porcentaje de ocurrencia para 2 y 3 puentes de hidrógeno es el mismo y a partir de la cual el porcentaje de HB2 aumenta mientras que el de HB3 disminuye. Lo mismo pareciera ocurrir entre las rectas que representan 1 y 4 puentes de hidrógeno. Otro cruce se observa a 315K donde los porcentajes de ocurrencia de 0 y 4 puentes de hidrógeno son iguales.

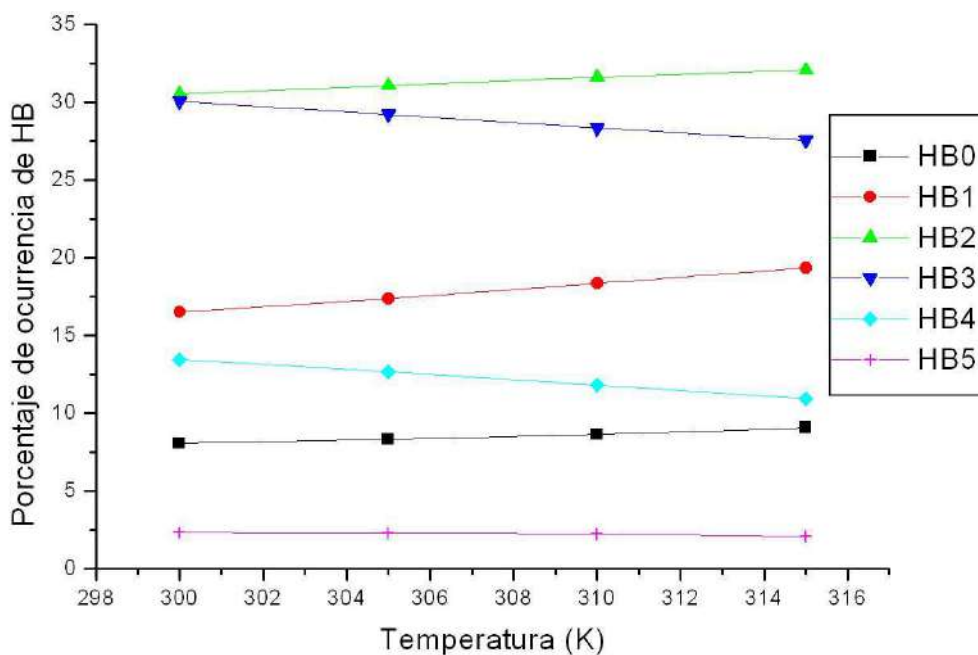


Figura 3.1.4: Gráfico de porcentaje de ocurrencia de formación de puentes de hidrógeno en función de la temperatura. (HB0: cero cantidad de HB, etc).

El comportamiento de los puentes de hidrógeno también se puede analizar a partir de su dependencia con la densidad del solvente, como se observa en la figura 3.1.5. Aquí dicho comportamiento es inverso a lo que ocurre con la temperatura dada la relación entre esta y la densidad. Así vemos que, las rectas que representan el porcentaje de ocurrencia de cero, 1 y 2 puentes de hidrógeno disminuyen con la densidad mientras que las rectas de 3 y 4 aumentan con la misma. Los cruces entre las rectas que corresponden al comportamiento de diferentes HB ocurren a densidades que se corresponden con las mismas temperaturas obtenidas en la figura 3.1.4.

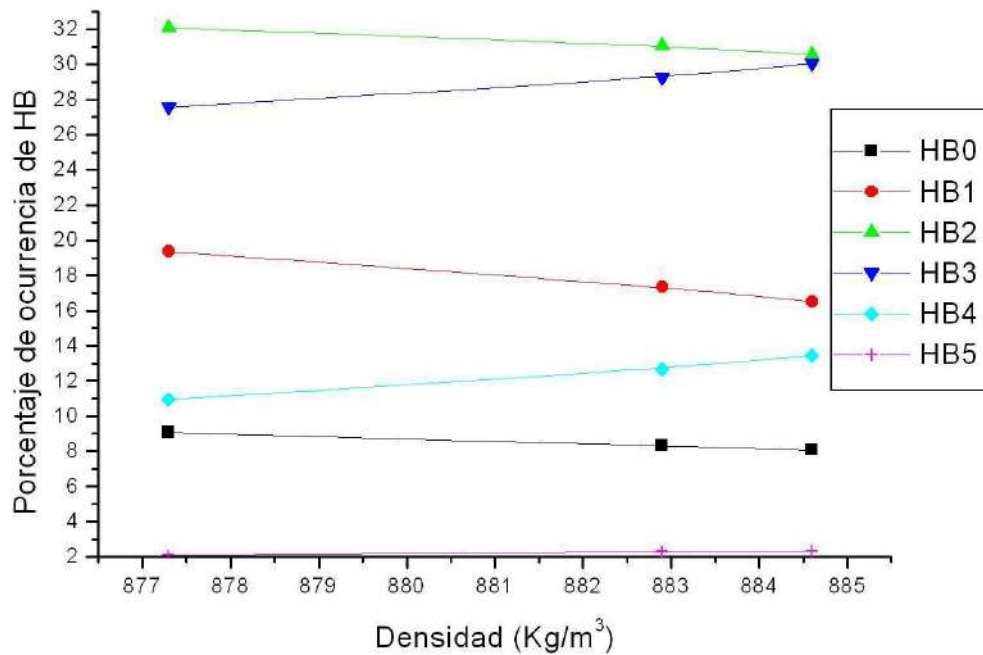


Figura 3.1.5: Gráfico de porcentaje de ocurrencia de formación de puentes de hidrógeno en función de la densidad. (HB0: cero cantidad de HB, etc).

3.1.4 Parámetros de orden traslacional y orientacional:

La figura 3.1.6 muestra la dependencia del parámetro de orden traslacional con la temperatura, el cual se calcula utilizando la función de distribución radial (ecuación 2.9.1). Se observa que el mismo disminuye con la temperatura desde 0,443 para 300K hasta 0,429 para 315 K presentando una dependencia lineal. Así, el sistema se desordena (pierde su estructura de ordenamiento radial) a medida que la temperatura aumenta.

El análisis de la formación de puentes de hidrógeno no es el único procedimiento que permite analizar el acercamiento de la estructura del líquido a una forma tetraédrica. El parámetro de orden orientacional permite analizar en cuanto la ubicación de los oxígenos del agua corresponde a la existencia de dicha estructura. La figura 3.1.7 muestra la dependencia del parámetro de orden orientacional con la temperatura (ecuación 2.9.2). Este se calcula tomando el

valor medio de la función mostrada en la figura 3.1.8. Se observa que dicho parámetro también disminuye con la temperatura desde 0,474 para 300K hasta 0,465 para 315K presentando un descenso prácticamente lineal (lo que indica una pérdida de estructura tetraédrica).

En la figura 3.1.8 puede apreciarse que la distribución de valores de Q no es gaussiana, lo que indica que esta forma de tomar el valor medio resulta una aproximación. Esta distribución se produce porque el valor de $\cos \theta$ difiere significativamente si la cantidad de moléculas en la primer capa de hidratación es 3 o 4. En el caso de que sean 3 este valor es mayor, mientras que el pico de la gráfica corresponde al caso de 4 moléculas en dicha capa.

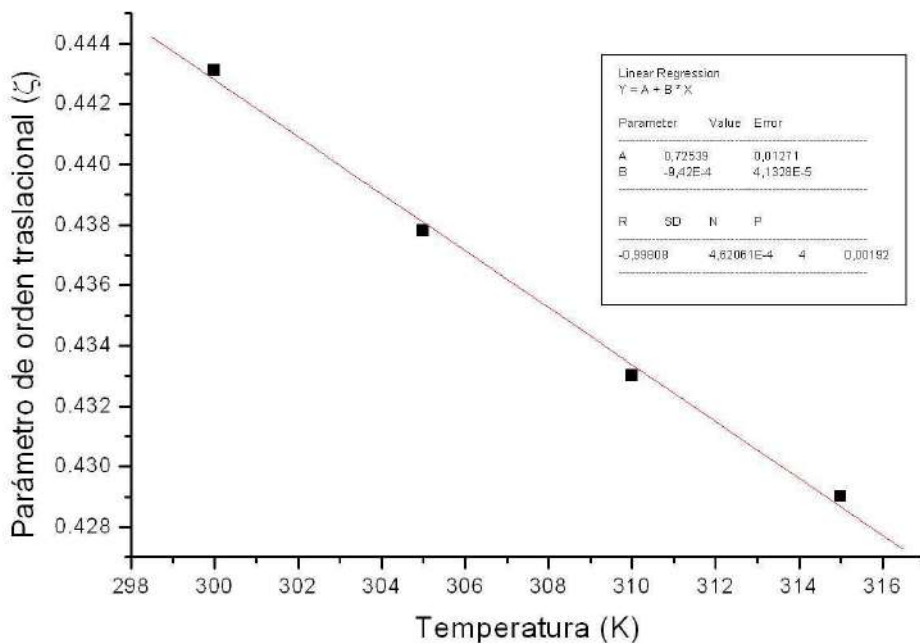


Figura 3.1.6: Gráfico del parámetro de orden traslacional (ζ) en función de la temperatura.

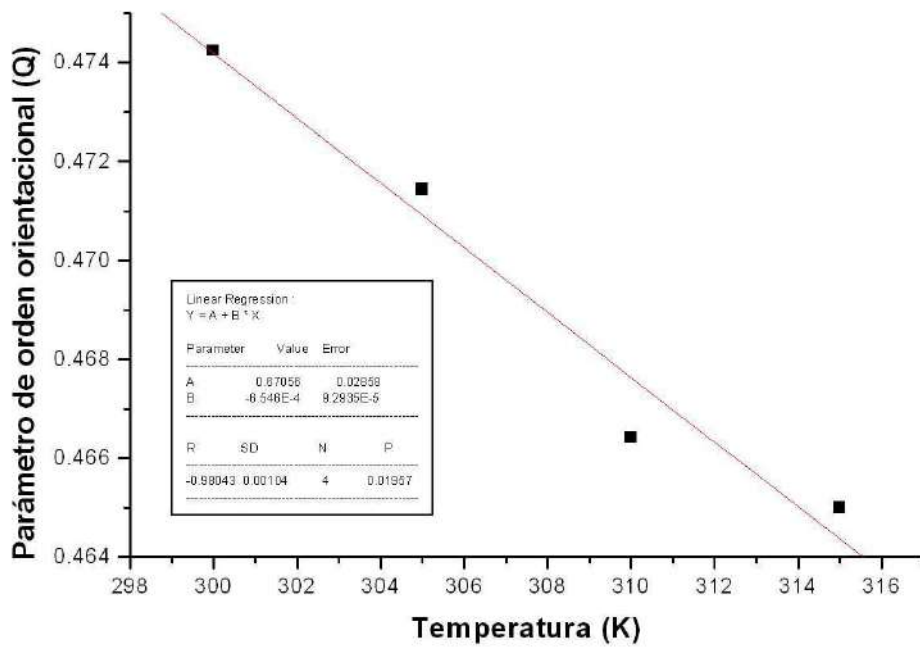


Figura 3.1.7: Gráfico del parámetro de orden orientacional (Q) en función de la temperatura.

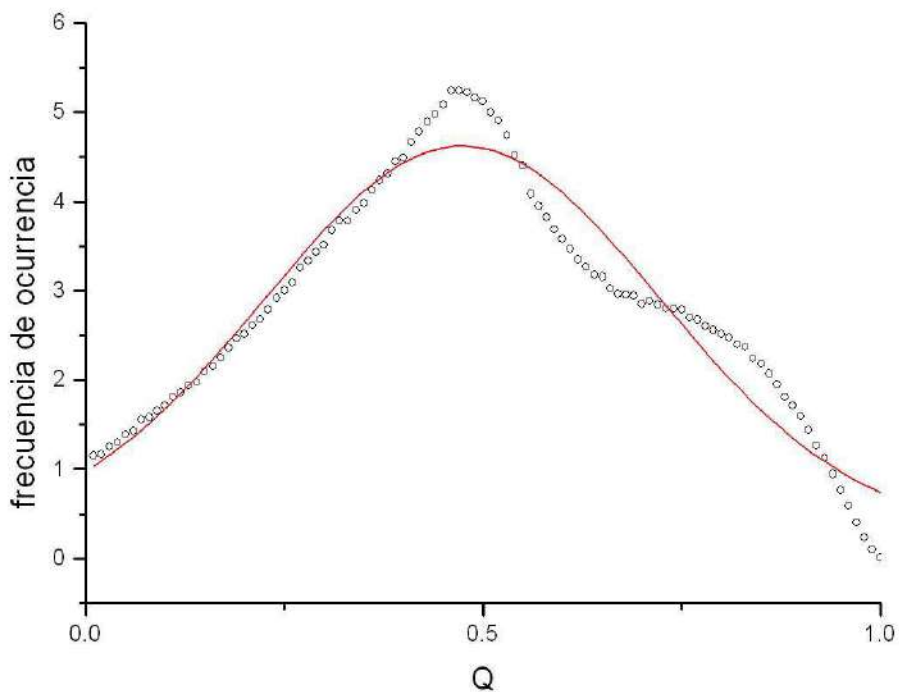


Figura 3.1.8: Distribución del factor Q expresada en frecuencia de ocurrencia para el caso de 300K.

3.1.5 Coeficiente de Difusión:

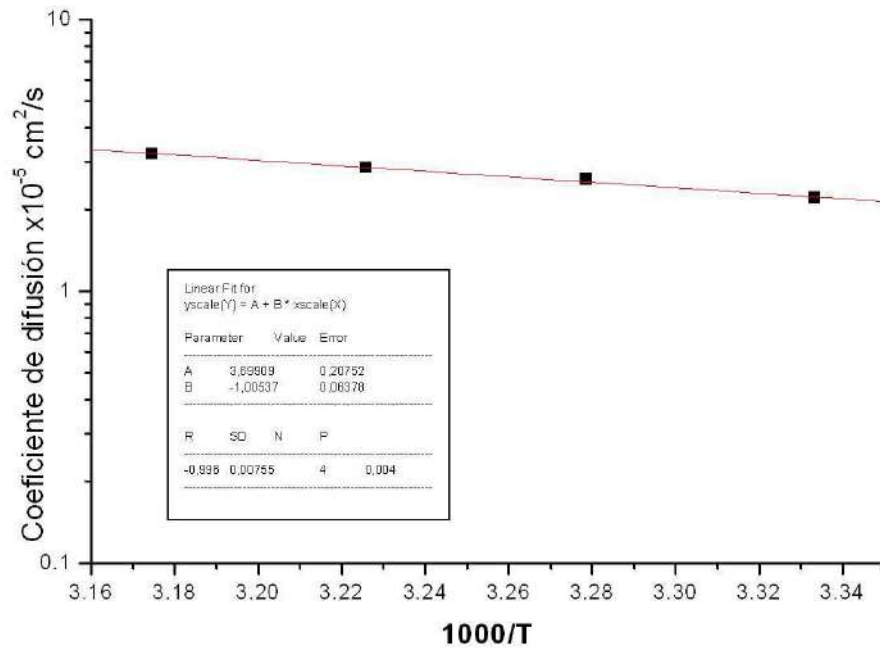


Figura 3.1.9: Gráfico del coeficiente de difusión de las moléculas de agua en función de la temperatura.

La figura 3.1.9 muestra el comportamiento del coeficiente de difusión en función de $1000/T$ siendo T la temperatura. Para el eje vertical se aplica una escala logarítmica observándose que los datos presentan un comportamiento que obedece una ley de Arrhenius $D = D_0 e^{b/kT}$. Este comportamiento es usual en los líquidos [47].

3.1.6 Tiempo de vida medio:

La figura 3.1.10 muestra la gráfica del logaritmo de la función $y(t) = y_0 e^{t/\tau}$, para el caso particular de temperatura 300K, donde τ es el tiempo de vida medio, e $y(t)$ es el tiempo de residencia promedio de una moléculas de agua alrededor de una molécula de agua de referencia.

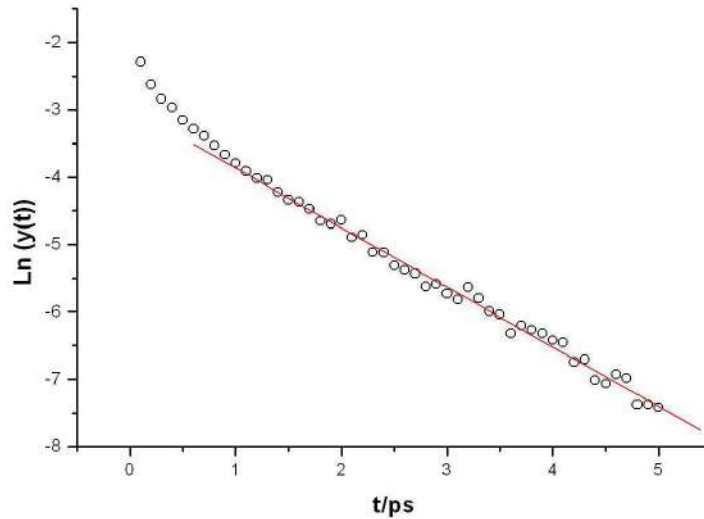


Figura 3.1.10: Gráfico de la función $\ln(y(t)) = \ln(y_0) + \frac{t}{\tau}$ para el caso particular de temperatura 300K.

El comportamiento de τ con la temperatura se observa en la figura 3.1.11. Aquí, el eje vertical se ajusta logarítmicamente observándose que, al igual que el coeficiente de difusión, los datos se ajustan a un comportamiento según una ley de Arrhenius. Así, se obtiene que el tiempo de vida medio aumenta con la relación $1000/T$, es decir disminuye con la temperatura.

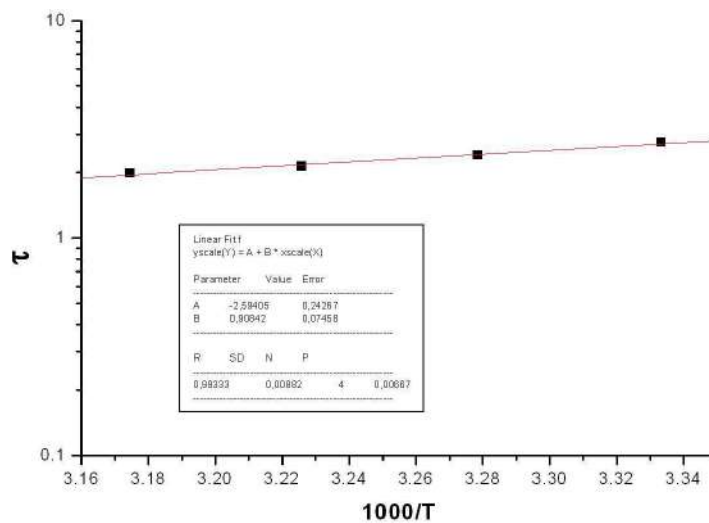


Figura 3.1.11: Gráfico del tiempo de vida medio en función de la temperatura.

3.2 Sistema II:

3.2.1 Estructura de hidratación de la β -alanina:

3.2.1.1. Función de distribución radial $g_{xow}(r)$ y Números de hidratación:

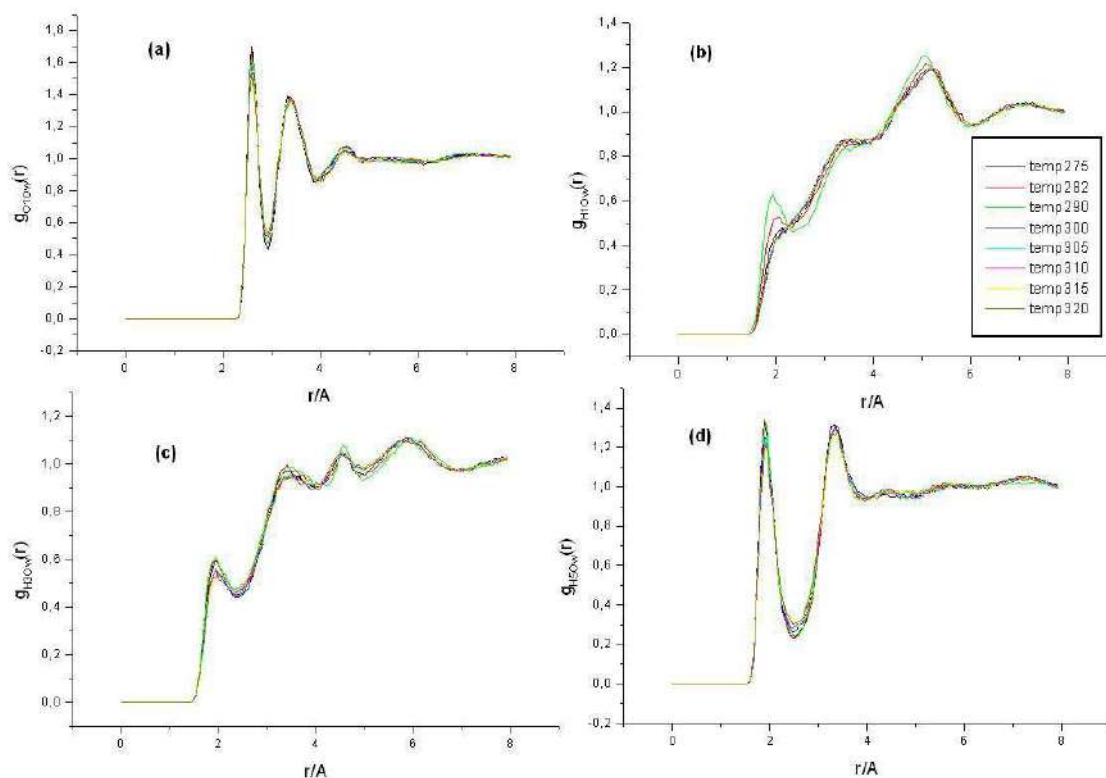


Figura 3.2.1.1: Funciones de distribución radial de oxígenos de agua alrededor de oxígenos del grupo C_1O_2 (a), e hidrógenos de los grupos NH_3 (b), C_3H_2 (c) y C_2H_2 (d)

Átomo Donor/	275K	282K	290K	300K	305K	310K	315K	320K
Aceptor								
O1	1,67	1,68	1,66	1,67	1,66	1,64	1,66	1,65
H1	0,75	0,81	0,87	0,73	0,73	0,73	0,72	0,72
H3	0,67	0,68	0,7	0,64	0,64	0,63	0,64	0,64
H5	1,02	1,01	1,02	1,01	1,01	0,99	1	1

Tabla 3.2.1.1: Números de hidratación para diferentes átomos de la β -alanina a diferente temperatura.

Las RDFs de oxígenos de agua alrededor de algunos átomos de la β -alanina permiten realizar un primer análisis de la estructuración del solvente alrededor de esta molécula.

La función de distribución radial de O_w (oxígenos de agua) alrededor de hidrógenos del grupo NH_3 , $g_{H_5O_w}(r)$, se muestra en la figura 3.2.1.1 (d). El primer pico se encuentra en $r \approx 1,9\text{Å}$ corresponde a las moléculas de agua ligadas al hidrógeno de referencia, mientras que el segundo pico ($r \approx 2,5\text{Å}$) corresponde a aguas ligadas a otro hidrógeno del mismo grupo. El número de hidratación de los hidrógenos del grupo ($N_{H_5O_w}=1,01$) indica que hay alrededor de 3 aguas en la primer capa de hidratación en esta zona de la molécula. Se observa que no hay cambios significativos ante la variación de la temperatura.

Las RDFs de oxígenos de agua alrededor de hidrógenos de los grupos CH_2 y los respectivos números de hidratación indican un comportamiento hidrofóbico de estos grupos en la molécula. Aunque no se observan cambios significativos ante el cambio de temperatura, el grupo C_2H_2 resulta el más hidrofóbico de estos grupos en la molécula. La $g_{H_{10w}}(r)$ posee un pico a $r \approx 1,9\text{Å}$ sólo para las temperaturas 282K y 290K mientras que para las demás temperaturas no aparece pico en la zona $r < 2,3\text{Å}$. El número de hidratación es $N_{H_{10w}}=0,75$ (figura 3.2.1.1 (b)).

Por otro lado, el primer pico de RDFs $g_{H_3O_w}(r)$ a los $1,9\text{Å}$ tiene una altura que disminuye con la temperatura siendo de $\approx 0,6$ para 275K, 282K y 290K mientras que para las demás es $\approx 0,5$. El número de hidratación en este último caso es de $N_{H_3O_w} = 0,67$ (figura 3.2.1.1 (c)).

Por el contrario se encuentra una estructura de hidratación muy definida alrededor del grupo CO_2 . La altura del primer pico disminuye a medida que aumenta la temperatura. Así se observa una altura de $\approx 1,7$ para la temperatura de 275K mientras que a 320K esta resulta de $\approx 1,5$. La posición de dicho máximo es $r \approx 2,6\text{\AA}$ en la RDF $g_{\text{O1Ow}}(r)$. El número de hidratación es $N_{\text{O1Ow}}=1,66$ y no presenta variaciones significativas ante el aumento de la temperatura.

De esta manera se observa que el grupo amino (NH_3) y el grupo carboxilato (CO_2) posee un comportamiento hidrofílico, mientras que los dos grupos CH_2 de la β -alanina resultan hidrofóbicos.

3.2.1.2 Puentes de hidrógeno entre la β -alanina y el agua:

La figura 3.2.1.2 muestra el comportamiento de los puentes de hidrógeno que el solvente forma con los átomos de la β -alanina en función de la temperatura. En general, se observa un comportamiento lineal decreciente con esta variable el cual es más pronunciado en el extremo hidrofílico NH_3 que en los hidrofóbicos CH_2 . Además se observa que entre los extremos hidrofílicos, los valores de CO_2 son superiores a los de NH_3 . Esto se debe a que en este último los átomos del agua actúan como donador, y a la alta carga de los oxígenos del grupo CO_2 . El comportamiento decreciente con la temperatura resulta un posible indicador de un aumento de la interacción hidrofóbica.

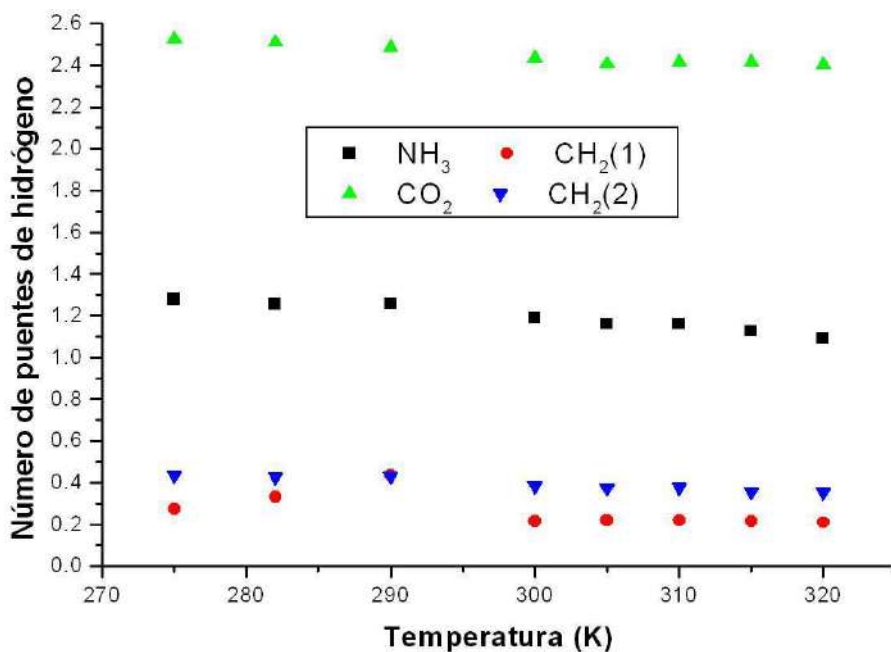


Figura 3.2.1.2: Gráfico de número de puentes de hidrógeno de cada grupo de la β -alanina con el agua en función de la temperatura.

3.2.1.3 Tiempo de vida medio de moléculas de agua alrededor de la β -alanina:

La figura 3.2.1.3 muestra el comportamiento del tiempo de vida medio en función de la temperatura. Al igual que el en sistema I dicha magnitud presenta un comportamiento que obedece a una ley de Arrhenius aumentando linealmente con la relación $1000/T$. Se observa en particular que los valores de los extremos hidrofílicos (puntos azul y verde) son mayores que los de los extremos hidrofóbicos (puntos rojo y negro).

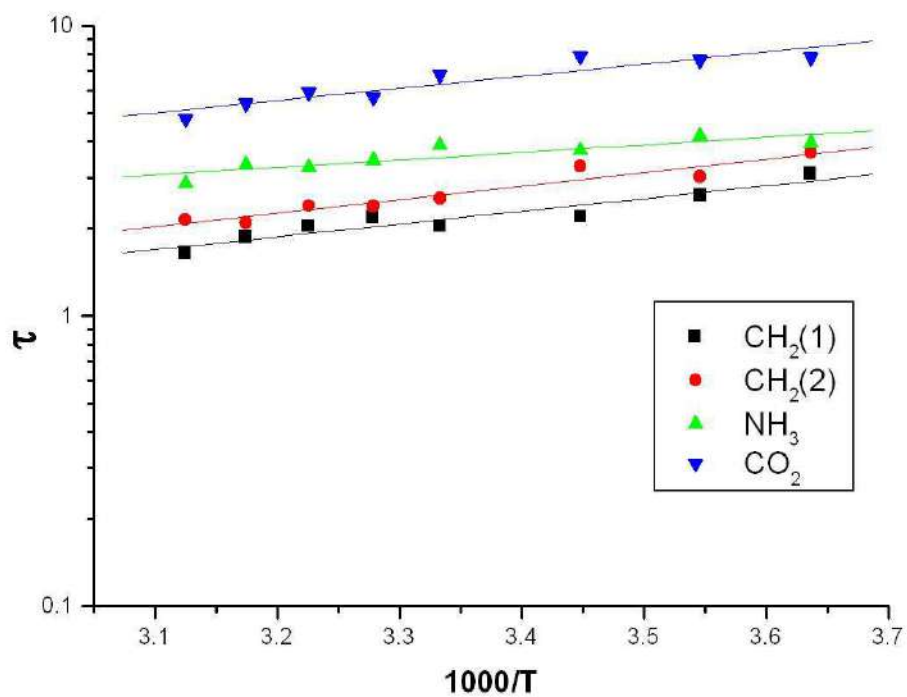


Figura 3.2.1.3: Gráfico del tiempo de vida medio en función de la temperatura discriminado para grupo de la molécula de β -alanina.

3.2.2 Comportamiento del agua en presencia de β -alanina:

3.2.2.1 Función de distribución radial $g(r)$ y Números de hidratación:

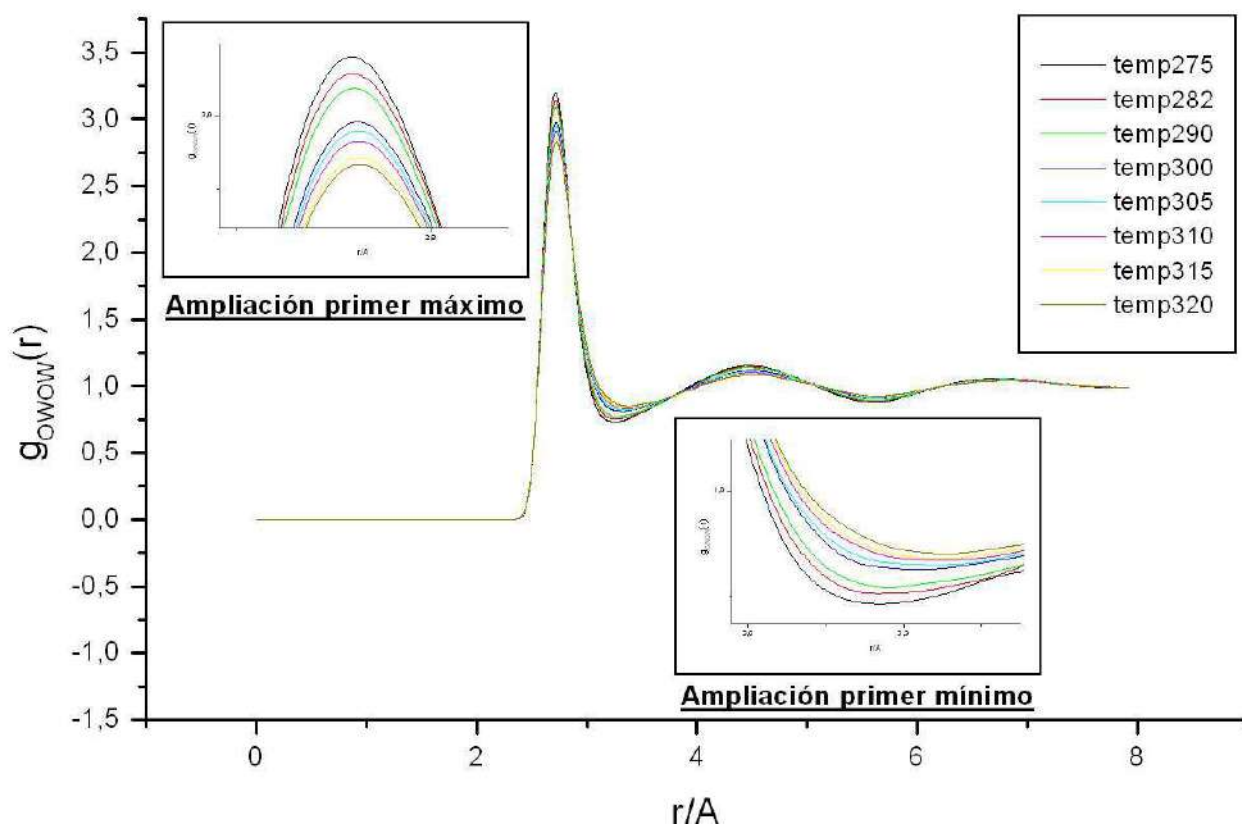


Figura 3.2.2.1: Función de distribución radial de oxígenos de agua alrededor de oxígenos de agua.

Temperatura (K)	Nro de Hidratación
275	6,03
282	6,05
290	6,05
300	6,09
305	6,08
310	6,09
315	6,08
320	6,08

Tabla 3.2.2.1: Números de hidratación para oxígenos de la β -alanina y agua a diferentes temperaturas.

La figura 3.2.2.1 muestra las funciones RDF de oxígenos de agua (O_w) alrededor de un oxígeno de agua de referencia $g_{O_wO_w}(r)$ para diferentes temperaturas entre un rango de 275K–320K. Estas funciones presentan las mismas características observadas en el sistema I, un pico alrededor de los 2,7Å y un mínimo a las 3,2Å para los cuales también varía la altura al aumentar la temperatura como se aprecia en las ampliaciones correspondientes. Aunque los valores del mínimo permanecen iguales, las alturas del pico en este caso son menores pues para el rango 300K-315K estas oscilan entre 3 y 2,8 respectivamente.

La tabla 3.2.2.1 muestra los valores de los números de hidratación de la molécula de agua a las diferentes temperaturas estudiadas. Al igual que en el sistema I, no se encuentran diferencias significativas entre ellos. Los valores son mayores, dado que estos dependen de la densidad.

3.2.2.2 Densidad:

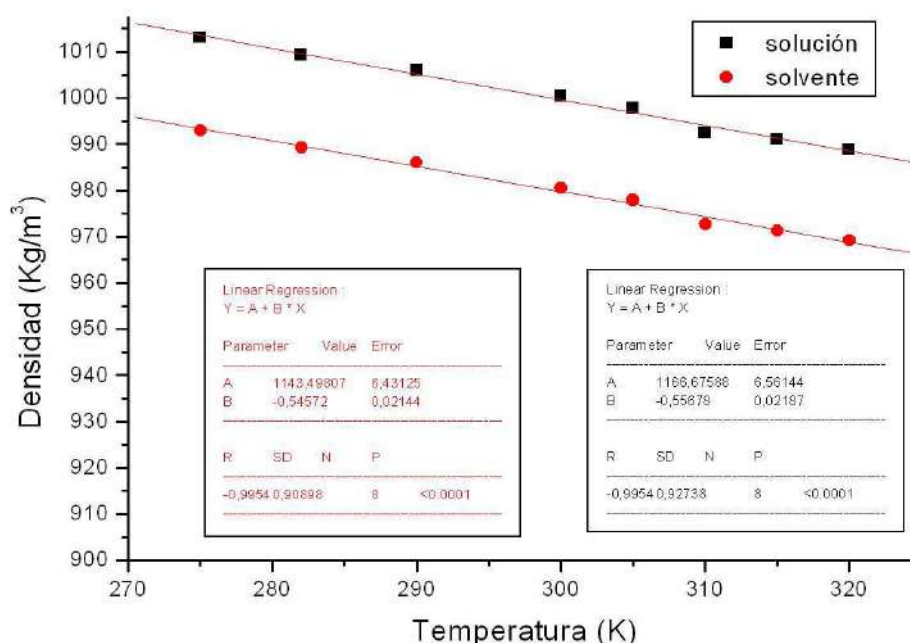


Figura 3.2.2.2: Gráfico de la densidad en función de la temperatura. En negro valores de la solución; en rojo valores del solvente.

En la figura 3.2.2.2 se observa el comportamiento de la densidad de la solución y del solvente en función de la temperatura. Dicho comportamiento es lineal y disminuye con la temperatura con valores entre 1013,8-988,8 Kg/m³, en el caso de la solución, y entre 992,9-969,149 Kg/m³, en el caso del solvente, para el rango 275K-320K. La densidad de la solución es mayor que la del sistema I debido a la presencia de la molécula de β -alanina. Sin embargo el decaimiento es el mismo dado que las pendientes obtenidas del ajuste lineal no presentan diferencias significativas. La densidad del solvente en este sistema es menor que en el sistema testigo dado que este está constituido por un número menor de moléculas de agua para un mismo volumen.

3.2.2.3 Puentes de hidrógeno:

La figura 3.2.2.3 muestra la distribución de puentes de hidrógeno entre moléculas de agua en todo el sistema en presencia de β -alanina. Como ocurre en el sistema I, las moléculas de agua establecen entre sí una mayoría 2 y 3 puentes de hidrógeno.

En función de la temperatura se observa el mismo comportamiento que en el sistema I (constituido sólo por agua), esto es, los porcentajes de ocurrencia de cero, 1 y 2 puentes de hidrógeno aumentan mientras que los de 3 y 4 HB disminuyen. Para 5 puentes de hidrógeno se observa nuevamente un comportamiento constante. En cuanto a las magnitudes de los porcentajes se observa que para cero y 5 puentes de hidrógeno estos son menores que el sistema I, pues en el rango 300K-315K los valores oscilan entre 8%-9% y 5%-2% respectivamente. Lo mismo ocurre para 1 HB donde los valores oscilan

entre 10% y 17% para las temperaturas estudiadas. Sin embargo, en el caso de 2, 3 y 4 puentes de hidrógeno se observa que los valores son mayores que el sistema testigo.

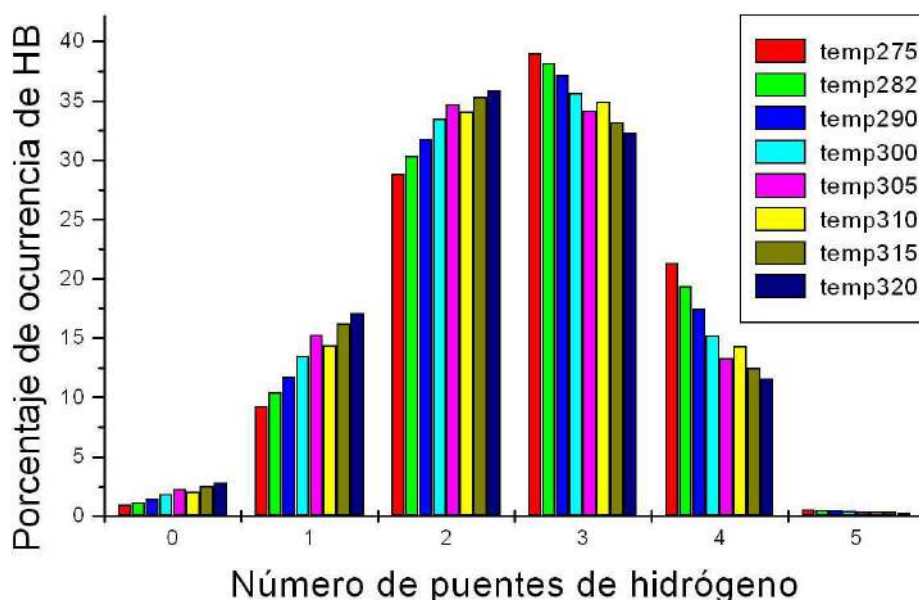


Figura 3.2.2.3: Distribución de puentes de hidrógeno entre moléculas de agua en función de la temperatura.

La formación de puentes de hidrógeno entre aguas en función de la temperatura, discriminado según su número, se observa en la figura 3.2.2.4. En dicho gráfico se observa un comportamiento lineal en la zona 275K-300K donde las rectas que describen 0, 1 y 2 HB son ascendentes mientras que las rectas que describen 3 y 4 puentes de hidrógeno son descendentes. Para el caso de 5 HB la recta es constante con una caída poco significativa para las temperaturas superiores. El cruce de las funciones en la zona 305K – 310K indica el punto de temperatura donde el porcentaje de ocurrencia para 2 y 3 puentes de hidrógeno es la misma el cual se presenta a una temperatura mayor que en el sistema I. Lo mismo ocurre entre las rectas que representan 1 y 4 puentes de

hidrógeno. Otro cruce se observa a 275K donde el porcentaje de ocurrencia de 0 y 5 puentes de hidrógeno son iguales y al partir de donde la recta que representa 0 HB aumenta mientras que la de 5 HB permanece constante. Las fluctuaciones que ocurren en este rango de temperaturas no se aprecian en el sistema I anterior dado que aparentemente ocurren fuera del rango de simulación.

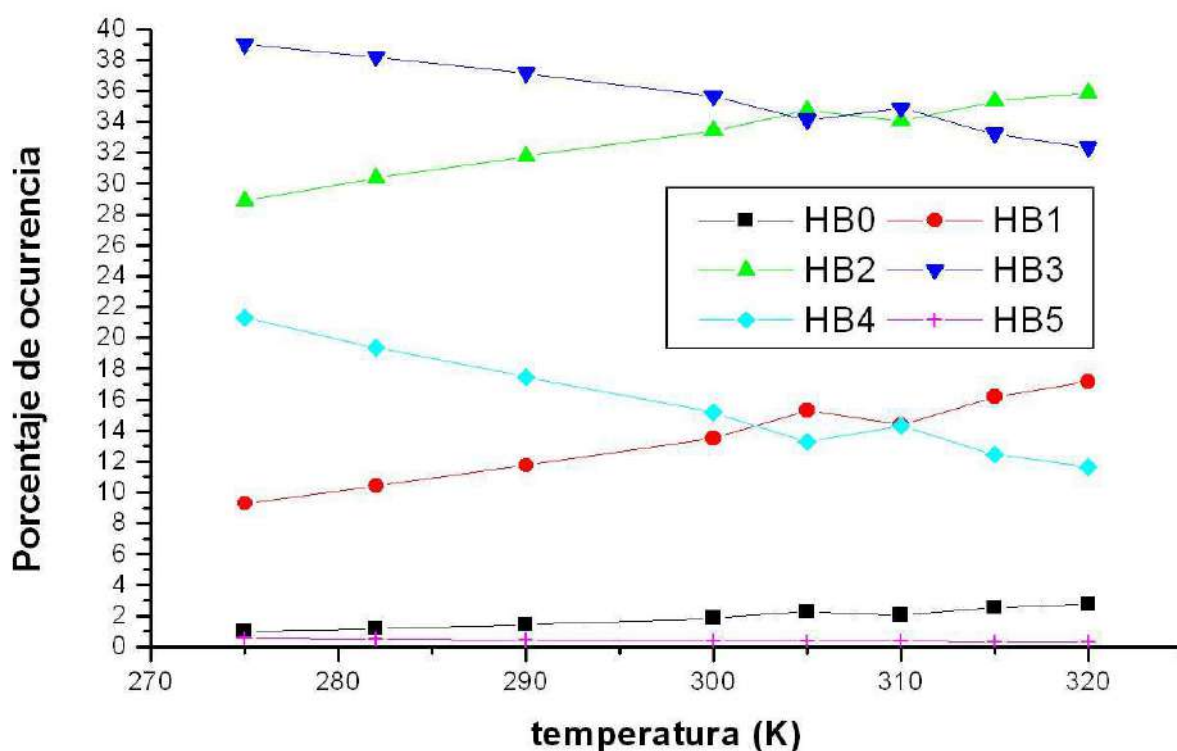


Figura 3.2.2.4: Gráfico de puentes de hidrógeno en función de la temperatura.

El comportamiento de los puentes de hidrógeno también se puede analizar a partir de su dependencia con la densidad del solvente, como se observa en la figura 3.2.2.5. Aquí dicho comportamiento es similar al observado en el sistema I, donde el porcentaje de ocurrencia de 3 y 4 puentes de hidrógeno presenta una dependencia lineal ascendente con la temperatura mientras que el porcentaje de ocurrencia de 1 y 2 HB también presenta dependencia lineal pero

descendiente con dicha variable. Para 5 puentes de hidrógeno se observa una línea recta constante con la temperatura mientras que para cero HB la recta es casi constante con una pequeña caída a densidades superiores.

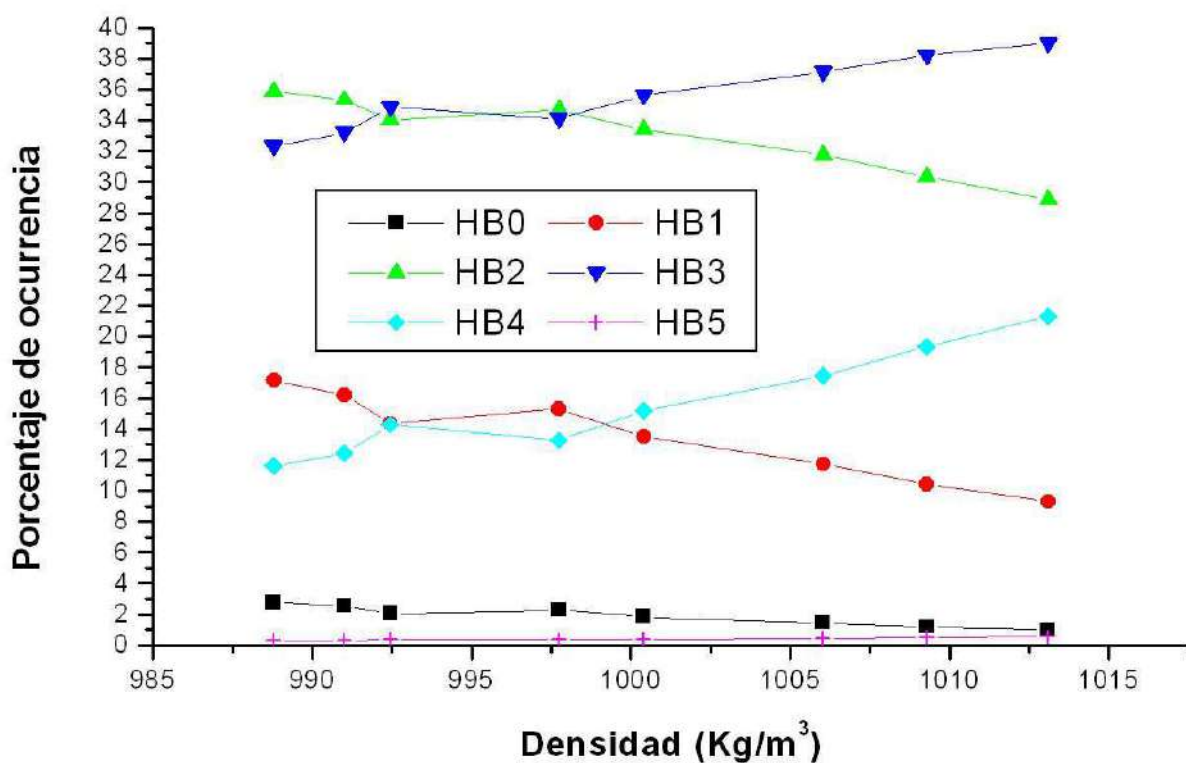


Figura 3.2.2.5: Gráfico de puentes de hidrógeno entre moléculas de agua en función de la densidad.

3.2.2.4 Puentes de hidrógeno entre moléculas de agua clasificados por capas alrededor de la β -alanina:

En la figura 3.2.2.6 se muestran las distribuciones de puentes de hidrógeno entre moléculas de agua discriminadas por capas alrededor de la β -alanina. Las capas son zonas sucesivas de $3,2\text{\AA}$ de espesor alrededor de dicha molécula.

En la primer capa se observa un mayor porcentaje de 1 y 2 HB. En particular, vemos que el porcentaje de ocurrencia para 0 y 1 HB aumenta con la temperatura mientras que el de 2 y 3 HB disminuye. Para 4 y 5 puentes de hidrógeno, el porcentaje se mantiene constante al mismo valor para ambos.

En la segunda capa el porcentaje de 0 y 5 HB disminuye respecto de la anterior mientras que 2 y 3 aumentan con la misma preferencia. En el caso de 1 y 4 HB se encuentra una variación más definida con la temperatura y en valor, disminuyen una pequeña cantidad respecto a la que se observa en la primer capa. En particular, el crecimiento con la temperatura para 0 y 1 HB se mantiene, lo mismo que el decrecimiento de 3HB. En cambio, el porcentaje de ocurrencia de 2 puentes de hidrógeno aumenta al variar la temperatura, contrariamente a lo que ocurría en la capa anterior. También se observa un cambio en el porcentaje de 4HB ya que este disminuye con la temperatura en vez de mantenerse constante.

En la tercer capa se encuentra un comportamiento similar al de la segunda. Los porcentajes de ocurrencia de 0, 1 y 2 puentes de hidrógeno aumentan al variar la temperatura mientras que los de 3 y 4 disminuyen. En el caso de 5 puentes de hidrógeno se mantiene el comportamiento constante. Sí se observan cambios en cuanto a los valores de porcentaje pues, para 0 y 5 puentes de hidrógeno este es menor mientras que para 1 y 4 es mayor, aunque la variación es pequeña. También los porcentajes de 2 y 3 HB aumentan con mayor preferencia de 3 puentes de hidrógeno siendo este el mayor porcentaje de la capa.

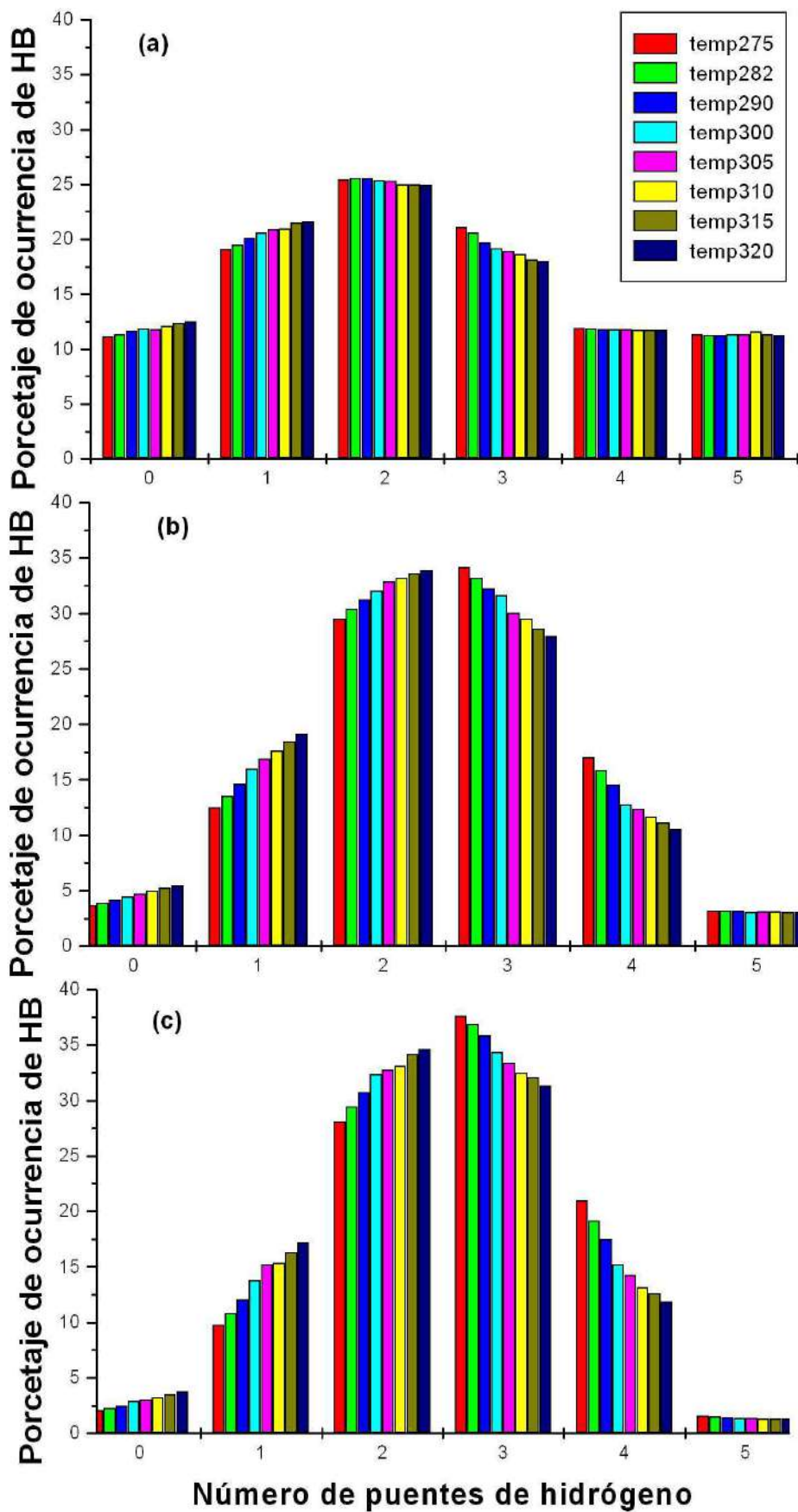


Figura 3.2.2.6: distribución de puentes de hidrógeno de aguas alrededor de la β -alanina. a) primera capa de hidratación, b) segunda capa de hidratación y c) tercer capa de hidratación

De este análisis, se deduce que en las cercanías de la molécula de β -alanina el hecho de que las moléculas de agua prefieran establecer 4 y 5 HB se debe al comportamiento hidrófilico en los extremos HN_3 y CO_2 mientras que la preferencia cero puentes de hidrógeno se debe al comportamiento hidrofóbico de los extremos CH_2 . A medida que nos alejamos de la molécula, la interacción hidrofóbica e hidrófilica disminuye y el comportamiento es semejante al que ocurre en el bulk del solvente.

El comportamiento de los puentes de hidrógeno con la temperatura se puede ver más claramente en las figura 3.2.2.7. En la primer capa se observa que para 0HB, 2HB, 4HB y 5HB el comportamiento es prácticamente constante con la temperatura, mientras que 1HB crece y 3HB decrece linealmente. Estos últimos coinciden alrededor de los 290 K indicando la temperatura donde el porcentaje de puentes de hidrógeno es el mismo. Para 0HB, 4HB y 5HB se observa el mismo crecimiento pues las rectas coinciden prácticamente para todas las temperaturas estudiadas. 2HB no coincide con ningún otro presentando los valores más grandes del grupo.

En la segunda capa se observa que 4HB presenta ahora un comportamiento decreciente con valores superiores a los de la capa anterior. Este coincide con la recta creciente de 1HB a los 290K. 3Hb también presenta valores superiores manteniendo su comportamiento decreciente. Este coincide con 2HB alrededor de los 300K. Así, en esta capa no se observa el cruce entre 1HB y 3HB encontrado anteriormente. 0 y 5 puentes de hidrógeno sólo coinciden entre 275K y 285K, para temperaturas superiores se observa un leve crecimiento de 0HB mientras que 5HB decrece.

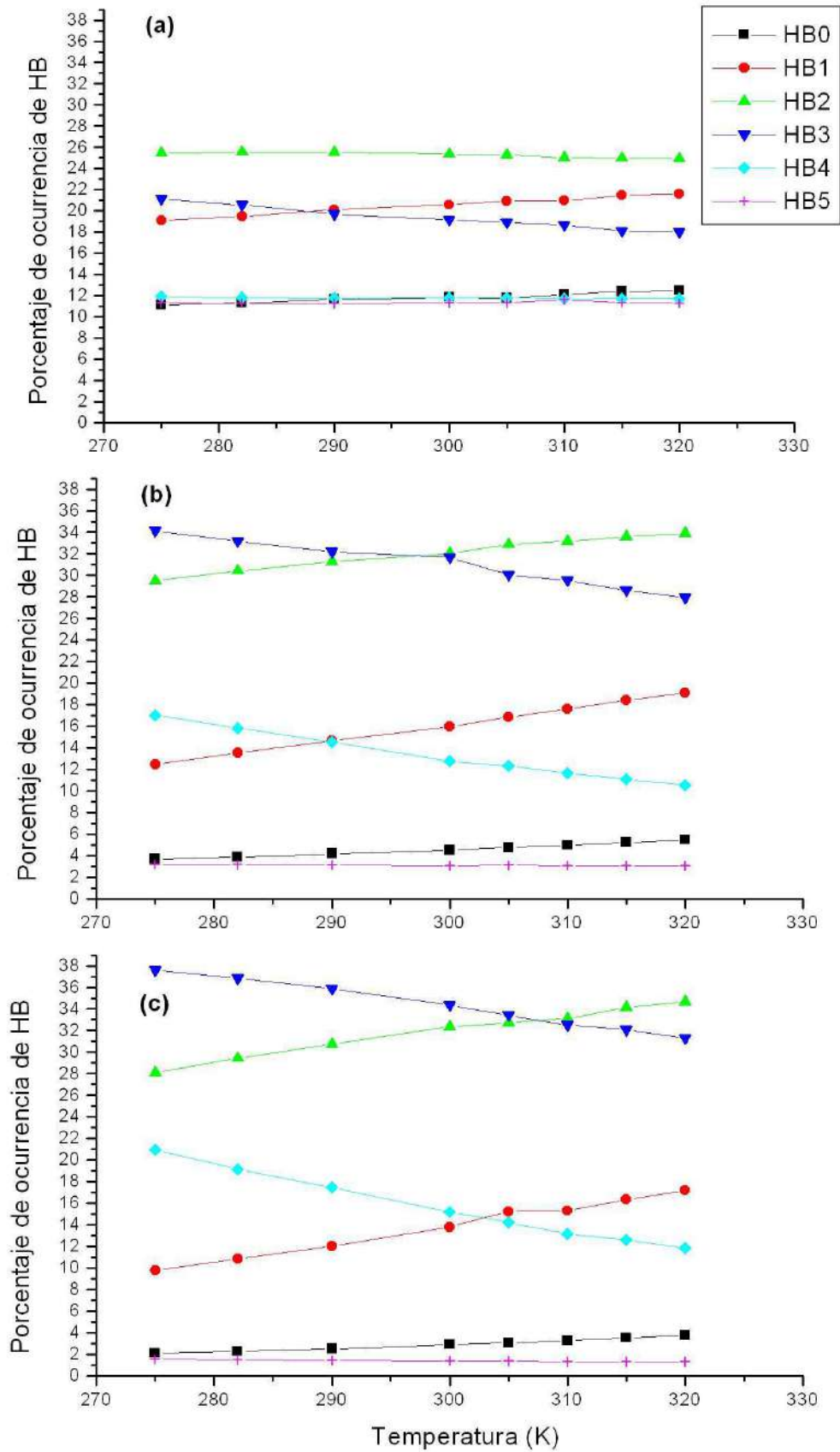


Figura 3.2.2.7: Gráfico de puentes de hidrógeno en función de la temperatura para: a) primera capa de hidratación, b) segunda capa de hidratación y c) tercer capa de hidratación.

En la tercer capa, el las rectas de 3HB y 4HB presentan valores aún más grandes provocando que los cruces con 2HB y 1HB, respectivamente, se corran a temperaturas superiores. El primero ocurre $\approx 305\text{K}$ mientras que el segundo aparece \approx a los 300K . 0 y 5 puentes de hidrógeno presentan un comportamiento similar al de la capa anterior aunque la apertura entre crecimiento y decrecimiento es mayor y sólo coinciden alrededor de 275K .

3.2.2.5 Parámetros de orden traslacional y orientacional:

Las figuras 3.2.2.8 y 3.2.2.9 muestran el comportamiento de los parámetros de orden traslacional y orientacional, respectivamente, en función de la temperatura. En ambos casos se observa una dependencia similar a la que ocurre en el sistema I, en la cual ambos disminuyen con la temperatura.

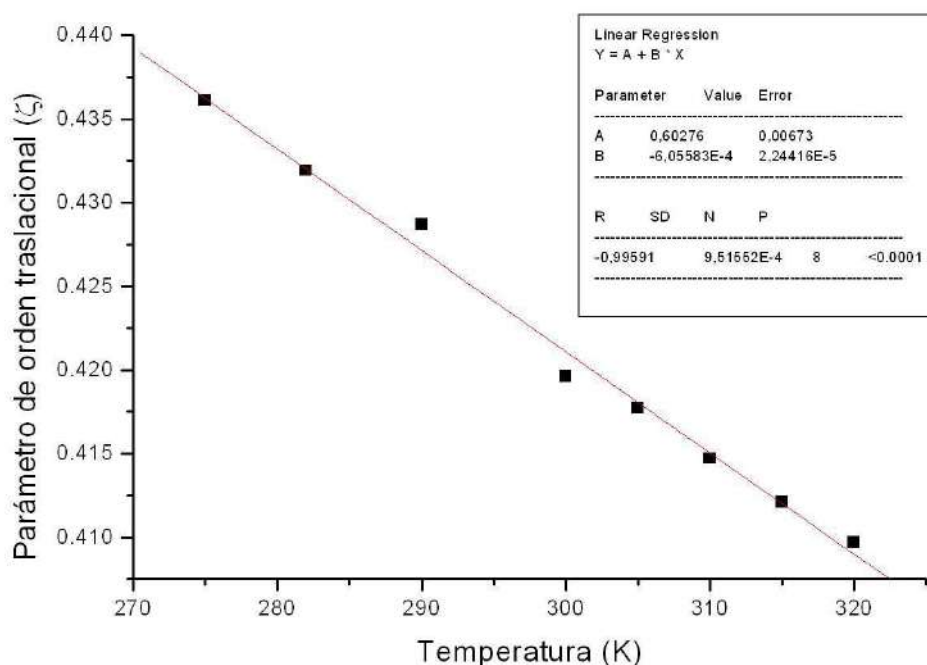


Figura 3.2.2.8: Gráfico del parámetro de orden traslacional en función de la temperatura.

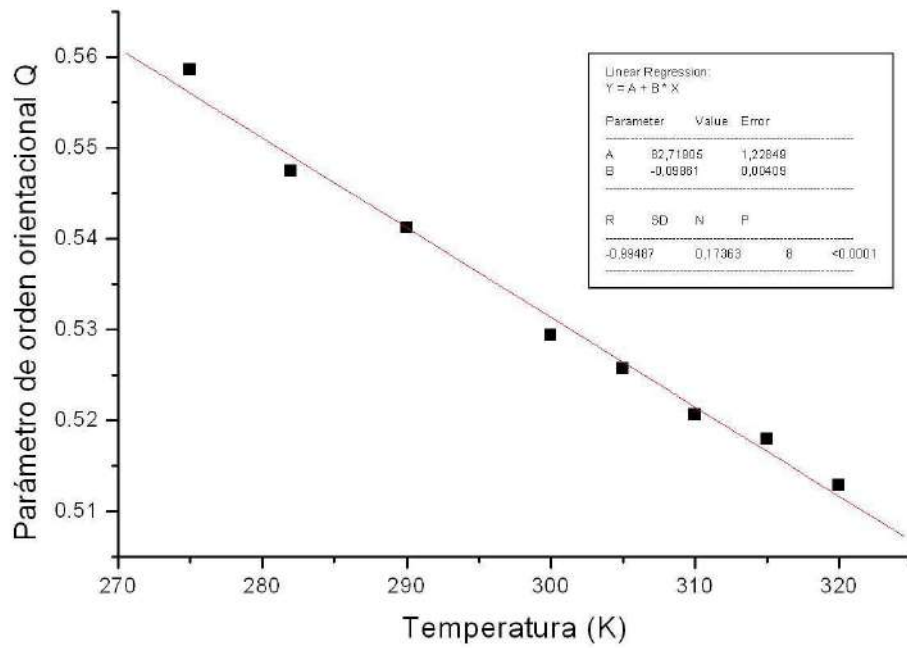


Figura 3.2.2.9: Gráfico del parámetro de orden orientacional en función de la temperatura.

3.2.2.6 Coeficiente de Difusión:

La figura 3.2.2.10 muestra el comportamiento del coeficiente de difusión en función de $1000/T$ siendo T la temperatura. Al igual que en el sistema I se observa un comportamiento que obedece a una ley de Arrhenius, linealmente decreciente con $1000/T$.

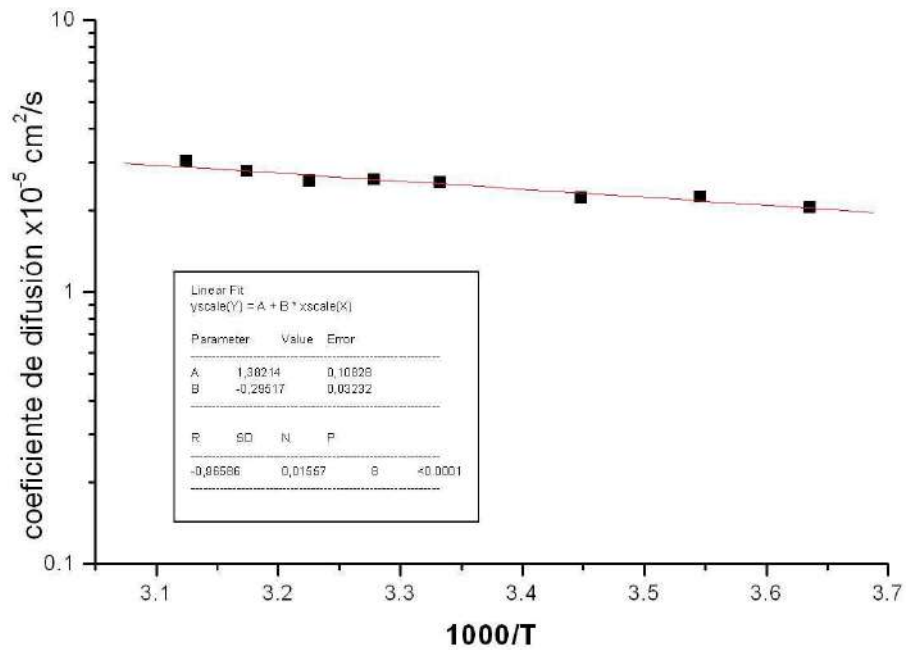


Figura 3.2.2.10: Gráfico del coeficiente de difusión de moléculas de agua en función de la temperatura.

3.2.2.7 Tiempo de vida medio:

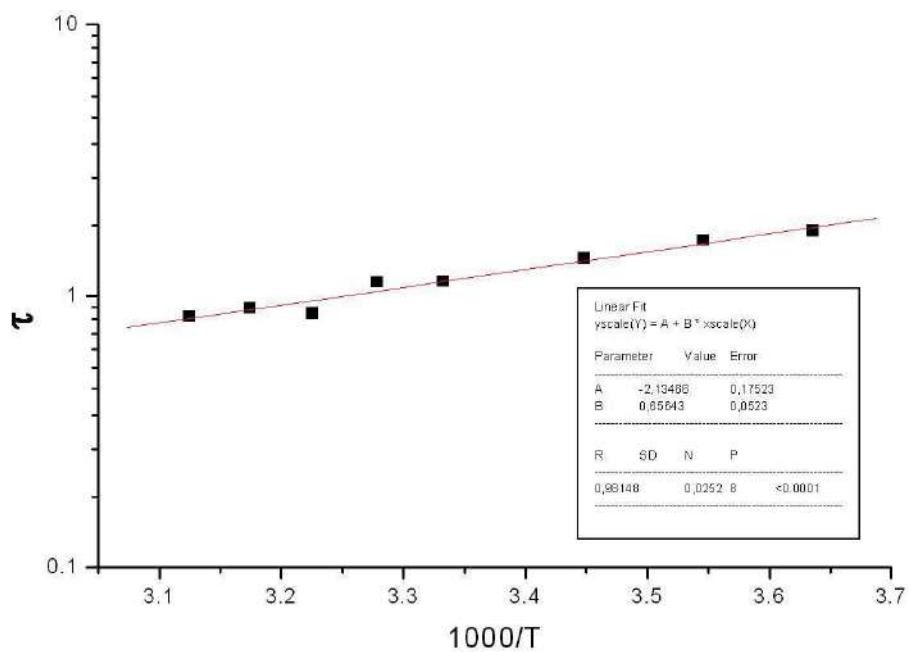


Figura 3.2.2.11: Gráfico del tiempo de vida medio en función de la temperatura.

La figura 3.2.2.11 muestra el comportamiento de tiempo de vida medio en función de $1000/T$ siendo T la temperatura. Al igual que en el sistema I y para el coeficiente de difusión, se observa un comportamiento que obedece a una la ley de Arrhenius y cuyo valor es menor que el observado en dicho sistema.

Capítulo 4

DISCUSIÓN

La primer capa de hidratación de las moléculas de agua en el sistema sin β -alanina no parece verse afectada dentro del rango de temperaturas estudiado. Los números de hidratación y la posición del primer máximo y del primer mínimo de la función $g_{owow}(r)$ no varían significativamente entre los 300 y los 315K. Una segunda mirada sobre los resultados nos permite observar que la pequeña disminución de los números de hidratación con la temperatura, podría corresponderse con también la pequeña disminución en la densidad. Esto indicaría que la consideración de que la disminución de los números de hidratación es despreciable sería errónea. En este sentido observamos que el parámetro de orden traslacional también disminuye con T, lo que resulta un indicador de que el número de aguas alrededor de un agua de referencia en un radio arbitrario por debajo de los 8Å también disminuiría con esta variable.

La inclusión de β -alanina en el agua tiene el efecto de aumentar el número de moléculas de agua que en promedio rodean a una molécula de agua de referencia, de manera que prevalece el efecto hidrofóbico sobre el hidrofílico. Este último provoca que las moléculas de agua disminuyan su interacción entre

sí, aumentando la interacción con las otras moléculas. Precisamente, el número de hidratación correspondiente a $g_{owow}(r)$ del sistema I (solo con agua) es de 4,36 a 315 K, mientras que a la misma temperatura resulta de 6,08 en el sistema con β -alanina. A su vez, el número de hidratación no disminuye con T (por el contrario parece aumentar). El término hidrofóbico resulta todo lo contrario pues se repelen las moléculas de agua (se deriva de hidro-(agua) y fobia (rechazo)). Sin embargo no es tanto que las moléculas hidrofóbicas rechacen a las moléculas de agua sino que las moléculas de agua rechazan a las hidrofóbicas. Las moléculas hidrofóbicas en agua tienden, generalmente, a agregarse entre ellas, de manera que minimizan la superficie de contacto y la energía superficial asociada. Además, las moléculas de agua se acomodan alrededor ellas sin romper los puentes de hidrógeno o perder mucha energía de forma que las moléculas hidrofóbicas puedan interactuar con estas moléculas de agua con múltiples interacciones de van der Waals. El “efecto hidrofóbico” de los solutos hidrofóbicos en agua (tal como los gases no polares) es primeramente una consecuencia de los cambios en la estructuración alrededor del agua que los rodea más que una consecuencia de las interacciones agua-soluto. La hidratación hidrofóbica produce una reducción en la densidad y un incremento en la capacidad calorífica.

En particular, cuando se analiza la distribución de las moléculas de agua alrededor de la β -alanina se observa que estas se ubican mayormente en los extremos C_1O_2 y NH_3 donde los valores de los números de hidratación son mayores que 1. Esta es una manifestación de un efecto hidrofílico (aunque sea a corta distancia). Estos valores de número de hidratación a medida que se varía la

temperatura no muestran modificaciones significativas, solo una pequeña fluctuación de $\pm 0,02$ unidades. Es decir, las moléculas de agua mantienen su distribución alrededor de la β -alanina aún cuando la temperatura cambia. Por otro lado, el efecto hidrofóbico se manifiesta a corta distancia en los grupos CH_2 donde los números de hidratación son menores que 1. Estos valores sufren una fluctuación mayor que los anteriores ante la variación de temperatura de alrededor de $\pm 0,5$ unidades con una tendencia a disminuir a temperaturas mayores. Así, el efecto hidrofóbico pareciera aumentar a medida que aumenta la temperatura, como era de esperarse.

El parámetro de orden traslacional presenta un valor menor en el sistema con β -alanina que en el sistema en el cual solo hay agua; una disminución de alrededor de 0,15 unidades. A su vez disminuye con la temperatura con una pendiente menor. Esto es, alrededor de la β -alanina las moléculas de agua se encuentran más desordenadas que en el sistema I y al aumento de dicho desorden con la temperatura es menos pronunciado.

El parámetro de orden orientacional nos da una idea de la preferencia del líquido a una estructura tetraédrica, es decir, informa acerca de cuantos oxígenos de agua forman una estructura de 4 moléculas, como si fuesen vértices de un tetraedro. Cuando se analiza este factor en el sistema solo agua y en el sistema agua en presencia de β -alanina los valores son mayores en el segundo sistema que en el primero en alrededor de 0.5 unidades. Los resultados de la presente simulación coinciden con los de la bibliografía, mostrando además un acuerdo

cualitativo en cuanto al incremento de este parámetro con el aumento de T [48][49] En el rango de temperaturas estudiadas la relación Q vs T puede aproximarse con una recta, observándose que las pendientes de estas rectas son similares para ambos sistemas. Así, la presencia de β -alanina provoca una preferencia de las moléculas de agua a formar la estructura tetraédrica antes mencionada. Además el cambio que este factor sufre con la temperatura parece no verse afectado por la presencia de β -alanina dada la similitud entre las pendientes.

Esta aparente tendencia a un aumento del orden orientacional en presencia de β -alanina parece verificarse en el análisis de los puentes de hidrógeno entre aguas. En ambos sistemas ocurren preferencialmente 2 y 3 HB entre aguas. En presencia de β -alanina la ocurrencia de HB aumenta en general (sobre todo de 2 y 3 HB), y en particular aumenta la ocurrencia de 4 puentes de hidrógeno. En el sistema I existe un 7,5% de moléculas de agua con cero puentes de hidrógeno y un 3% con 5 HB, en presencia de β -alanina estos disminuyen a menos de 3% el primero y el segundo es prácticamente nulo. Este hecho resulta en una evidencia del aumento de la interacción hidrofóbica por la inclusión de la β -alanina.

El efecto de la temperatura es similar en ambos sistemas. Con el aumento de la temperatura se observa que el porcentaje de cero, 1 y 2 HB aumenta progresivamente, mientras que los porcentajes de 3,4 y 5HB disminuyen. En cambio, en esa dirección, disminuye considerablemente el porcentaje de cero y 5 puentes de hidrógeno. Este efecto puede analizarse además las pendientes de los

porcentajes de ocurrencia de los puentes de hidrógeno vs la temperatura. Así tenemos que en ambos sistemas las pendientes de cero, 1 y 2 HB son positivas mientras que las de 3, 4 y 5 puentes de hidrógeno son negativas. Su magnitud indica que el crecimiento o decrecimiento es menos pronunciado en el sistema con β -alanina que en el sistema solo agua.

Cuando se analiza en profundidad los puentes de hidrógeno en tres capas sucesivas de 3,2Å alrededor de la molécula de β -alanina se observa en particular que la estructura de 4 HB presenta un porcentaje de ocurrencia de 11% en la primer capa y no presenta variaciones con la temperatura, este porcentaje se mantiene constante ante el aumento de temperatura. En la segunda capa, el porcentaje de ocurrencia sí presenta variación con la temperatura y su valor ronda entre 17 % para temperaturas pequeñas y 10 % para temperaturas mayores. Ya cuando se analiza en la tercer capa este porcentaje aumenta de manera que los valores se encuentran en el rango 22%-11% y las variaciones con la temperatura son más pronunciadas que en la capa anterior.

La inclusión de β -alanina desordena el entorno cercano del solvente, como puede apreciarse a partir del alto porcentaje de no ocurrencia de HB en la primer capa de hidratación. A medida que nos alejamos de esta molécula, el orden aumenta (hasta los porcentajes obtenidos para el bulk del agua). Así, con el aumento de la distancia a la β -alanina, los porcentajes de cero, 1 HB y 5 HB disminuyen, mientras que los de 2, 3 y 4 HB aumentan.

El efecto de la temperatura sobre la ocurrencia de HB en las diferentes capas es disímil. La ocurrencia de 0 y 1 HB aumenta (en diferente grado) con la temperatura, mientras que la de 3 HB disminuye. La ocurrencia de 2 HB

mantiene casi constante en la primer capa y aumenta en las otras dos. De particular interés resulta la ocurrencia de 4 HB, que se mantiene constante en la primer capa con el aumento de la temperatura, mientras disminuye en las otras dos capas. Esto último parecería indicar que la interacción hidrofóbica que ocurre en la primer capa de hidratación de la β -alanina no parece verse afectada por la modificación de la temperatura en el rango estudiado.

Cuando se analiza las relaciones lineales de los puentes de hidrógeno con la temperatura por capas, se encuentra que las diferencias de pendiente son poco pronunciadas en el caso de ocurrencia de cero y 5HB mientras que 2 y 3 puentes de hidrógeno aumentan progresivamente. En el caso de 2 HB se tiene que en la primer capa la pendiente es negativa mientras que en las dos restantes es positiva. Además su magnitud disminuye en la segunda capa pero en la tercera vuelve al valor de la primera con el correspondiente cambio de signo. Finalmente, el caso de 4 HB es el que presenta mayor diferencia en magnitud entre capa y capa, pues la pendiente de la segunda capa aumenta considerablemente respecto de la primera y continúa aumentando manteniendo su comportamiento decreciente.

Que el valor del coeficiente de difusión sea mayor en el sistema I que en el sistema II, es otro posible indicador de una mayor estructuración del solvente en presencia de β -alanina. A 310K $D=2,85 \times 10^{-5}$ cm²/s en el sistema I, mientras que en el sistema II ese valor es de $2,56 \times 10^{-5}$ cm²/s.

En ambos sistemas se observa un comportamiento de D acorde con una ley de Arrhenius, es decir $\propto 1/T$, una dependencia observada en anteriores

trabajos [47] Así, el coeficiente de difusión aumenta a medida que aumenta la temperatura. La pendiente de la curva $D(1000/T)$ es más pronunciada en el sistema I, es decir la modificación de D con la temperatura es menos pronunciada en el sistema con β -alanina. Esto parece reafirmar la idea de que la estructuración del agua es mayor en el sistema que contiene esta molécula. Precisamente, la pendiente de decrecimiento es 3 veces menor en el sistema con β -alanina que en el sistema solo agua.

Si bien al agua en presencia de β -alanina está más estructurada, esta estructuración no se corresponde con una disminución de las propiedades dinámicas del agua. Justamente, el tiempo de vida medio de moléculas de agua alrededor de una molécula de agua de referencia resulta menor en el sistema que contiene β -alanina. En cuanto al comportamiento de este parámetro con la temperatura, se observa que, al igual que el coeficiente de difusión, obedece una ley de Arrhenius donde los valores de τ aumentan con $1000/T$, siendo la pendiente de crecimiento menor en presencia de β -alanina. El comportamiento de τ con T es coincidente con el observado en los trabajos previos, tanto teóricos como experimentales [50] [51] [52].

Sin embargo, los τ de moléculas de agua alrededor de la β -alanina presentan valores mayores al del promedio de la solución en cada una de las temperaturas estudiadas. Entre ellos resultan mayores aquellos de los extremos hidrofílicos NH_3 y CO_2 respecto de los hidrofóbicos CH_2 . Curiosamente esto se corresponde con las zonas donde la molécula de β -alanina establece más puentes de hidrógeno con el agua.

A su vez los τ de moléculas de agua alrededor de la β -alanina presentan valores mayores o similares al del promedio de la solución en el sistema I. Es decir la β -alanina “retiene” a las moléculas de agua a su alrededor un tiempo por encima del esperable. Por ello, el desorden inducido por la β -alanina en su entorno no se corresponde con una disminución en los tiempos de vida medio de las moléculas que la rodean, contra lo que se podría haber supuesto.

Capítulo 5

CONCLUSIÓN

Se ha llevado a cabo una simulación de dinámica molecular de la molécula de β -alanina en solución infinita y se ha observado como se comportan las características estructurales y parámetros dinámicos con la temperatura. Paralelamente se llevó a cabo una simulación del solvente únicamente para analizar como la presencia de β -alanina modifica las características y parámetros del mismo.

La estructura de hidratación de la β -alanina muestra las siguientes características:

- a) Un desorden estructural en la primer capa de hidratación, considerando la disminución de la cantidad de puentes de hidrógeno respecto a los existentes en el bulk de la solución.
- b) Un aumento de los tiempos de vida medio de las moléculas en el entorno de la β -alanina respecto de los existentes en el bulk de la solución.
- c) Un comportamiento hidrofílico en los extremos CO_2 y NH_3 , considerando números de hidratación mayores que 1 y mayor número de puentes de hidrógeno con las moléculas de agua que rodean la molécula.

- d) Un comportamiento hidrofóbico en los extremos CH_2 dados números de hidratación menores que 1.

El agua que actúa como solvente muestra las siguientes diferencias a causa de la presencia de β -alanina que indican un aumento de la interacción hidrofóbica:

- a) Una disminución en la magnitud del parámetro de orden traslacional.
- b) Un aumento en la magnitud del parámetro de orden orientacional y de los porcentajes de ocurrencia de 3 y 4 puentes de hidrógeno.
- c) Una mayor ocurrencia de 2 y 3 puentes de hidrógeno con una disminución considerable en la formación de cero y 5 HB.
- d) Una disminución en la magnitud del coeficiente de difusión.
- e) Una disminución de los tiempos de vida medio de una molécula de agua alrededor de otra molécula de agua de referencia.

El efecto de la temperatura sobre la estructura de hidratación resulta en:

- a) Una disminución del número de puentes de hidrógeno que se forman entre la molécula de β -alanina y las moléculas de agua que la rodean.
- b) Un aumento de la formación de cero, 1 y 2 puentes de hidrógeno.
- c) Una disminución en la formación de 3, 4 y 5 puentes de hidrógeno.
- d) Una disminución del orden manifestado por la disminución de la magnitud del parámetro de orden traslacional.
- e) Una disminución de la estructura tetraédrica de las moléculas de agua manifestada por la disminución de la magnitud del parámetro de orden orientacional.
- f) Un aumento en la magnitud del coeficiente de difusión.

- g) Una disminución en los tiempos de vida medio de las moléculas de agua alrededor de una molécula de agua de referencia.

Mientras que sobre el solvente en general observamos que la temperatura provoca:

- a) Un aumento en la formación de 1 y 2 puentes de hidrógeno mientras que disminuye la formación de 3 y 4. La formación de cero y 5 HB permanece constante.
- b) Una disminución del orden, el cual se manifiesta con la disminución del valor del parámetro de orden traslacional.
- c) Una disminución en la estructura tetraédrica, manifestada en una disminución del valor del parámetro de orden orientacional.
- d) Un aumento de la magnitud del coeficiente de difusión.
- e) Una disminución en el tiempo de vida medio de las moléculas de agua alrededor de una molécula de agua de referencia.

Los resultados de esta tesis permiten un avance en el conocimiento de la interacción entre los aminoácidos y el agua, en particular los que adoptan una estructura zwitteriónica en solución. Si bien el fenómeno de interacción hidrofóbica fue estudiado extensamente en la bibliografía, su manifestación en el caso de moléculas zwitteriónicas aún no fue claramente dilucidado. En este sentido, pueden considerarse como principales avances de este trabajo la obtención de un detallado panorama de la estructura del agua alrededor de la β -alanina, la modificación de la estructura del solvente en su conjunto por la presencia de esta molécula, y la evolución de los diferentes parámetros con la temperatura.

REFERENCIAS

1. Jonsson, P.G., Kvik, A., *Acta Cryst. B*, 28, 1827 (1972).
2. Tortonda, F.R., Pascual-Ahuir, J.L., Silla, E., Tuñón, I., *Chem. Phys. Lett.*, 260, 21 (1996).
3. Bonacorsi, R., Palla, P., Tomasi, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 1945 (1984).
4. Geoffrey, L., *Biochemistry*, Addison-Wesley, USA, (1984).
5. Albrecht, G., Corey, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1087 (1939).
6. Ding, Y., Krogh-Jespersen, K., *Chem. Phys. Lett.*, 199, 261 (1992).
7. Schmieden, V., Kuhse, J., Betz, H., *Science*, 262, 256 (1993).
8. Decker, R., Von Stuckrad-Barre, S., Milakofsky, L., Hofford, J. M., Harris, N., Vogel, W.H., *Life Sci.*, 57, 1781 (1995).
9. Cowie, G.L., Hedges, J.I., *Nature* 369, 304 (1994).
10. Dauwe, B., Middelburg, J.J., *Limnol. Oceanogr.* 43, 782 (1998).
11. Buche, A., Colson, P., Houssier, C., *J. of Biomolecular Structure & Dynamics* 13, 601 (1990).
12. Flock, S., Labarbe, R., Houssier, C., *Biophysical J.* 70, 1456 (1996).
13. Flock, S., Labarbe, R., Houssier, C., *Biophysical J.* 71, 1519 (1996).
14. Romano, S., Clementi, E. *Int. J. of Quantum Chem.*, 14, 839 (1978).

15. Watanabe, T., Hahimoto, K., Takase. H., *J. of Mol. Structure*, 396, 113 (1997).
16. Campo, M. G., Grigera. J. R, *Anales AFA*, 16, 249 (2004).
17. Campo, M. G., *J. Chem. Phys.*, 125, 114511 (2006).
18. Tsurko, E., N., Bondarev, N. V., *J. Mol. Liq.*, 113, 29 (2004).
19. Gregoire, F., Wei, S. H., Stree, E. W., Brameld K, A., Fort, D., Hanely, L. J., Goddard, W. A., Roberts, J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 7537 (1998).
20. Abraham, R. J., Loftus, P., Thomas, A. W., *Tetrahedron*, 33, 1227 (1997).
21. Nielse, P. A., Norrby, P., Liljefors, T., Rega, N., Barone, V., *J. Am. Chem: Soc.*, 122, 3151 (2000).
22. Gresh, N., Pullman, A., Claverie, P. *Theor. Chim. Acta* 67, 11 (1985).
23. Ford, G. P., Wang, B. *J. Am. Chem. Soc.* 114, 10563 (1992).
24. Dragěvié, D., Bišéan, J., *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 223, 35 (2003).
25. Pollack, G. H., *Jap. J. Physiol.* 51, 649-660 (2001).
26. Franks, F. "Introduction- water, the unique chemical", en Franks, F. (Ed), *Water A comprehensive treatise*, Vol. 1, Plenum Press, New York, (1972).
27. Hasted, J. B., "Liquid water: dielectric properties", en Franks, F. (Ed), *Water A comprehensive treatise*, Vol. 1, Plenum Press, New York, (1972).
28. Silvestrelli, P. L., Parinello, M., *J. Chem. Phys.*, 111, 3572 (1999).
29. Ichikawa, K., Kameda, Y., Yamaguchi, T., Wakita, H., Misawa, M., *Mol. Phys.*, 73, 79 (1991).
30. Born, M., Oppenheimer, R., *Ann. Phys. (Leipzig)*, 84, 457 (1929).

31. Ben-Naim, A., Stillinger, F. H., "Structure and transport processes in water and aqueous solutions" (Ed R. A. Horne), Wiley-Interscience, New York, (1942).
32. Stillinger, F. H., Ramhan, A., J. Chem. Phys., 60, 1545 (1974).
33. Berendsen, H. J. C., Postma, J. P. M., Van Gunsteren, W. F., Hermans, J., "Intermolecular forces", (Ed B. Pullmann), Reidel, Dordrecht, (1981).
34. Berendsen, H. J. C., Grigera, J. R., Straatsma, P. T., J. Phys. Chem., 91, 6269 (1987).
35. Jorgensen, W. L., J. Am. Chem. Soc., 103, 335 (1981); Jorgensen, W. L., J. Chem. Phys., 77, 4156 (1982).
36. van Gunsteren, W., Berendsen, H., GRONINGEN Molecular Simulation Package. Available from Biomos n.v. Ninborgh 16, 47 67 AG Groningen, The Netherlands.
37. Grigera, J.R., "Simulación computacional". (no publicado)
38. Campo, M.G., Glusko, C.A., Anales AFA, en referato.
39. Pauling, L., "The Nature of the chemical bond", 2nd. Ed.. Cornell University Press, New York, (1942).
40. Ruscic, B., Wagner, A.F., Harding, L.B., Asher, R.L., Feller, D., Dixon, D.A., Peterson, K.A., Song, Y., Qian, Q.M., Ng, C.Y., Liu, J.B., Chen, W.W., J. Phys. Chem. A, 106, 2727 (2002).
41. Suresh, S.J., Naik, V.M., J. Chem. Phys., 113, 9727 (2000).
42. Isaacs, E.D., Shukla, A., Platzman, P.M., Hamann, D.R., Barbiellini, B., Tulk, C.A., J. Phys. Chem. Solids. 61, 403 (2000).
43. Luck, W. A. P., J. Mol. Struct., 448, 131 (1998).

44. Giovambattista, N., Debenedetti, P.G., Sciortino, F., Stanley, H.E., Phys. Review, 71, 061505 (2005).
45. Lyubartsev, A.P., Laaksonen, A., J. Phys. Chem. 100, 16410 (1996).
46. "CRC Handbook of Chemistry and Physics", Boca Raton, CRC Press, (1999).
47. Mallamace, F., Broccio, M., J. Chem. Phys. 124, 161102 (2006).
48. Jhong, Y. I., No, K.T., Jhon, M. S., J. Chem. Phys. 111, 9897-9899 (2007).
49. Chau, P.L., Hardwick, A.J., Mol. Phys. Vol 93. N° 3, 511-518 (1998).
50. Sutmann, G., Vallauri, R., J. Mol. Liquids. 98-99. 213-294 (2002).
51. Montrose, C.J., Bucaro, J.A., Marshall-Coakley, J., Litovitz. T.A., J. Chem. Phys. Vol 60. N° 12. (1974).
52. Starr, F. W., Nielsen, J. K., Stanley, H.E., Phys. Review Lett. Vol 82. N°11. (1999).