



FACULTAD DE CIENCIAS
EXACTAS Y NATURALES

Universidad Nacional de La Pampa

**“Estudio por dinámica molecular de la estructura y dinámica de
soluciones salinas de sorbitol”**

TOMÁS, Kevin Gabriel

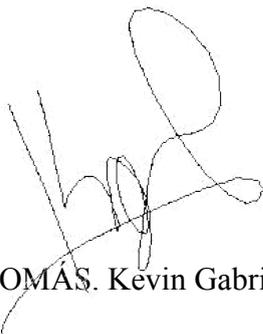
**TESIS DE LICENCIATURA PRESENTADA PARA OBTENER EL
GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADO EN FÍSICA**

SANTA ROSA (LA PAMPA) - ARGENTINA
AÑO 2023

Prólogo

Esta Tesis de Licenciatura es presentada como parte de los requisitos para obtener el grado Académico de Licenciado en Física de la Universidad Nacional de La Pampa y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad ni en otra Institución Académica. Se llevó a cabo en el Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UNLPam, durante el período comprendido entre el 3 de marzo de 2021 y el 8 de marzo de 2023, bajo la dirección del Dr. Campo Mario Guillermo, y bajo la codirección de la Dra. Corral Griselda Mónica.

23 de marzo de 2023



TOMÁS. Kevin Gabriel

Resumen

El sorbitol, también llamado glucitol, es un polialcohol o alcohol polihídrico que forma parte del grupo de efectores osmóticos u osmolitos orgánicos. Su presencia en una solución produce modificaciones en los efectos del estrés térmico y salino sobre otras moléculas como proteínas y polímeros. Estas modificaciones son determinadas en algunos casos por la interacción directa entre el sorbitol con otras moléculas y en otros por la estructura y dinámica del agua. Por otro lado, la presencia de iones en una solución acuosa afecta la estructura del agua al cambiar las estructuras de puentes de hidrógeno del agua, por lo que se los clasifica en cosmótrofos (creadores de estructuras) o caótrofos (rompedores de estructuras). En este trabajo se estudia el efecto conjunto del sorbitol y iones de cloro y sodio en soluciones de interés biológico, mediante métodos de simulación computacional basada en la Dinámica Molecular (MD), técnica que ha demostrado fiabilidad para el estudio de problemas relacionados con la presencia de moléculas en solución. En el grupo de investigación ya se han realizado investigaciones relacionadas a la estructura del agua por métodos de dinámica molecular, analizando el comportamiento de este solvente como de otras moléculas en solución. De esta manera, este trabajo realiza un aporte al conocimiento, obteniendo una descripción estadística a escala molecular de la interacción sorbitol-agua-iones monovalentes a diferentes concentraciones, logrando una mejora en la descripción a nivel microscópico de estos fenómenos.

Abstract

Sorbitol, also called glucitol, is a polyalcohol or polyhydric alcohol that is part of the group of osmotic effectors or organic osmolytes. Its presence in a solution produces modifications in the effects of thermal and saline stress on other molecules such as proteins and polymers. These modifications are determined in some cases by the direct interaction between sorbitol with other molecules and in others by the structure and dynamics of the water. Also, the presence of ions in an aqueous solution affects the structure of the water by changing the hydrogen bonding structures of the water, which is why they are classified as cosmotropes (structure builders) or chaotropes (structure breakers). In this work, the joint effect of sorbitol and chlorine and sodium ions in solutions of biological interest is studied, using computational simulation methods based on Molecular Dynamics (MD), a technique that has

demonstrated reliability for the study of problems related to the presence of molecules in solution. The research group has already carried out research related to the structure of water by molecular dynamics methods, analyzing the behavior of this solvent as well as other molecules in solution. In this way, this work makes a contribution to knowledge, obtaining a statistical description at the molecular level of the interaction sorbitol-water-monovalent ions at different concentrations, achieving an improvement in the description at the microscopic level of these phenomena.

Índice General

1. Introducción.....	1
1.1 Sorbitol. Generalidades.....	1
1.2 Antecedentes.....	2
1.3 Problemática y objetivos.....	4
2. Método Computacional.....	7
2.1 Dinámica molecular. Generalidades.....	7
2.2 Potencial de interacción.....	8
2.3 Etapas generales para la simulación.....	10
2.4 Sistemas de estudio desarrollados y condiciones de la simulación.....	11
<i>Métodos de análisis y resultados</i>	
3. Distancia.....	13
3.1 Método.....	13
3.2 Resultados.....	13
3.3 Datos obtenidos y discusión.....	16
4. Función de distribución radial.....	18
4.1 Introducción.....	18
4.2 Método.....	18
4.3 Resultados y discusión.....	19
4.4 Conclusiones.....	29
5. Puentes de Hidrógeno.....	31
5.1 Introducción.....	31
5.2 Método.....	31
5.3 Resultados.....	34

6. Difusión.....	42
6.1 Introducción.....	42
6.2 Método.....	43
6.3 Resultados.....	44
7. Discusión y conclusiones.....	47
8. Bibliografía.....	50

1. INTRODUCCIÓN:

1.1 Sorbitol

El sorbitol (SB) o glucitol ($C_6H_{14}O_6$) es un polialcohol de azúcar. Se obtiene industrialmente por la reducción de la glucosa, y en la naturaleza se encuentra en algas rojas y en frutos (peras, manzanas, etc.). Se utiliza en la elaboración de alimentos, fármacos y productos químicos, acondicionador de papel, textiles, colas y cosméticos, y como emulsionante entre otros. Se lo utiliza habitualmente como edulcorante, por ejemplo en golosinas “sin azúcar”. En este sentido, el sorbitol es aproximadamente un 60% tan dulce como la sacarosa y tiene un tercio menos de calorías. Es no cariogénico y puede ser útil para personas diabéticas.

Fue descubierto en 1872 en las bayas de serbal por el químico francés Boussingault, y se utiliza en la industria de los alimentos procesados desde hace casi medio siglo.

Comercialmente se produce mediante la hidrogenación de glucosa y se encuentra tanto en forma líquida como en forma cristalina.

El interés científico del estudio del sorbitol surge de la propiedad que generalmente presentan los polioles de estabilización de proteínas frente a la desnaturalización térmica.

El sorbitol, en particular, es un agente estabilizante ampliamente utilizado en la industria alimentaria y farmacéutica debido a que no es nocivo para el cuerpo humano.

El mecanismo de estabilidad de proteínas por polioles se ha discutido considerablemente y se han propuesto varias interacciones como causales de dicho efecto [1]: efectos de los polioles sobre la estructura del solvente; hidratación preferencial; desestabilización hidrófoba y estabilización hidrofílica; o bien un resultado combinado de todos estos efectos.

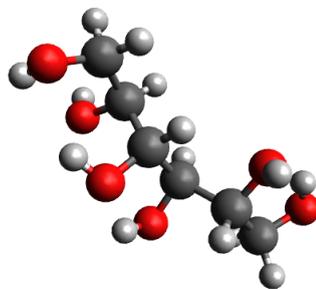


Figura 1. Estructura molecular básica del sorbitol. En gris oscuro se representan los átomos de carbono, en rojo los oxígenos y en gris claro los hidrógenos.

1.2 Antecedentes

Por métodos de desnaturalización térmica, Fujita y otros [2] encuentran que un aumento en la concentración de polioles en una solución con lisozima aumenta tanto la temperatura como la entalpía de desnaturalización de esta molécula. La hipótesis planteada por los investigadores es que los polioles estabilizan las proteínas indirectamente, dado que modifican las interacciones hidrofóbicas entre las proteínas por su efecto sobre la estructura del agua.

Petersen y otros [1] utilizan técnicas calorimétricas para estudiar la estabilización de la lisozima de clara de huevo de gallina con sorbitol en el rango de pH de 3,08 a 10,05. Los datos obtenidos en estos experimentos muestran un efecto de estabilización notable de sorbitol. Por ejemplo, se observó un incremento de 4°C en la temperatura de transición vítrea (T_m) de 1M de sorbitol en el rango de pH 3,8 a 8,5 por calorimetría de barrido. Entre sus conclusiones indican que el sorbitol a diferentes concentraciones altera la hidratación de los residuos de triptófano de la lisozima afectando su auto-agregación.

Liu y otros [3] estudian mediante dinámica molecular el inhibidor de quimotripsina 2 en diferentes polioles, entre ellos el sorbitol. Encuentran que las moléculas de poliol tienen sólo unos pocos enlaces puente de hidrógeno (HB) directo con la proteína, y el número de HB entre un poliol y la proteína es similar para diferentes polioles. Concluyen que las interacciones directas contribuyen poco al efecto estabilizador. Las moléculas de poliol se agrupan alrededor de la proteína a una distancia aproximada de 0,4 nm. La exclusión preferencial de polioles conduce a interacciones indirectas que impiden el despliegue térmico de la proteína. La estructura del agua se hace más ordenada con el aumento del tamaño del poliol.

Ghadamgahi y Ajloo [4] hallan un aumento en la agregación de porfirina en solución de sorbitol utilizando dinámica molecular, encontrando que la presencia del poliol causa la estabilización de la agregación de porfirina. Además encuentra un efecto de auto-agregación del sorbitol con el aumento de su concentración.

Tavagnacco y otros [5] utilizando dinámica molecular hallan que las moléculas de sorbitol tienen una afinidad con moléculas de cafeína, produciéndose la interacción entre los protones de los grupos alifáticos del poliol con los anillos de la cafeína. Indican que esta asociación es similar a la encontrada para la sacarosa y la D-glucosa, así como también

entre las mismas moléculas de cafeína entre sí. Además, encuentran que las moléculas del sorbitol forman cadenas relativamente prolongadas.

Pazhang y otros [6] estudian el efecto del glicerol en la estabilidad de tripsina de páncreas de porcino en solución, utilizando dinámica molecular y termoestabilidad. Hallan que la presencia del polialcohol estabiliza la enzima al disminuir su flexibilidad. Particularmente encuentran que el sorbitol no interacciona directamente con la tripsina, por lo que deducen que el efecto estabilizador se debe a su interacción con el agua. Del análisis de los resultados de las funciones de distribución radial deducen que se trata de un fenómeno de hidratación preferencial, donde el agua “hidrata preferentemente” a la tripsina en presencia de sorbitol, disminuyendo su flexibilidad.

La interacción entre las moléculas de sorbitol formando puentes de hidrógeno parece ser un patrón común en los resultados de estudios de dinámica molecular sobre el tema. Lerbret y otros [7] realizan simulaciones por dinámica molecular de soluciones acuosas de sorbitol a concentración alta (3 M) para estudiar transiciones de conformación. Encuentran que las transiciones conformacionales se estabilizan por la presencia de puentes de hidrógeno muy persistentes entre los grupos hidroxilos de los carbonos centrales de cada cadena. Además, Mehrnejad y otros [8] estudian soluciones de sorbitol en presencia de un péptido modelo, mediante simulaciones por dinámica molecular. Encuentran que la presencia de moléculas de sorbitol disminuye las interacciones de moléculas de agua con los residuos hidrofóbicos del péptido. También encuentran que las moléculas de sorbitol presentan una tendencia favorable a formar puentes de hidrógeno entre ellas durante un tiempo prolongado.

Finalmente, Bahrami y otros [9] realizan estudios por dinámica molecular de la interacción proteína-sorbitol-agua en solución. Encuentran que las moléculas de sorbitol se agrupan entre ellas y establecen puentes de hidrógeno con la proteína.

Referido a la presencia de iones en la solución, Buche y otros [10], utilizando una técnica de precipitación de ADN utilizando histona H1 en presencia de diferentes moléculas, indican que puede clasificarse al sorbitol como un osmolito orgánico de Clase III, que modifica la actividad de los iones Na^+ y Cl^- afectando los resultados observados. Corral y Bertolotto [11] indican que la capa de condensación de contraiones se modifica dado que el sorbitol rompe la estructura del agua de la macromolécula, modificando el entorno de los iones sodio y perturbando la capa de hidratación de los iones sodio, originando una disminución del apantallamiento electrostático alrededor de los grupos fosfato (Dicroísmo

Lineal Eléctrico). Corral [12] halla que la fijación de proflavina al ADN aumenta con el aumento de la concentración del sorbitol, utilizando técnicas de Diálisis de equilibrio.

En lo que respecta al desarrollo de modelos de sorbitol en dinámica molecular, se toma en cuenta el propuesto por Grigera [13], ya sea para análisis de estructura o efectos sobre solución, el cual utiliza para el estudiar el efecto del solvente sobre la conformación de sorbitol, realizando simulaciones por dinámica molecular en vacío y en agua. Encuentra que las configuraciones moleculares están determinadas por las interacciones soluto-solvente. Observa lo que indica como hidratación negativa, a partir del análisis de tiempo de residencia del agua en el entorno de hidratación de la molécula.

Por su parte, de Waard y otros [14] comparan dos campos de fuerzas (GROMOS53A5/A6 y AMBER 95), junto con cargas atómicas parciales derivadas de cálculos de mecánica cuántica, en su capacidad de reproducir las formas cristalinas conocidas de sorbitol utilizando dinámica molecular. Hallan que los conjuntos de parámetros AMBER95 resultan más eficaces en la reproducción de las estructuras cristalinas en estas simulaciones a 298 K. Los resultados de este estudio sugieren que, siempre que sea posible, se debe incluir simulaciones moleculares a temperaturas elevadas cuando se optimizan parámetros. De los modelos utilizados para simular la molécula de sorbitol, se consideran particularmente apropiados los potenciales de diedros propios desarrollados por Kuttel y otros [15]. Estos autores desarrollan el campo de fuerzas Carbohydrate Solution Force Field (CSFF) basado en CHARMM, adecuado para simulaciones de dinámica molecular del orden de los ns. El campo de fuerzas se deriva de un conjunto de parámetros para azúcares ya publicados por los mismos autores, donde se ajustaron los parámetros de ángulo diedro para el alcohol primario, así como los grupos hidroxilo secundarios. Posteriormente Lerbret y otros [7] introducen correcciones a los parámetros de potenciales de ángulo diedro O-C-C-O que se muestran acordes con datos de NMR disponibles para la molécula. Finalmente Hatcher y otros [16] desarrollan un modelo optimizado de las cargas parciales para los átomos del sorbitol, combinando métodos computacionales compatibles con datos experimentales.

1.3 Problemática y objetivos

Si bien se ha determinado a partir de resultados experimentales que el sorbitol es un osmolito orgánico de clase III [10-12] que modifica la actividad de NaCl en solución, aún

no hay una clara explicación de su comportamiento en solución. Como se desprende de la revisión bibliográfica, el sorbitol afecta sensiblemente una solución aún a concentraciones muy bajas. Sus efectos, en general protectores de otras moléculas frente al estrés térmico y salino, parecen tener su origen en mecanismos indirectos basados en la modificación de la estructura del agua [1-4][6][8][11][12]. Los autores se debaten en explicar los orígenes de tales efectos. Algunos indican la existencia de una hidratación preferencial, lo que significa “hidrata preferentemente” a la molécula que protege de la modificación estructural producida por el cambio de temperatura. En otros casos indican que la presencia de sorbitol en la solución produce la desestabilización de las zonas hidrófobas de una molécula mientras que estabiliza las hidrofílicas, siempre de manera indirecta por su efecto directo sobre el agua [1][2][5]. Finalmente, un grupo refiere como caso de este efecto a una modificación de la estructura del agua, pero sin entrar en detalles. Por otro lado, se detectan en trabajos de dinámica molecular la formación de agregados y cadenas de moléculas de sorbitol [3-5][7-9], posiblemente relacionadas con el fenómeno de hidratación preferencial.

Por su parte, a temperatura ambiente y a 1 atm, todos los modelos de agua más populares (SPC, TIP3, etc.) muestran un cierto grado de estructura (con matices en cada modelo). En particular, existen trabajos donde se ha analizado la estructura del agua SCP/E, caracterizándola mediante funciones de distribución radial, factores de estructura y coeficientes de difusión entre otros parámetros [7][18-24].

De esta manera, consideramos que es posible realizar una descripción más fehaciente de las modificaciones que el sorbitol realiza en la estructura del agua y su comportamiento dinámico. En función de ello, el objetivo de este trabajo es realizar un aporte al conocimiento destinado a obtener una descripción estadística a escala molecular de la interacción sorbitol-agua-iones monovalentes a diferentes concentraciones. Si bien se trata de una molécula con pocos átomos, se observa que se han utilizado frecuentemente modelos extremadamente sencillos para representarla en dinámica molecular [4][5][7] lo que posiblemente haya producido resultados no muy certeros, en particular referidos a su comportamiento en solución. En algunos casos la sencillez de su modelización posiblemente provenga de que en algunas investigaciones no se trataba de la molécula en la cual se centraba el estudio realizado [1][3-6][8][9] y en otros casos tal vez porque fueron investigaciones demasiado generales que involucran un número importante de moléculas como para detenerse en aspectos particulares. El desarrollo de un modelo adecuado no es

una cuestión superficial. En algunos trabajos previos se han desarrollado parámetros adecuados para describir los potenciales intramoleculares del sorbitol [7][15][16] aunque se han utilizado en general para analizar su fiabilidad para representar su comportamiento molecular, y no su efecto por la presencia en solución a diferentes concentraciones.

En particular en esta investigación se propone utilizar un modelo adecuado para representar la molécula de sorbitol que permita estudiar los cambios estructurales del agua por la presencia del sorbitol a diferentes concentraciones, analizando las funciones de distribución radial, las distribuciones de puentes de hidrógeno, el comportamiento dinámico del agua considerando el coeficiente de difusión [24], la posible formación de agregados o cadenas de sorbitol en la solución caracterizándolos mediante enlaces entre los polioles, número de moléculas promedio por agregado (si existiesen), como también el efecto de estos polioles sobre el comportamiento de iones monovalentes en solución, considerando también su hidratación y comportamiento dinámico analizando funciones y parámetros similares a los del agua. Se establece como hipótesis de trabajo que el sorbitol produce cambios fundamentales en las propiedades estructurales del agua de hidratación e interactúa en cierto grado con los iones presentes en la solución.

2. MÉTODO COMPUTACIONAL

2.1 Dinámica molecular. Generalidades.

Las simulaciones computacionales son una herramienta valiosa para estudiar las propiedades de sistemas moleculares a partir de sus estructuras a nivel microscópico y las interacciones entre sus componentes. De esta forma, constituye un excelente complemento de las técnicas experimentales convencionales, ya que nos permite obtener nueva información a escalas temporales que son prácticamente inaccesibles experimentalmente. Por este motivo, las simulaciones computacionales funcionan como un puente entre las escalas espaciales y temporales a nivel microscópico y las mediciones macroscópicas de laboratorio. A partir de una estimación de las interacciones entre moléculas se pueden predecir, por medio de análisis estadísticos, las propiedades del sistema. Así, pueden analizarse detalles que no se observan a través de la medición directa de parámetros del sistema. Por otra parte, las simulaciones computacionales actúan como un enlace entre la teoría y la experimentación. Por medio de éstas se puede poner a prueba un modelo teórico y contrastarlo con datos experimentales. Además se pueden realizar simulaciones de sistemas en condiciones difíciles o inaccesibles para llevar a cabo en un laboratorio, como condiciones extremas de presión o temperatura.

En este trabajo se empleó la técnica de Dinámica Molecular Clásica (DM). Este método consiste en simular las diferentes posiciones y velocidades de los átomos de un sistema en función del tiempo, suponiendo que la dinámica de dichas partículas se rige a partir de las leyes de la mecánica newtoniana. Para ello se utilizan las ecuaciones clásicas de movimiento para sistemas de N partículas:

$$\vec{F}_j(r_1, \dots, r_N) = m_j \frac{d^2 \vec{r}_j}{dt^2}, \quad \forall j = 1, \dots, N; \quad (1)$$

$$\vec{F}_j(r_1, \dots, r_N) = -\vec{\nabla} V, \quad (2)$$

donde m_j es la masa atómica del átomo j , y \vec{r}_j su posición, \vec{F}_j es la fuerza que actúa sobre el mismo y V es el potencial.

Estas ecuaciones se resuelven numéricamente de forma simultánea en una secuencia de pasos temporales. Durante este proceso, se almacenan los datos de las coordenadas de posición y velocidad de todos los átomos del sistema. Dichas coordenadas en función del

tiempo constituyen la trayectoria del sistema. A partir de estas trayectorias podemos calcular estadísticamente diferentes propiedades macroscópicas del sistema.

En la DM se emplea la aproximación de Born-Oppenheimer. Se asume que los electrones que componen los átomos se encuentran en el estado fundamental y sus movimientos no son tomados en cuenta, es decir, se considera que acompañan al conjunto del átomo. Así, el sistema se describe por una colección de átomos caracterizados por los parámetros que describen los potenciales de interacción.

Para el estudio de una molécula por DM se requiere desarrollar un modelo. La construcción del mismo consiste en el desarrollo de una topología, en la cual se establecen los parámetros que describen los potenciales de interacción entre átomos y la geometría de la molécula. Al conjunto de parámetros y funciones que describen los potenciales de interacción atómicos se lo denomina *campo de fuerza*. Debido a que los potenciales pueden modelarse de diferentes maneras, existen distintos campos de fuerza. Una elección apropiada del campo de fuerzas a utilizar es fundamental en la construcción del modelo molecular.

En este trabajo, las simulaciones de DM fueron realizadas utilizando el paquete de simulación GROMACS, desarrollado inicialmente en el Departamento de Biofísica-Química de la Universidad de Groninger, Holanda (1991-2000), y posteriormente en el Instituto de Tecnología Royal y la Universidad de Uppsala, Suecia (2001-actualidad). Una descripción detallada del software puede obtenerse del Manual de Usuario de Gromacs [25][26].

2.2 Potencial de interacción.

Uno de los datos iniciales que se requieren para realizar una simulación de DM es una expresión del potencial V de interacción entre átomos. Por medio del mismo y aplicando la ecuación (2) se puede determinar la fuerza F que actúa sobre los átomos del sistema.

El potencial V representa dos clases de interacciones: intermoleculares e intramoleculares. Las fuerzas intermoleculares son interacciones no enlazantes entre átomos o moléculas. Por otro lado, las fuerzas intramoleculares son aquellas que enlazan átomos dentro de una estructura molecular y no permiten que éstos se muevan de forma independiente. De esta manera, la función V puede expresarse como:

$$V(r_1, \dots, r_N) = V_e + V_{ne} \quad (3)$$

donde V_e representa el potencial de interacción entre átomos enlazados y V_{ne} el potencial de interacción entre átomos no enlazados.

Por su parte, el potencial V_{ne} puede desarrollarse en función de la cantidad de átomos que interactúan, desarrollo del cuál sólo se tienen en cuenta las interacciones de a pares, despreciando los términos de tercer orden o superiores.

Las interacciones intermoleculares de a pares generalmente se modelan a través del potencial de Coulomb y del potencial de Lennard-Jones, y queda expresado como:

$$V_{ij}^{Coulomb} + V_{ij}^{Lennard-Jones} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right], \quad (4)$$

donde q_i y q_j son las cargas eléctricas parciales de los átomos i y j , r_{ij} es la distancia interatómica, el parámetro ϵ_{ij} corresponde a la profundidad del mínimo de energía, y el parámetro σ_{ij} representa el valor para el cual el potencial es nulo (también puede interpretarse como el diámetro específico de un átomo; cuando $i = j$). El término correspondiente al potencial de Lennard-Jones representa dos tipos de interacciones que dependen de la distancia entre los átomos: una repulsiva (r_{ij}^{-12}) de corto alcance, y una atractiva de mediano y largo alcance (r_{ij}^{-6}).

El potencial V_e , en cambio, representa las interacciones entre átomos unidos por enlaces covalentes. Estos potenciales distinguen dos tipos de movimientos atómicos en la molécula: vibraciones moleculares y rotaciones o torsiones. En el primer caso las vibraciones pueden ser de torsión o flexión. Los potenciales de tensión o estiramiento dan cuenta de la energía potencial de un enlace al modificar la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace, y suelen representarse mediante un potencial armónico. Por otro lado, las vibraciones de flexión se producen por un cambio en el ángulo entre dos enlaces atómicos y también se representan por un potencial armónico.

En el caso de las rotaciones o torsiones, se tiene en cuenta la rotación o torsión de cadenas de cuatro átomos (i, j, k, l) unidos por enlaces covalentes. El potencial es una función del denominado ángulo de diedro propio PHI, el cual se define como el ángulo entre los planos geométricos formados por ijk y jkl . De todas maneras, hay rotaciones en una molécula que no son posibles. Para prevenir la ocurrencia de dichas rotaciones en una simulación, se

emplea el denominado potencial de ángulo de diedro impropio. El mismo se define de forma tal que los cuatro átomos de una cadena estén sobre un mismo plano. Este potencial se utiliza esencialmente para mantener la planaridad en un grupo de átomos.

El potencial total de interacción, teniendo en cuenta las consideraciones para V_e y V_{ne} , resulta:

$$V = \frac{1}{2} \sum_{\text{enlaces}} k_e (r - r_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_{\text{ángulos}} k_a (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{diedros propios}} k_\phi (1 + \cos(n\phi - \phi_0)) + \frac{1}{2} \sum_{\text{diedros impropios}} k_\varphi (\varphi - \varphi_0)^2 + \sum_i \sum_{j>i} \left\{ \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right\} \quad (5)$$

donde k_e , k_a , k_ϕ y k_φ son constantes de fuerza, r_0 , θ_0 , ϕ_0 y φ_0 son la distancia y los ángulos para los cuales el potencial tiene un mínimo, n es un parámetro que representa la multiplicidad y r , θ , ϕ y φ representan la distancia y los ángulos de enlace.

2.3 Etapas generales para la simulación.

La simulación en general de MD normalmente consta de tres etapas:

Etapa 1 de MD: Una primera etapa de iniciación y estabilización con el fin de otorgar al sistema un estado inicial que consta de los siguientes procedimientos: a) minimización de la energía del sistema manteniendo a las moléculas de Sorbitol restringidas posicionalmente; b) minimización de energía del sistema sin restricciones posicionales, pero manteniendo una diferencia máxima de energía entre pasos sucesivos de 1000 kJ/mol; c) Asignación de velocidades a los átomos de acuerdo a una distribución de Boltzmann a 300 K; d) estabilización de la temperatura a 300 K y de la presión a 1 atm, mediante un termostato Berendsen y un barostato Parrinello-Rahman con constantes de acoplamiento de 0,1 y 1 ps, respectivamente. El criterio para el equilibrio fue la estabilidad de la energía potencial de los sistemas y la conservación de la estructura molecular del SB; e) finalmente, una simulación adicional de dinámica molecular de 2 ns para completar la estabilización del sistema.

Etapa 2 de MD: La segunda etapa consiste en continuar la simulación pero sin renormalizar las velocidades de los átomos, con el fin de estar seguro que se ha alcanzado el equilibrio. Durante este proceso se obtiene y conserva la información sobre la historia de las partículas, fundamentalmente sus trayectorias, es decir sus posiciones y velocidades en función del tiempo, ya que a partir de ellas se podrán obtener diferentes propiedades del

sistema. De esta manera, se simulan entre 20 y 60 ns de cada sistema, obteniendo la información de las trayectorias cada 0,1 ps para su posterior análisis, utilizando el algoritmo de salto de Verlet con un paso de tiempo de 2 fs para la integración de las ecuaciones de movimiento.

Etapa 3 de MD: Finalmente, una tercera etapa de análisis de las trayectorias, para poder determinar las propiedades dinámicas y estáticas del sistema que resulten de interés, utilizando programas escritos en Fortran, desarrollados con anterioridad por el grupo de investigación.

2.4 Sistemas de estudio desarrollados y condiciones de la simulación.

La topología de la molécula de sorbitol se encontraba desarrollada con anterioridad por el grupo de investigación. El sorbitol es una molécula relativamente pequeña, compuesta de sólo 26 átomos. La topología se basó en el campo de fuerzas AMBER99, y las cargas atómicas parciales se calcularon con el módulo ESP de NWChem utilizando la base 6-31G.

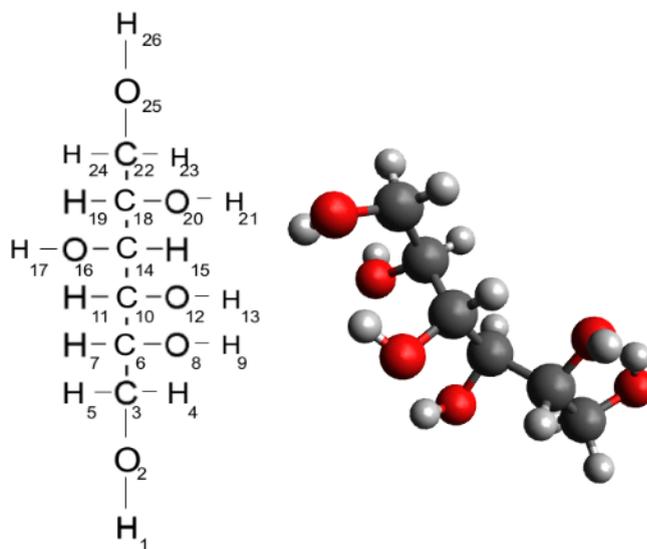


Figura 2: Composición atómica del sorbitol.

Como solvente se utilizó el modelo de agua “SPC/E”. Se estudiaron los iones Cl⁻ y Na⁺, teniendo en cuenta los modelos disponibles en la base Amber99.

Para llevar a cabo las simulaciones se tuvo en cuenta la variación de la concentración de sorbitol, y la presencia de iones. De esta manera, se formularon diez sistemas, teniendo en cuenta cinco concentraciones diferentes de sorbitol, con ausencia y presencia de iones.

Las concentraciones desarrolladas son: Dilución infinita (DI); 0,28 M; 0,56 M; 0,75 M; y 1 M.

Aquellos sistemas que cuentan con la presencia de iones, lo hacen con una concentración de 0,5 M de cada tipo de ion.

Las características de cada sistema están tabuladas en la tabla 1.

Concentración	N° de SB	N° de SPC/E	N° de Cl ⁻	N° de Na ⁺	tiempo de simulación (ns)	cantidad de registros
DI	1	555	-	-	20	10000
DI + iones	1	545	5	5	20	10000
0,28 M	24	4800	-	-	50	25000
0,28 M + iones	24	4714	43	43	50	5000
0,56 M	24	2400	-	-	50	10000
0,56 M + iones	24	2356	22	22	50	10000
0,75 M	24	1800	-	-	60	6000
0,75 M + iones	24	1768	16	16	50	10000
1 M	24	1332	-	-	50	10000
1 M + iones	24	1308	12	12	50	10000

Tabla 1: Sistemas simulados y sus características.

MÉTODOS DE ANÁLISIS Y RESULTADOS.

3. DISTANCIA.

3.1 Método de cálculo de distancias.

Utilizando el programa “gmx_distance” del paquete de simulación Gromacs, calculamos la distancia entre dos tipos de átomos A y B, y realizamos un histograma con las frecuencias relativas de las distancias $f_{\text{dist}_{AB}}(r)$.

A diferencia de las RDFs, las $f_{\text{dist}_{AB}}(r)$ resultan de mayor utilidad en casos donde los átomos involucrados tienen una densidad baja en comparación con el solvente.

Archivo de salida: $f_{\text{dist}_{AB}}(r)$ entre todos los pares de átomos de los tipos especificados presentes en el sistema de simulación (por defecto archivo “dsthst.xvg”).

3.2 Resultados.

Utilizamos $f_{\text{dist}_{AB}}(r)$ para estudiar la posible formación de agregaciones de sorbitoles y sus posiciones relativas estables en los sistemas simulados. Para ello consideramos las distancias entre átomos de los extremos y de la zona central de diferentes moléculas de sorbitol (SB). En particular, analizamos las $f_{\text{dist}_{AB}}(r)$ de los átomos de oxígeno O2 y O25 para estudiar acercamientos por los extremos, y la de los átomos de carbono C10 y C14 para evaluar los acercamientos entre las zonas centrales de las moléculas.

Además, para determinar si los acercamientos entre moléculas de SB varía con su concentración y/o con la presencia o ausencia de iones, realizamos los cálculos anteriores para cuatro sistemas: dos concentraciones diferentes de SB (0,28 y 0,75 M), en presencia (0,5 M) y ausencia de iones Cl^- y Na^+ .

Para cada par de átomos estudiados, se realizan promedios de las $f_{\text{dist}_{AB}}(r)$ entre 552 pares posibles de átomos (por ejemplo, el C10 de un SB puede acercarse al C14 de cualquiera de los 23 SB restantes). Es decir, ya que cada sistema posee 24 sorbitoles hay

$$\sum_{i=1}^{24} (i - 1) = 552 \text{ pares a considerar.}$$

En las gráficas de $f_{\text{dist}_{AB}}(r)$ pueden distinguirse tres picos:

a) El pico más alto ubicado aproximadamente en el centro del histograma corresponde a una distribución completamente aleatoria de los sorbitoles en la caja simulada. Esto puede comprobarse fácilmente dado que la distancia entre pares de átomos a la cual está asociada corresponde aproximadamente a:

$$\bar{D} = \sqrt[3]{\frac{\text{volumen caja}}{n^{\circ} \text{ de SB}}} \quad (6)$$

definiendo a \bar{D} como la “distancia media lógica”, que depende de la concentración y de las dimensiones de la caja de simulación. Para diferentes concentraciones, las dimensiones de la caja de simulación varían, por lo que varía también \bar{D} .

Las Figuras 3 a 6 muestran las $f_{\text{dist}_{O2O25}}(r)$ y $f_{\text{dist}_{C10C14}}(r)$ analizados en los diferentes sistemas estudiados:

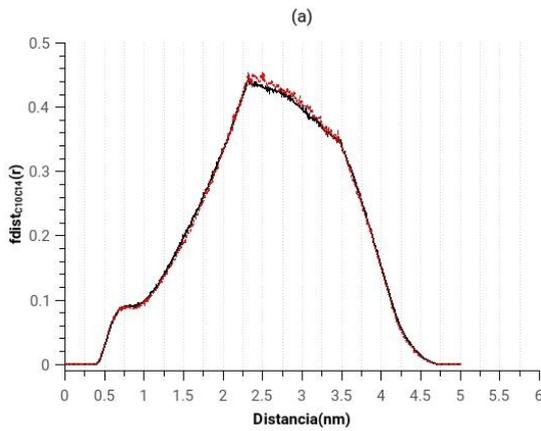


Figura 3: C10-C14. SB a 0,28M. Sin iones (--) y con iones (--).

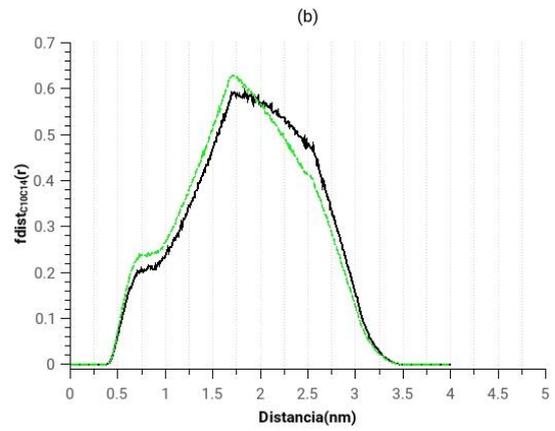


Figura 4: C10-C14. SB a 0,75M. Sin iones (--) y con iones (--).

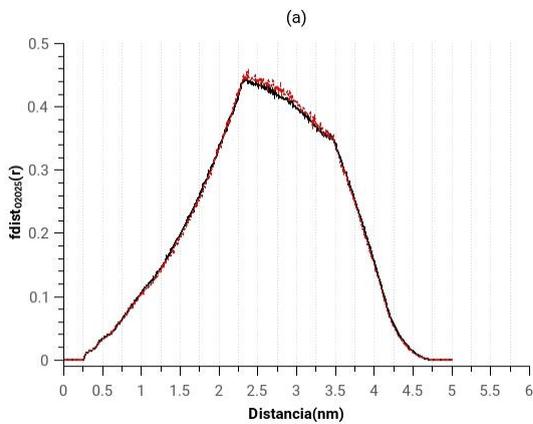


Figura 5: O2-O25. SB a 0,28M. Sin iones (--) y con iones (--).

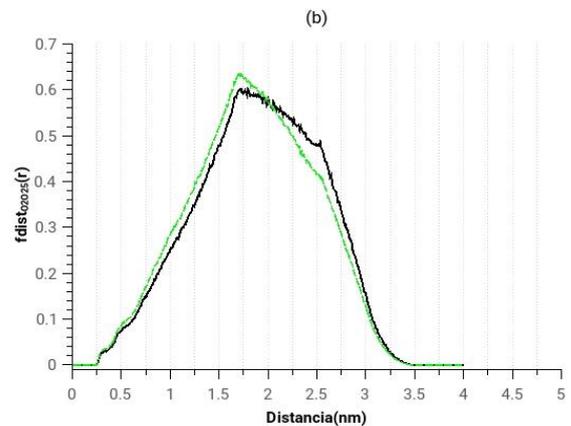


Figura 6: O2-O25. SB a 0,75M. Sin iones (--) y con iones (--).

b) El primer pico o máximo corresponde a la distancia más pequeña (y al parecer algo estable) que tienen entre sí los átomos estudiados.

c) El tercer pico podemos asociarlo a distancias relativas entre segundos vecinos, es decir, están ubicados a una distancia que es aproximadamente el doble de la asociada al primer pico.

Para poder realizar un análisis comparativo de las $f_{\text{dist}_{\text{AB}}}(r)$ para cada pico, realizamos un ajuste de las distribuciones mediante funciones Gaussianas (fGauss de QTIPLOT [27]), lo cual me permite obtener un grado aceptable de certeza al momento de comparar las frecuencias para cada distancia media (Figura 7).

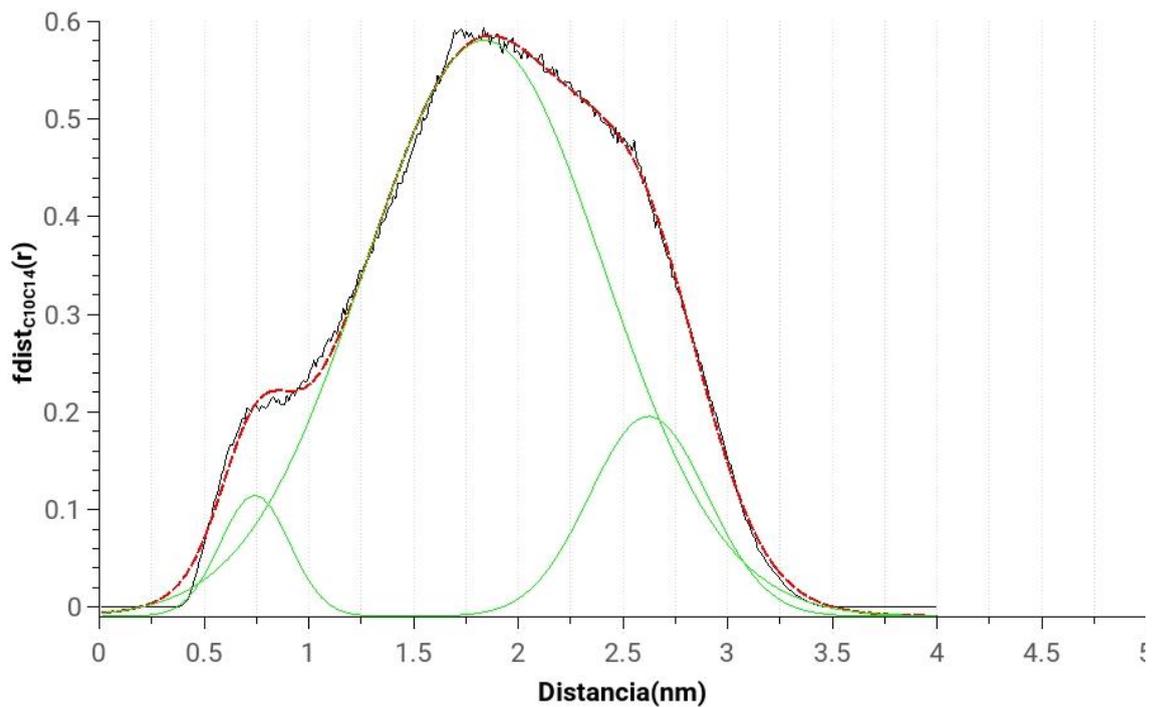


Figura 7. C10-C14. SB a 0,75M. Sin iones. $f_{\text{dist}_{\text{C10C14}}}(r)$ (—), fGauss (—), Ajuste total (—). Se observa un acercamiento alrededor de 0,73 nm.

3.3 Datos obtenidos y discusión.

Los datos obtenidos de las distribuciones se encuentran tabulados en la siguiente tabla.

C10-C14	1er máximo (nm)	2do máximo (nm) - Distancia media	Cociente e/áreas	Distancia media lógica (nm).
0,28M	0,725	2,32	0,0269	1,84
0,28M+iones	0,719	2,33	0,0614	1,83
0,75M	0,748	1,72	0,0609	1,35
0,75M+iones	0,74	1,703	0,0653	1,35
O2-O25				
0,28M	0,312	2,32	0,000889	1,84
0,28M+iones	0,316	2,33	0,000513	1,83
0,75M	0,327	1,72	0,00209	1,35
0,75M+iones	0,321	1,71	0,00245	1,35

Tabla 2: Distribuciones de distancias.

El primer máximo representa la distancia media mínima a la que se acercan los diferentes átomos del sorbitol. El segundo máximo corresponde a la distancia media a la cual se pueden encontrar los diferentes átomos del SB, en función de la cantidad de moléculas presentes y de las dimensiones de la caja de simulación. Realizando el cociente de las áreas para las fGauss correspondientes a estos dos primeros máximos, obtenemos una estimación de la frecuencia con que los átomos permanecen a la distancia mínima, en función de la distancia media. Se espera que, en el caso de tener agregación, el cociente entre las áreas de los dos primeros picos tenga valores cercanos o mayores a la unidad, ya que esto indicaría que al menos el 50% del tiempo las moléculas de SB permanecerían a la distancia mínima posible; en los gráficos, la agregación se vería reflejada en una mayor altura y ancho del primer pico.

La última columna nos brinda el dato de la distancia media lógica obtenida a partir de las dimensiones de la caja y de la cantidad de moléculas de Sb presentes en cada caso.

En función de estos datos, no se observa un acercamiento significativo por la zona media, ya que los carbonos centrales (C10 y C14) se encuentran a una distancia mínima de alrededor de 0,73 nm, entre el 2% y el 7% de las veces; lo que significa que existe siempre

al menos una capa de solvente entre las moléculas de SB en dicha zona. Por otro lado, se observa un acercamiento por los oxígenos de los extremos de alrededor de 0,32 nm, entre el 0,5% y 1% de las veces; lo que da cuenta de que la formación de puentes de hidrógeno entre los extremos de las moléculas de SB ocurre, aunque es altamente improbable. Queda claro que no se observan indicios de agregación bajo ninguna circunstancia.

No se presentan diferencias significativas en los resultados cuando se agregan iones a la solución. Sin embargo se observa una disminución del área de la tercera gaussiana obtenida en el ajuste y un aumento de las otras dos. Esto indica que los sorbitoles sufren un pequeño acercamiento entre ellos por la presencia de los iones. Este efecto es esperable dado que los iones, junto con el agua que los hidrata, excluyen de su entorno a los sorbitoles pues prácticamente no interaccionan con ellos (ver resultados de las funciones de distribución radial).

4. FUNCIÓN DE DISTRIBUCIÓN RADIAL.

4.1 Introducción.

Consideremos partículas del mismo tipo, como en un líquido atómico o material granular. Si hay N_A partículas del tipo A y N_B partículas del tipo B en un volumen V , y la posición de la i -ésima partícula del tipo B respecto de una del tipo A es r_{ij} , entonces la función de distribución radial (RDF) [28] o función de correlación de pares $g_{AB}(r)$ entre dos átomos A y B se define como:

$$g_{AB}(r) = \frac{\langle \rho_B(r) \rangle}{\langle \rho_B \rangle_{local}} = \frac{1}{\langle \rho_B \rangle_{local}} \frac{1}{N_A} \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} \frac{\delta(r_{ij} - r)}{4\pi r^2} \quad (7)$$

donde $\langle \rho_B(r) \rangle$ es la densidad de átomos del tipo B a una distancia r alrededor de los átomos del tipo A. $\langle \rho_B \rangle_{local}$ es la densidad de átomos B promediada sobre cada esfera de radio $r_{m\acute{a}x}$ centrada en A. $r_{m\acute{a}x}$ suele tomarse, en el caso de las simulaciones, como la mitad de la longitud de la arista de la caja de simulación.

La RDF representa la probabilidad de hallar un átomo en una capa de espesor dr a una distancia r de otro átomo tomado como referencia, relativa a la probabilidad esperada para una distribución completamente aleatoria con la misma densidad numérica. Su importancia radica en que puede ser relacionado con resultados experimentales obtenidos experimentalmente mediante difracción de neutrones o difracción de rayos X.

Así, la función de distribución radial $g(r)$ resulta la medida más útil de la “estructura” de un fluido a escalas de longitud molecular, entendiendo por “fluido” a cualquier sistema denso y desordenado que tenga variación local en la posición de sus partículas constituyentes pero que sea macroscópicamente isotrópico. La $g(r)$ entonces proporciona una descripción estadística del empaquetamiento local y la densidad de partículas del sistema, al describir la distribución promedio de partículas alrededor de una partícula central de referencia.

4.2 Método.

Esta función se calcula numéricamente realizando un histograma normalizado de las posiciones de los átomos del tipo B tomando como origen los del tipo A, definiendo

sucesivas esferas concéntricas cuyo radio difiere en dr . dr usualmente es dos órdenes de magnitud menor al nm, para minimizar las incertidumbres.

Usamos las RDF para analizar la distribución radial de oxígenos del agua (OW) e iones alrededor de los átomos del sorbitol SB. En las gráficas de las RDF podemos identificar la posición del pico más alto, que corresponde a la distancia radial a la cual existe la mayor probabilidad de encontrar a la primera partícula vecina. Cuando analizamos las RDF de OW alrededor del SB o de los iones, el primer mínimo en la gráfica (r_{min}) define la primera capa de hidratación alrededor del átomo central, que puede variar alrededor de toda la molécula. A su vez se define el número de coordinación N de átomos B alrededor de átomos A

$$N = 4\pi\rho \int_0^{r_{min}} g_{A-B}(r)r^2 dr \quad (8)$$

siendo r_{min} la posición del primer mínimo de $g_{AB}(r)$, y ρ la densidad de átomos B en el sistema. N indica el promedio de átomos B alrededor de A. En el caso de que los átomos B sean oxígenos de moléculas de agua, se lo denomina número de hidratación. Este cálculo se realiza usando un método similar al del cálculo de $g(r)$ con elementos finitos.

Utilizamos el cálculo de estas funciones y parámetros para analizar la interacción entre moléculas de agua con moléculas del SB e iones Cl^- y Na^+ , determinar si la presencia de SB afecta las capas de hidratación de los iones y encontrar posibles interacciones que permitan describir el comportamiento de los iones en presencia de las moléculas de SB.

4.3 Resultados y discusiones.

En todos los sistemas analizados, se observa un primer pico de las funciones de distribución radial de OW alrededor de todos los oxígenos del SB a una distancia aproximada de 0,28 nm, tanto en los sistemas con y sin iones (*Figura 8 y 9*). La existencia de este pico indica una primera capa de hidratación bien definida alrededor del SB. También se observa que el espesor de esta capa de hidratación no se ve afectado por la concentración de SB ni por la presencia de iones, manteniéndose en 0,36 nm aproximadamente. Por otro lado, se logra visualizar que el aumento de la concentración de sorbitol provoca que el primer mínimo de la gráfica esté cada vez más abajo, lo que

indicaría que la primera capa de hidratación queda mejor definida con el aumento de la concentración de SB.

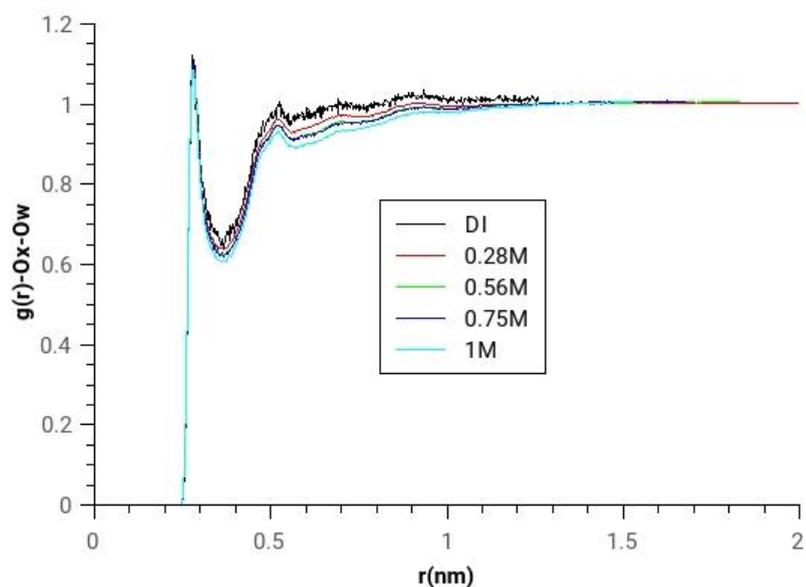


Figura 8. RDF de oxígenos del solvente, alrededor de todos los oxígenos del sorbitol, sin presencia de iones. Se observa un primer mínimo que determina una primera capa de hidratación bien definida hasta los 0,36 nm para todas las concentraciones de SB.

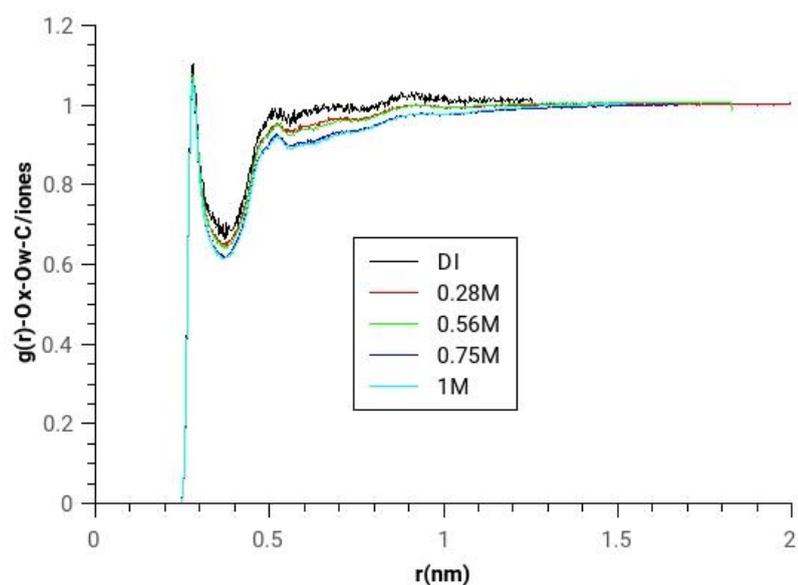


Figura 9. RDF de oxígenos del solvente, alrededor de todos los oxígenos del sorbitol, con presencia de iones. Se observa un primer mínimo que determina una primera capa de hidratación bien definida hasta los 0,36 nm para todas las concentraciones de SB.

Concentración molar	1er Máximo (nm)	1er Mínimo (nm)
DI (sin iones)	0,28 ± 0.01	0,35 ± 0.01
	0,28 ± 0.01	0,37 ± 0.01
0,28 M (sin iones)	0,28 ± 0.01	0,36 ± 0.01
	0,28 ± 0.01	0,37 ± 0.01
0,56 M (sin iones)	0,28 ± 0.01	0,36 ± 0.01
	0,28 ± 0.01	0,37 ± 0.01
0,75 M (sin iones)	0,28 ± 0.01	0,36 ± 0.01
	0,28 ± 0.01	0,37 ± 0.01
1M (sin iones)	0,28 ± 0.01	0,36 ± 0.01
	0,28 ± 0.01	0,37 ± 0.01

Tabla 3: Primer máximo y primer mínimo de las RDF del solvente alrededor del SB.

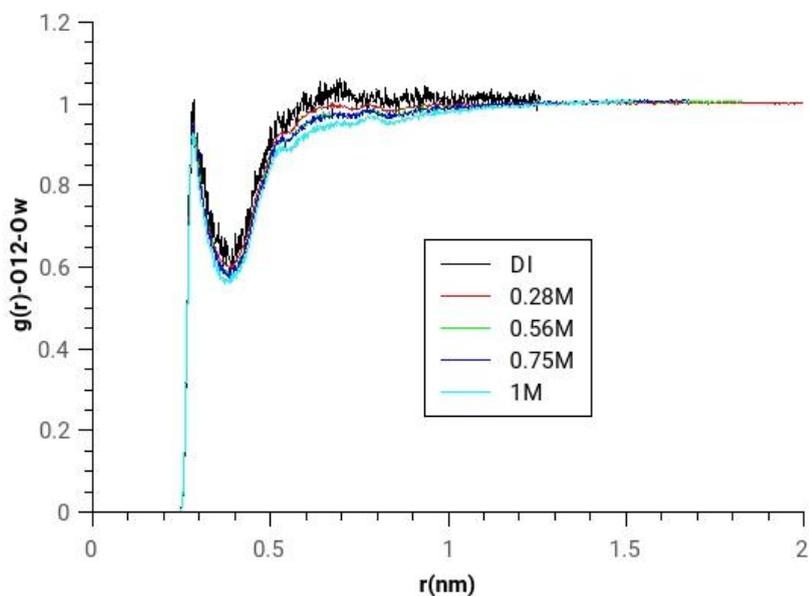


Figura 10: RDF de oxígenos del solvente alrededor del O12 del SB, sin iones. Se observa que la primera capa de hidratación se mantiene en la zona media de la molécula de SB.

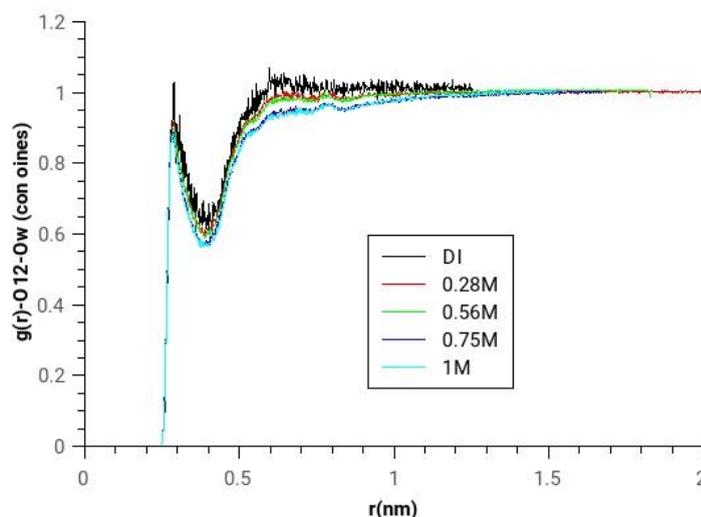


Figura 11: RDF de oxígenos del solvente alrededor del O12 del SB, con iones. La primera capa de hidratación alrededor del SB no se ve afectada por la presencia de iones.

Mediante las RDF de OW alrededor de átomos particulares (Figura 10 y 12) del SB podemos determinar si la capa de hidratación observada en las RDF anteriores se mantiene aproximadamente constante al recorrer toda la molécula de SB, o si las moléculas de solvente tienden a agruparse en una zona específica del SB. Para esto realizamos el cálculo de RDF de OW alrededor del O12, el cual es un átomo de la zona central de la molécula de SB. El comportamiento observado es similar al de las gráficas que involucran a toda la molécula. El primer máximo y mínimo se encuentran aproximadamente en las mismas posiciones, lo que indica que la capa de hidratación es la prevista en esta zona de la molécula de SB.

El cálculo del número de hidratación señala que existen alrededor de tres moléculas de solvente en la primera capa de hidratación, alrededor del O12, la mayor parte del tiempo. También se observa que N crece en presencia de iones.

Observando el comportamiento de la RDF de OW alrededor del O25 del SB (Figura 12), el cual está ubicado en los extremos de la molécula de SB, podemos determinar que mantiene la estructura de hidratación mostrada en las RDF anteriores. Los primeros picos permanecen en la misma ubicación, y el número de hidratación para el O25 continúa tomando valores aproximados a tres, para todas las concentraciones. Estas características observadas indican que el sorbitol mantiene una capa de hidratación bien definida, de espesor constante a lo largo de toda la molécula de sorbitol, independientemente de la concentración, y de la presencia de iones (Figura 10 y 11).

Concentración molar		1er Máximo (nm)	1er Mínimo (nm)	Número de hidratación
DI	(sin iones)	0,28 ± 0.01	0,35 ± 0.01	2.8
	(con iones)	0,28 ± 0.01	0,37 ± 0.01	3.5
0,28 M	(sin iones)	0,28 ± 0.01	0,36 ± 0.01	3.0
	(con iones)	0,28 ± 0.01	0,37 ± 0.01	3.1
0,56 M	(sin iones)	0,28 ± 0.01	0,36 ± 0.01	2.8
	(con iones)	0,28 ± 0.01	0,37 ± 0.01	3.2
0,75 M	(sin iones)	0,28 ± 0.01	0,36 ± 0.01	2.8
	(con iones)	0,28 ± 0.01	0,37 ± 0.01	2.9
1M	(sin iones)	0,28 ± 0.01	0,36 ± 0.01	2.7
	(con iones)	0,28 ± 0.01	0,37 ± 0.01	2.8

Tabla 4: Primer máximo y primer mínimo de la RDF de Ow alrededor del O12 y número de hidratación

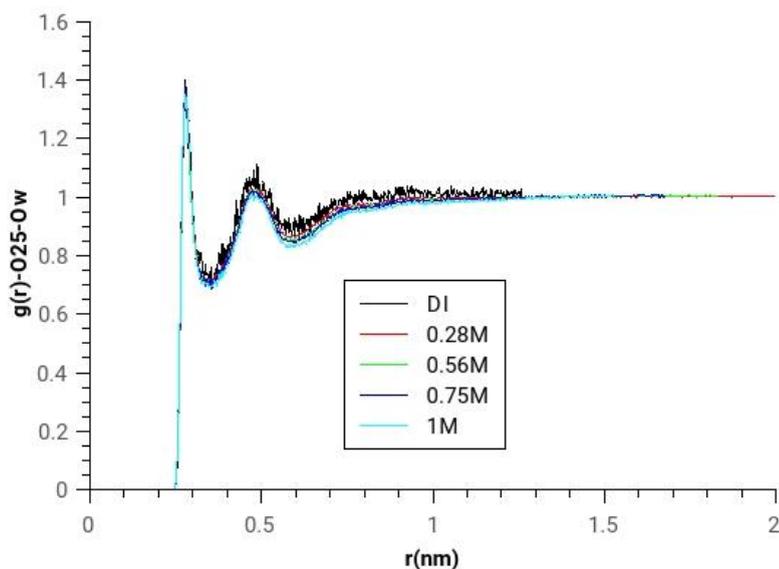


Figura 12: RDF de oxígenos del solvente alrededor del O25 del SB, sin iones. Se observa que la primera capa de hidratación se mantiene en los extremos de la molécula de SB.

Concentración molar	1er Máximo (nm)	1er Mínimo (nm)	Número de hidratación
DI	0.28	0.35	3.2
0,28M	0.28	0.34	2.8
0,56M	0.28	0.35	2.9
0,75 M	0.28	0.35	2.9
1M	0.28	0.35	2.6

Tabla 5: Primer máximo y primer mínimo de la RDF del Ow alrededor del O25 y número de hidratación.

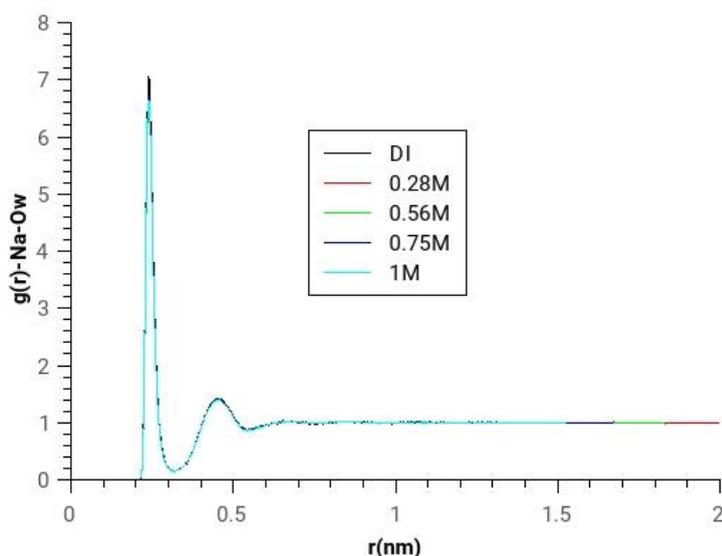


Figura 13: RDF de Ow alrededor de iones Na^+ . El ion Na^+ tiene una capa de hidratación bien definida entre 0,20 nm y 0,32 nm.

Las RDF de OW alrededor de los iones Cl^- y Na^+ (Figura 13 y 14) muestran dos capas de hidratación bien definidas, que no se ven afectadas por la concentración de SB [29].

En el caso de los iones Na^+ (Figura 13) el primer máximo se mantiene a una distancia de 0,24 nm del ion, y el primer mínimo a 0,32 nm aproximadamente, y el número de hidratación ronda el valor de cinco moléculas de agua, disminuyendo levemente con el aumento de la concentración de sorbitol.

De forma similar, la concentración no afecta considerablemente la hidratación de los iones Cl^- (Figura 14), que mantiene un primer máximo a los 0,32 nm, un primer mínimo a los 0,39 nm, y un número de hidratación que ronda el valor 1,22.

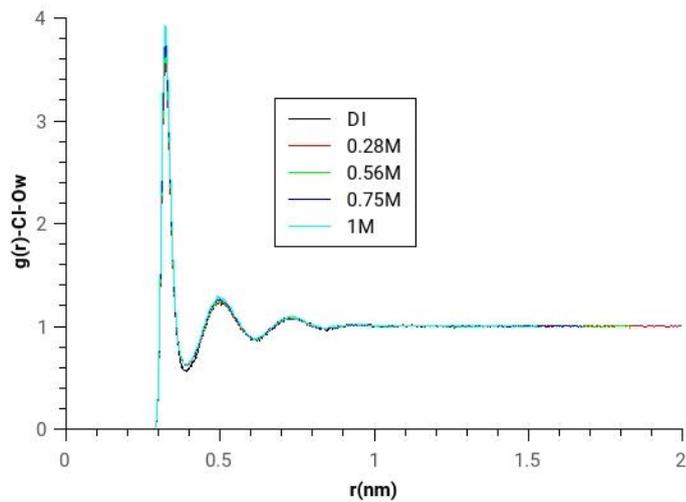


Figura 14: RDF de Ow alrededor de iones Cl⁻. El ion Cl⁻ tiene una capa de hidratación bien definida entre 0,28 nm y 0,39 nm.

Concentración de SB	DI	0,28 M	0,56 M	0,75 M	1 M
N° de hidratación del Na ⁺	5,3	5,1	4,9	4,8	4,7

Tabla 6: Número de hidratación de los iones Na⁺ en función de la concentración de SB.

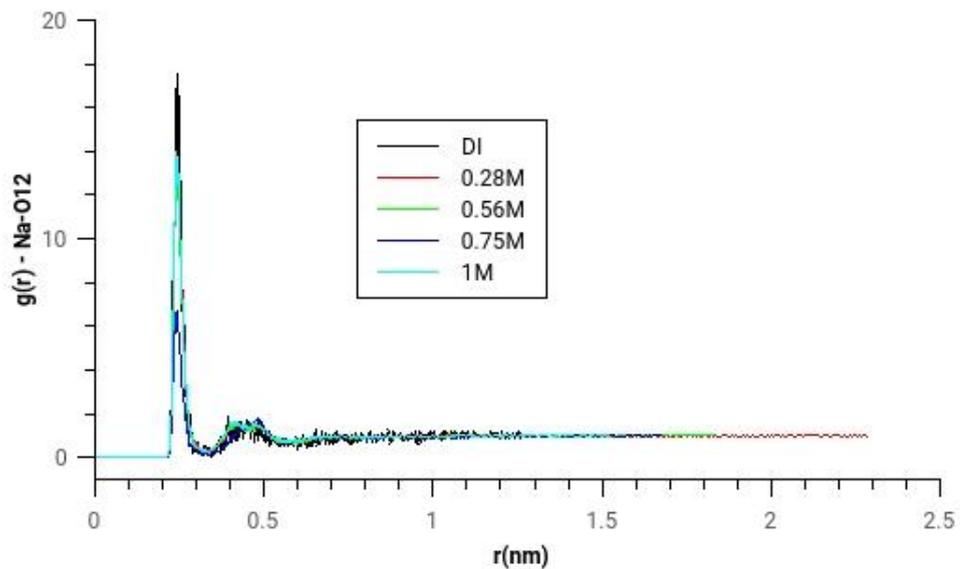


Figura 15: RDF de Na⁺ alrededor de oxígenos O12 del SB. Los iones Na⁺ recorren la primera capa de hidratación del SB, pero los números de coordinación indican que no permanecen allí.

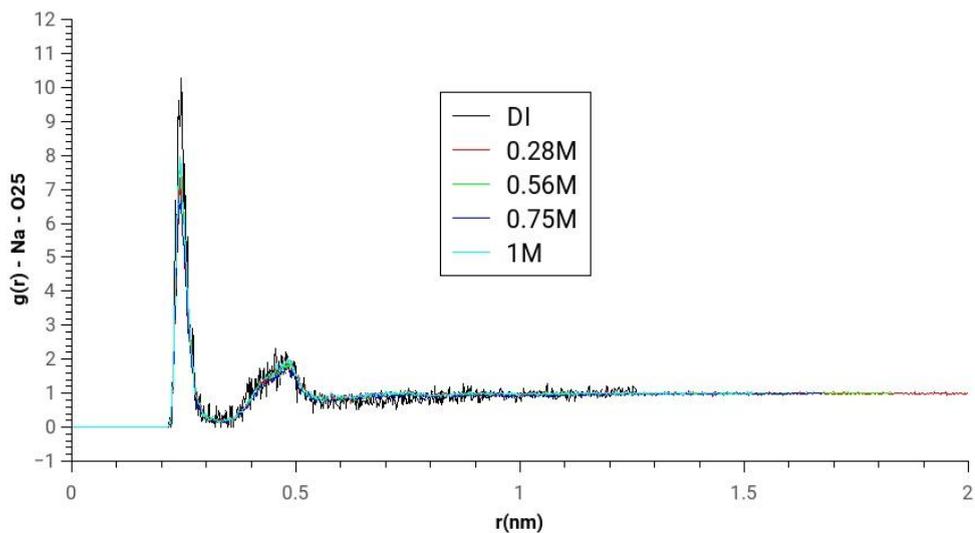


Figura 16: RDF de Na⁺ alrededor de oxígenos O25 del SB. Los iones Na⁺ recorren la primera capa de hidratación del SB, pero los números de coordinación indican que no permanecen allí.

Con el objetivo de determinar la interacción de los iones con el SB, empleamos la RDF de los iones alrededor de algunos oxígenos del SB (*Figura 15 y 16*).

En el caso de los iones Na⁺ alrededor del O12 y del O25, se puede observar que los iones se acercan a distancias bien determinadas a los oxígenos del SB. Dicha distancia ronda los 0,24 nm, tanto para el oxígeno del centro de la molécula, como para los de los extremos. De todas formas, el número de ocupación de los iones Na⁺ toma valores de alrededor de 0,01, lo que indica que aproximadamente un 1% del tiempo un ion se acerca a esa distancia de una molécula de SB. Estos valores se mantienen constantes al variar la concentración de SB.

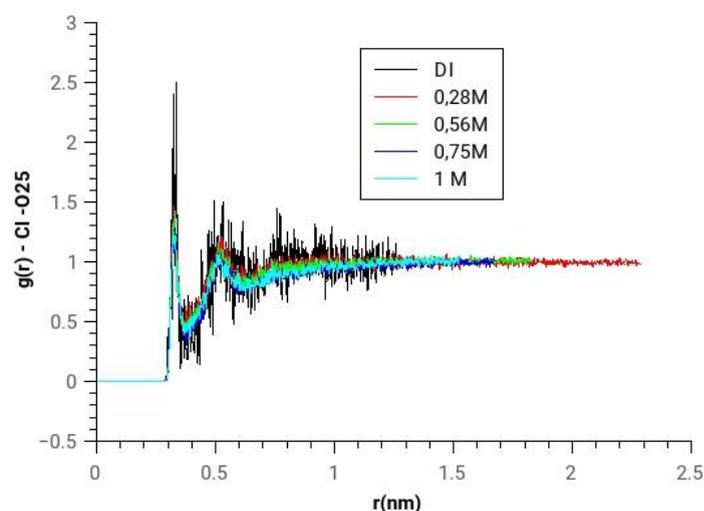


Figura 17: RDF del Cl⁻ alrededor del oxígeno O25 de las moléculas del SB. Se observa que el ion no interacciona considerablemente con el SB.

Los iones Cl^- no muestran interacciones significativas con átomos de la zona central de la molécula de SB. En la zona de los extremos de la molécula de SB se distingue un pico a una distancia de alrededor de 0,33 nm (*Figura 17*), el cual representa números de ocupación de los iones Cl^- alrededor del O25 con valores de 0,005 aproximadamente, lo que indica que pueden encontrarse iones en esa posición un 0,5% del tiempo simulado. Estos valores se mantienen estables al variar la concentración de SB.

Desarrollamos un programa de análisis para estudiar la distribución de los dipolos en las capas de hidratación de los iones, aprovechando la simetría esférica que nos ofrece la situación. Describimos lo obtenido para el sistema a 0,28 M de SB, dado que los resultados son similares a diferentes concentraciones. Para ello estudiamos la distribución del ángulo θ formado entre el radiovector que une el ión con el oxígeno del agua que lo rodea, y el dipolo del agua. En el caso del Cl^- (ver esquema en la *Figura 18*) los dipolos se encuentran fuertemente orientados en su primera capa de hidratación (entre los 0,3 y 0,4 nm) con $\theta \sim 2,2$ rad. A grandes distancias θ tiende a $\pi/2$ (orientación aleatoria) (*Figura 19*).

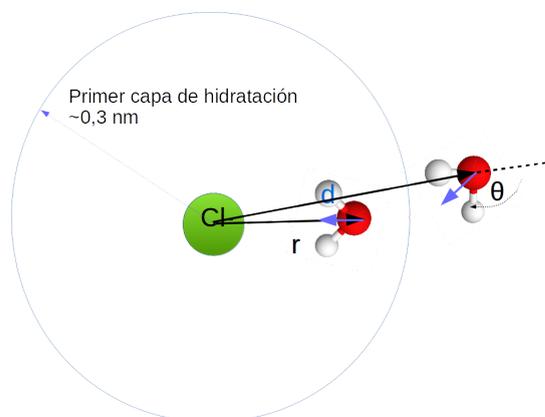


Figura 18: Esquema del comportamiento de los dipolos del agua alrededor del Cl^- con SB a 0,28 M.

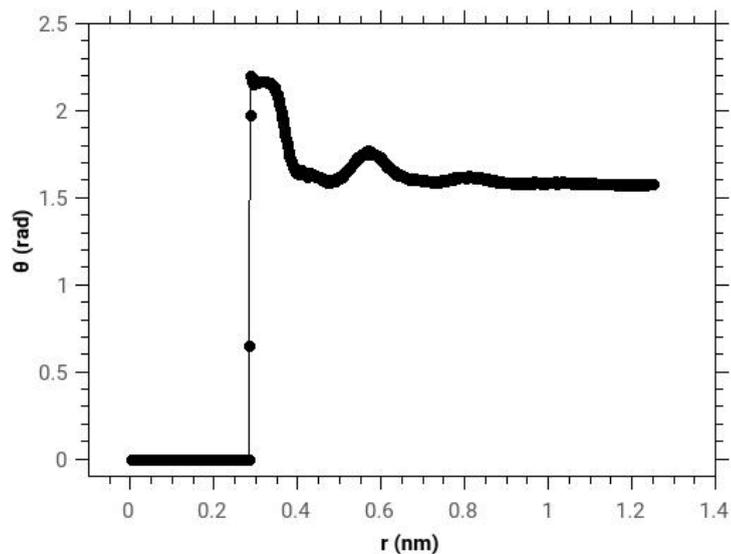


Figura 19: Distribución angular de los dipolos del agua alrededor del ion Cl^- , con una concentración de SB a 0,28 M. Se observa una fuerte orientación a 2,2 radianes en la primera capa de hidratación del ion.

En el caso de los Na^+ la orientación de los dipolos ocurre de manera que los oxígenos se acercan al ion y θ toma valores positivos en la primer capa de hidratación, como se observa en la Figura 20.

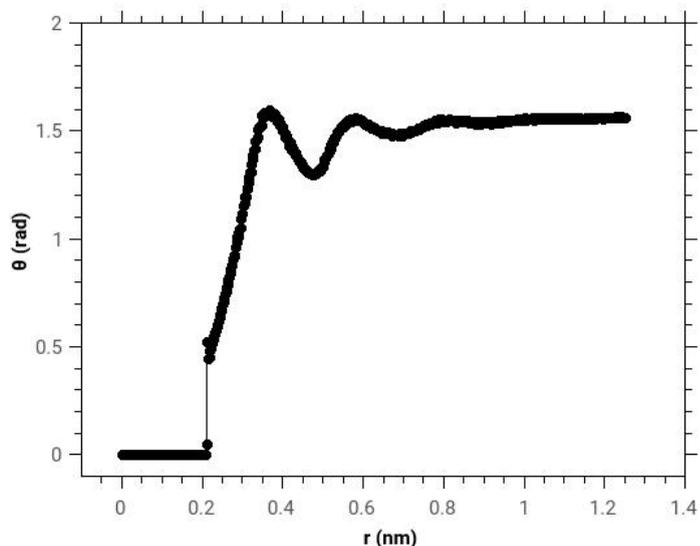


Figura 20: Orientación del dipolo del solvente alrededor de los iones Na^+ , para una concentración de SB de 0,28 M. Se observa la orientación de los dipolos en la primera capa de hidratación del ion, desde 0,4 radianes hasta 1,57 radianes a medida que nos alejamos del mismo.

Con el aumento de la concentración de sorbitol se observa, además una alteración en la $g(r)$ de Na^+ alrededor de Na^+ (Figura 21). El primer pico de la $g(r)$, ubicado alrededor de los 0,38 nm disminuye su altura indicando que el acercamiento entre iones de la misma

especie disminuye, lo cual es un efecto indirecto del aumento de la presencia de SB en la solución.

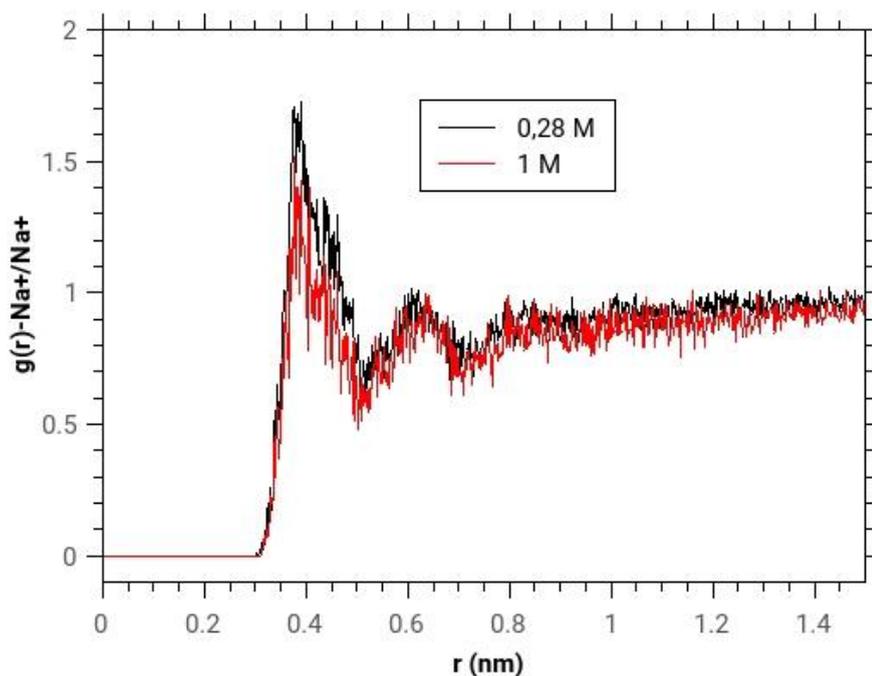


Figura 21: RDF de iones Na^+ alrededor de iones Na^+ . Se observa una disminución las RDF entre iones, a medida que aumenta la concentración de SB.

4.4 Conclusiones.

A raíz de la información obtenida a partir del análisis de las funciones de distribución radial, podemos enumerar las siguientes conclusiones generales:

- ❖ Hay una disminución de los valores de las funciones de distribución radial ($g(r)$) de oxígenos del solvente alrededor de oxígenos del sorbitol con el aumento de la concentración de sorbitol. Las posiciones de los puntos máximos y mínimos de la $g(r)$ se mantienen iguales, lo que indica una conservación en las capas de hidratación del sorbitol. Los perfiles de estas RDFs no cambian en presencia de iones, lo que indica que esta estructura de hidratación no se ve afectada por la presencia de iones Cl^- y Na^+ .
- ❖ Se forman dos capas de hidratación bien definidas alrededor de los iones Cl^- y Na^+ , lo que producen RDFs de OW alrededor de ellos que se caracterizan por altos valores de los primeros y segundos picos y mínimos muy definidos.

- ❖ Los iones Cl^- se acercan por breves períodos de tiempo a los extremos de la molécula de sorbitol, pero no lo hacen por la zona media de la misma. En cambio, los iones Na^+ se aproximan a una distancia bien definida a lo largo de toda la molécula.
- ❖ Con el cálculo de la $g(r)$ de los iones Na^+ alrededor de todos los oxígenos del sorbitol, podemos obtener el número de ocupación de dichos iones y así observar que en aproximadamente un 1% del tiempo de simulación un ion Na^+ se encuentra en “contacto” con una molécula de sorbitol (dentro de su primera capa de hidratación). Sin embargo, esta posición no es estable.
- ❖ Los números de ocupación indican que los iones Cl^- se acercan por el extremo de alguna molécula de sorbitol menos del 1% del tiempo.
- ❖ Las moléculas del agua se orientan fuertemente alrededor de los iones, tal cual lo evidencian las distribuciones angulares de dipolos de agua alrededor de ellos. Esto puede ser la principal causa de la modificación de la estructura del agua en el bulk provocada por la presencia de iones.
- ❖ Por otra parte, el aumento en la concentración de sorbitol no afecta la estructura de hidratación alrededor de los iones, pero sí modifica el comportamiento de las RDF entre iones de la misma especie.

5. PUENTES DE HIDRÓGENO.

5.1 Introducción.

Actualmente se considera que el enlace por HB es la más común e intensa de todas las interacciones intermoleculares. También se piensa que, exceptuando las interacciones iónicas y covalentes, el puente de hidrógeno es el tipo de interacción que más interviene a la hora de configurar las estructuras en química, física, biología, mineralogía, geología, etc. Las tendencias a asociarse que experimentan las moléculas de sustancias a cuya estructura contribuye la presencia de grupos OH y NH₂, como ocurre en los alcoholes y en las aminas, fueron las que indicaron que entre ellas se producía un tipo de fuerza intermolecular que daba lugar a que en las mismas el hidrógeno presentase un número de coordinación aparente igual a dos. A las uniones a que daba lugar esta fuerza intermolecular se las denominó puentes de hidrógeno. Mediante este tipo de asociación molecular es posible explicar diferentes propiedades y características de las sustancias en las que intervienen. Una característica peculiar de este tipo de asociación es que disminuye de forma sustancial la longitud de enlace entre los dos átomos que interaccionan. Los HB no sólo son interacciones intermoleculares, sino también intramoleculares.

Los enlaces mediante puente de hidrógeno juegan un papel importante en el comportamiento del agua. La presencia de estos enlaces fuertes y altamente direccionales es una de las principales razones de la diferencia entre las propiedades del agua y la de los fluidos cuyas principales interacciones intermoleculares son del tipo de Van der Waals [30].

5.2 Método.

Para describir la estructura tetraédrica de las moléculas de agua, y la interacción de éstas con las moléculas de sorbitol y los iones mediante la formación de HB, calculamos la frecuencia relativa de formación de HB's entre las moléculas de agua y las diferentes moléculas o átomos que la rodean. Para definir un HB utilizamos una definición geométrica [31]: un puente de hidrógeno ocurre cuando un átomo donador y uno aceptor se encuentran a una distancia menor a 0,35 nm, y el ángulo formado entre los átomos Donor-Hidrógeno-Aceptor es mayor a 145°.

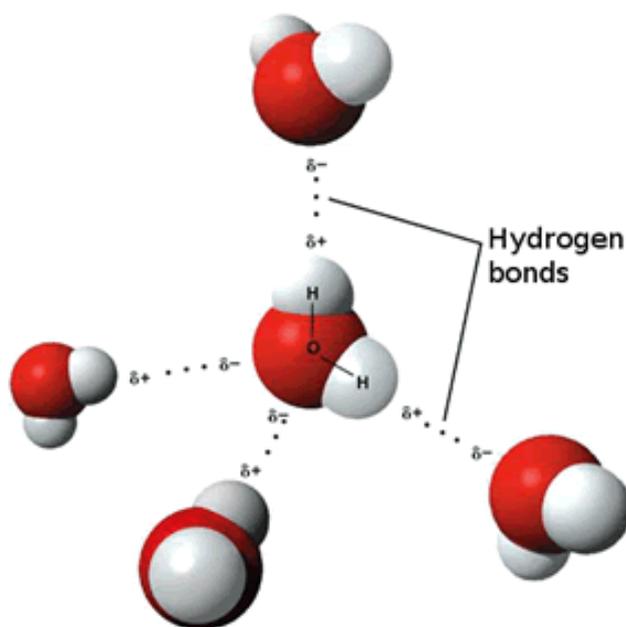


Figura 22: Forma tetraédrica de las moléculas de solvente.

El programa de análisis para puentes de hidrógeno realiza una búsqueda de las situaciones donde se presentan las características mencionadas entre los oxígenos previamente seleccionados. Por ejemplo entre oxígenos del SB y oxígenos del solvente, o entre oxígenos del solvente únicamente, etc. Cada oxígeno puede actuar como aceptor o donador, y puede hacerlo varias veces en simultáneo. Por esta razón, el programa de análisis nos brinda un histograma con las frecuencias de ocurrencia de 0 a 7 puentes de hidrógeno para cada sistema simulado, promediando sobre todos los oxígenos seleccionados y sobre todos los registros disponibles de cada simulación. Además, este cálculo puede realizarse en una capa bien definida alrededor de un átomo o una molécula central. De esta manera, podemos estudiar la formación de puentes de hidrógeno en las diferentes capas de hidratación alrededor de la molécula de SB, así como la frecuencia de ocurrencia de HB entre el SB y el solvente en la primera capa de hidratación.

Para definir las capas de hidratación utilizamos RDF de O_w alrededor de los oxígenos de SB, donde se observan, para todos los sistemas, al menos tres capas (Figura 8 y 9). Para distancias mayores, las capas se ven alteradas por la presencia de otras moléculas de SB.

	1era Capa	2da Capa	3era Capa
DI	0 a 0,36 nm	0,36 a 0,56 nm	0,56 a 0,76 nm

DI + iones	0 a 0,37 nm	0,37 a 0,56 nm	0,56 a 0,77 nm
0,28 M	0 a 0,36 nm	0,36 a 0,56 nm	0,56 a 0,76 nm
0,28 M + iones	0 a 0,37 nm	0,37 a 0,56 nm	0,56 a 0,76 nm
0,56 M	0 a 0,36 nm	0,36 a 0,56 nm	0,56 a 0,74 nm
0,56 M + iones	0 a 0,37 nm	0,37 a 0,55 nm	0,55 a 0,75 nm
0,75 M	0 a 0,36 nm	0,36 a 0,56 nm	0,56 a 0,78 nm
0,75 M + iones	0 a 0,37 nm	0,37 a 0,56 nm	0,56 a 0,74 nm
1 M	0 a 0,36 nm	0,36 a 0,56 nm	0,56 a 0,75 nm
1 M + iones	0 a 0,37 nm	0,37 a 0,56 nm	0,56 a 0,75 nm

Tabla 7: Definición de las capas de hidratación.

5.3 Resultados.

La Figura 23 muestra la frecuencia de ocurrencia de HB entre moléculas de solvente en el bulk.

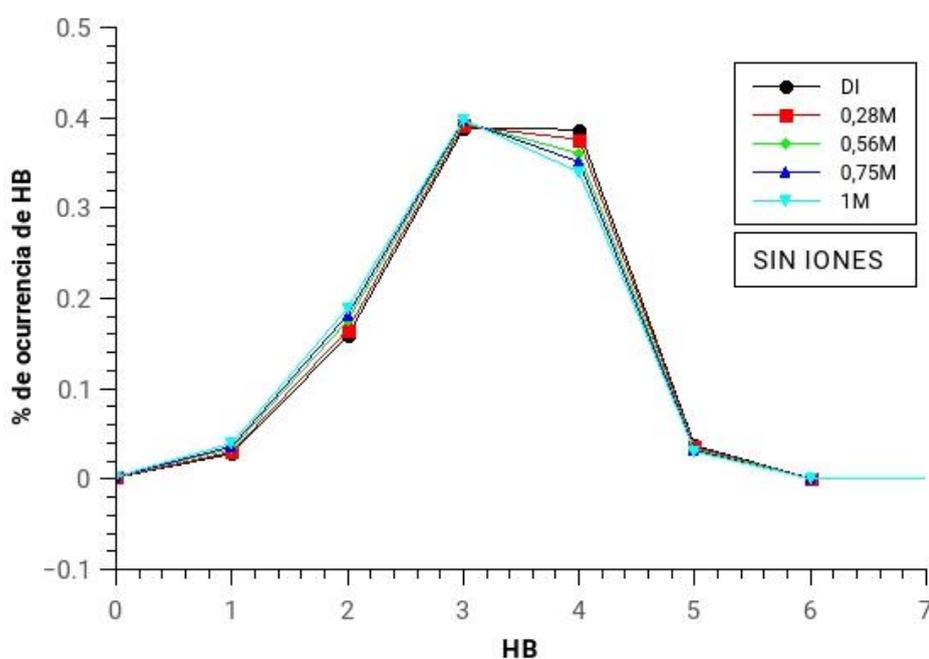


Figura 23: Porcentaje de ocurrencia de HB entre moléculas de solvente en el bulk, sin iones. Predomina la formación de 3 y 4 HB en cada molécula de agua.

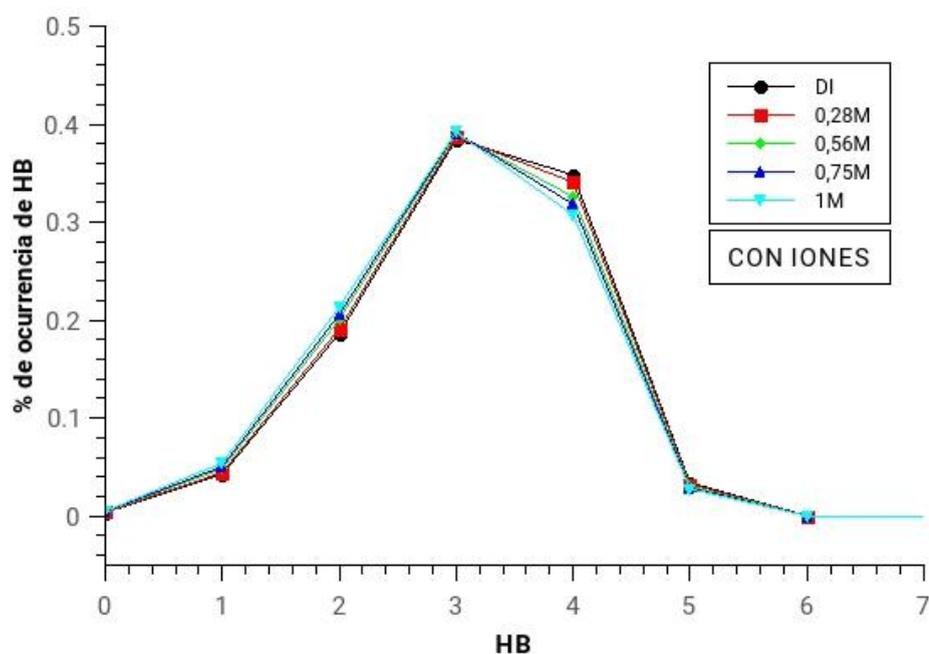


Figura 24: Porcentaje de ocurrencia de HB entre moléculas de solvente en el bulk, con iones. Se ve levemente reducida la cantidad de 4 HB con la presencia de iones.

Las figuras 25 a 30 muestran las frecuencias de ocurrencia de HB entre moléculas de solvente, en las 3 primeras capas de hidratación del sorbitol, con y sin iones:

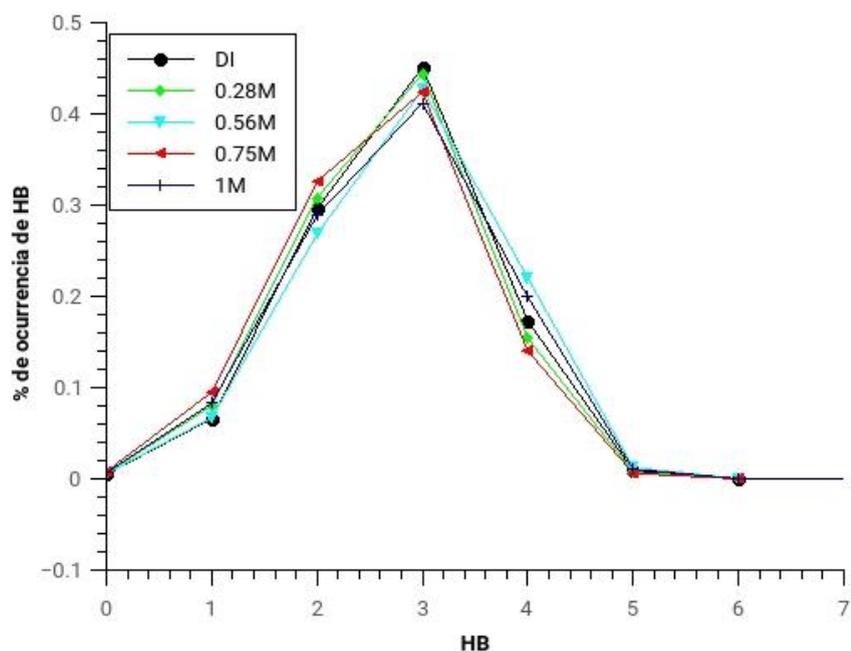


Figura 25: Primera capa de hidratación. Sin iones. Se observa como disminuye considerablemente la cantidad de 4 HB.

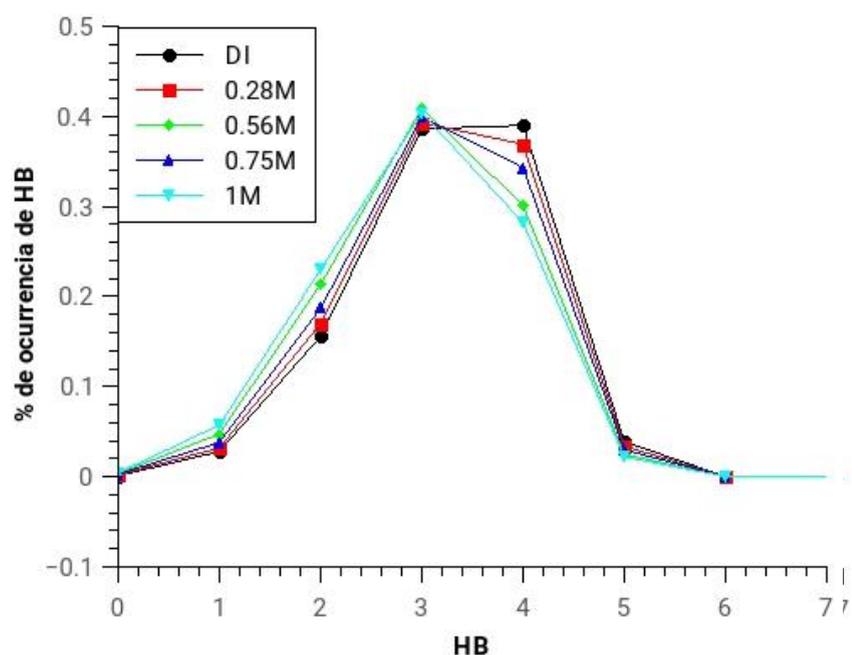


Figura 26: Segunda capa de hidratación. Sin iones. Se recupera la formación de 4 HB a medida que nos alejamos de las moléculas de SB.

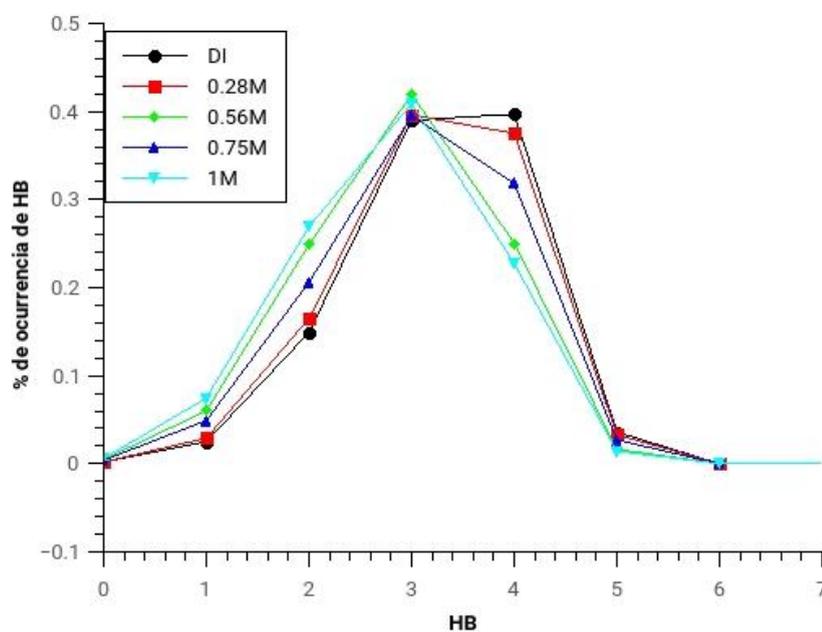


Figura 27: Tercera capa de hidratación. Sin iones. La formación de 4 HB se ve afectada por la concentración de SB.

Podemos observar que en la primera capa de hidratación predomina la formación de tres puentes de hidrógeno entre las moléculas del solvente, mientras que la formación de cuatro puentes de hidrógeno ocurre con poca frecuencia. A medida que nos alejamos de la molécula de SB, notamos que la formación de cuatro puentes de hidrógeno aumenta, e

incluso en algunos casos supera el porcentaje de formación de tres HB. Este comportamiento indica que la interacción del SB con el solvente, interviene en la estructura tetraédrica del agua, disminuyendo la formación de cuatro HB en las capas más cercanas a la molécula. En la segunda y tercera capa de hidratación vemos como el solvente recupera la estructura esperada. Además, se evidencia la influencia de la concentración de SB en la formación de cuatro HB, notando una caída en la ocurrencia de los mismos con el aumento de la concentración de SB.

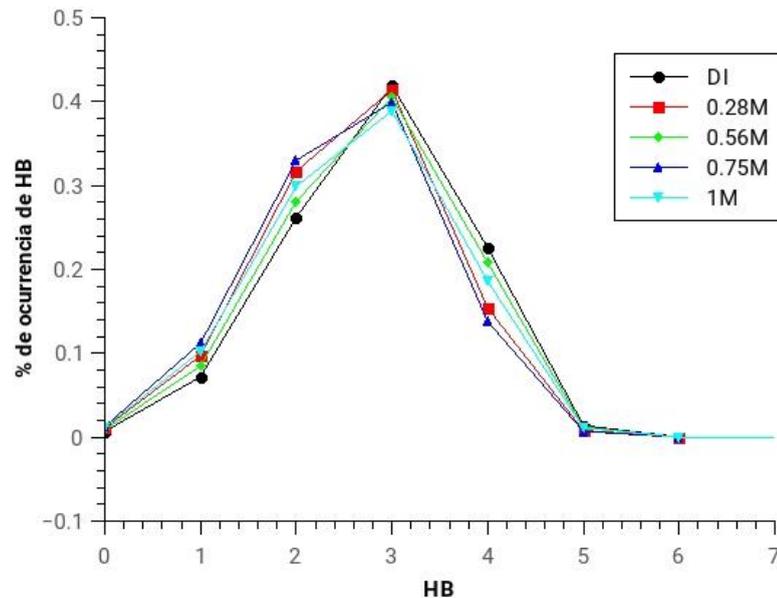


Figura 28: Primera capa de hidratación. con iones. Se observa como disminuye considerablemente la cantidad de 4 HB.

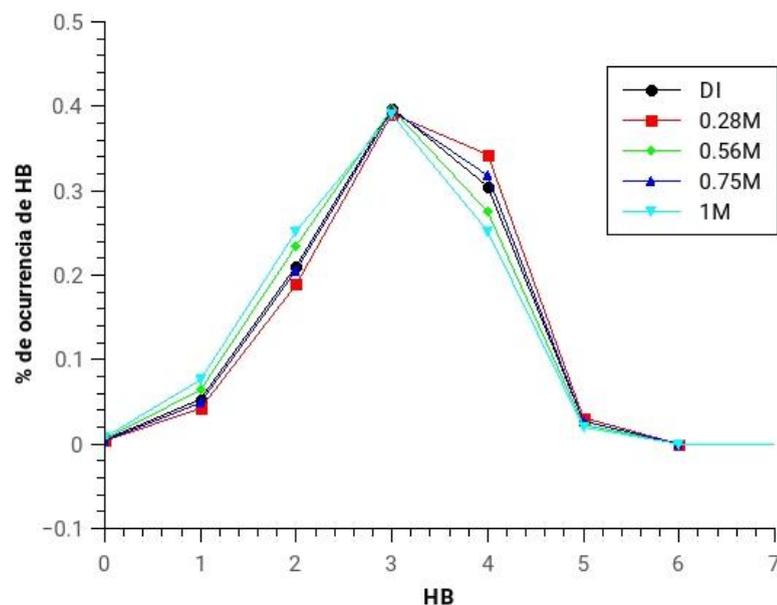


Figura 29: Segunda capa de hidratación. con iones. Se recupera la formación de 4 HB a medida que nos alejamos de las moléculas de SB, pero en menor medida que en los sistemas sin iones.

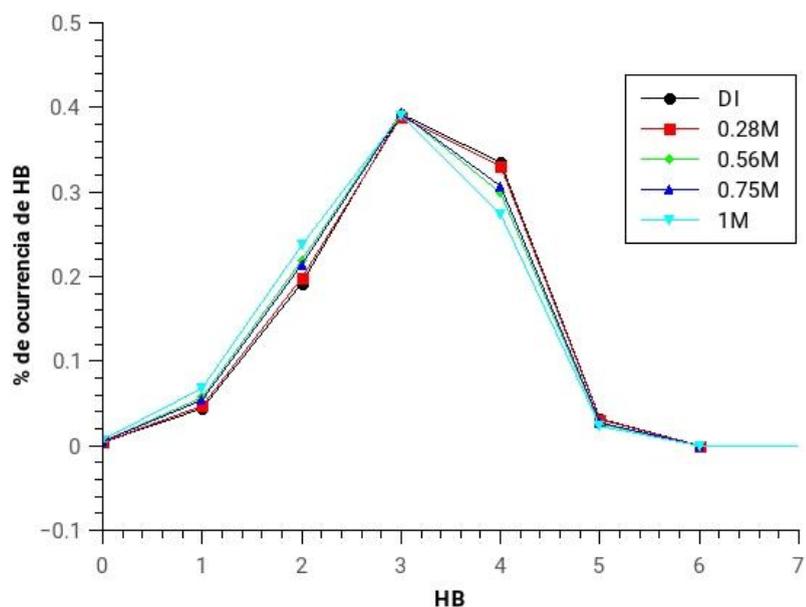


Figura 30: Tercera capa de hidratación. con iones. La formación de 4 HB se ve afectada tanto por la concentración de SB como por la presencia de iones.

El comportamiento descrito anteriormente se mantiene con la presencia de iones, aunque se puede observar una pequeña disminución de la formación de cuatro HB en la segunda y tercera capa de hidratación.

Porcentaje de ocurrencia de HB entre moléculas de solvente, y oxígenos del Sorbitol (Figuras 31 a 34).

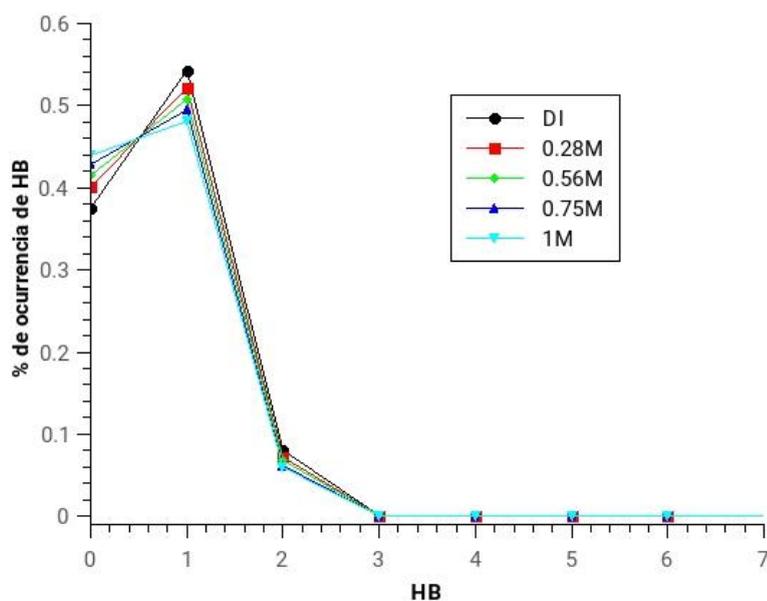


Figura 31: O2 actuando como donador. Sin iones. Se observa la formación de 1 HB entre las moléculas de agua y los oxígenos del SB alrededor de un 50% del tiempo para todas las concentraciones.

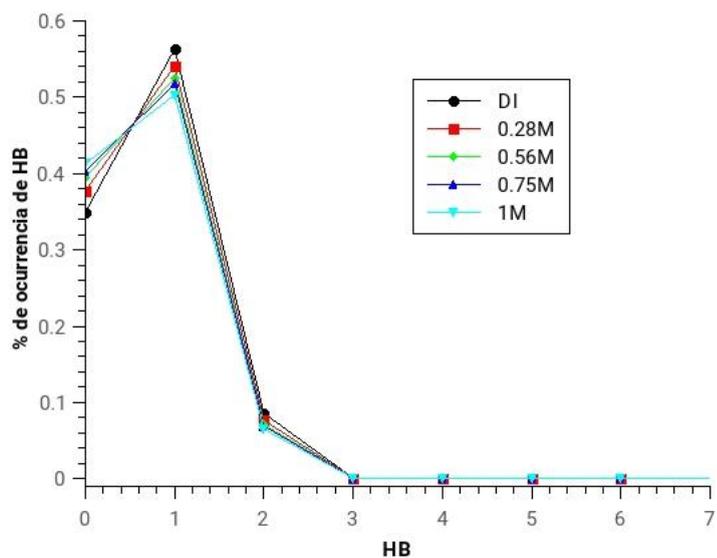


Figura 32: O2 actuando como donador. Con iones. Se observa la formación de 1 HB entre las moléculas de agua y los oxígenos del SB alrededor de un 50% del tiempo para todas las concentraciones.

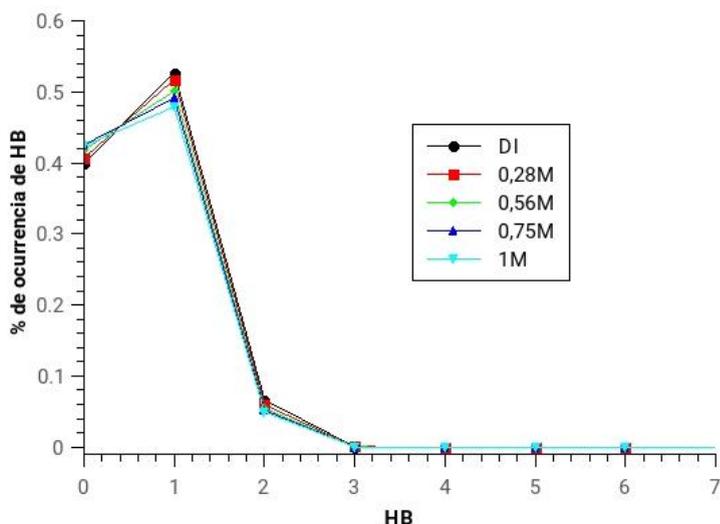


Figura 33: O12 actuando como donador. Sin iones. Se observa la formación de 1 HB entre las moléculas de agua y los oxígenos del SB alrededor de un 50% del tiempo para todas las concentraciones.

El análisis de la formación de HB entre grupos hidroxilos del SB y moléculas de agua muestra que más del 50% del tiempo, el SB y el agua se mantienen en contacto mediante puentes de hidrógeno (Figura 31 a 34). Por otra parte, en los HB formados, los oxígenos del SB siempre actúan como donores, nunca como aceptores.

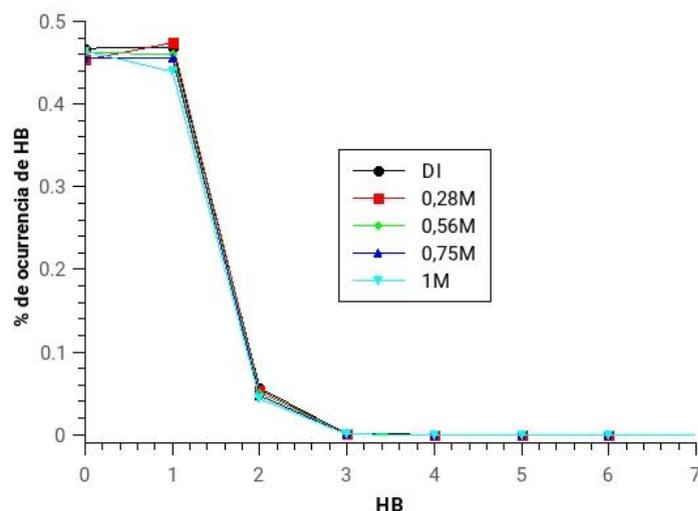


Figura 34: O12 actuando como donador. Con iones. Se observa un comportamiento idéntico que en las figuras anteriores.

Si bien en los gráficos observamos los HB formados alrededor de los oxígenos 2 y 12 del SB, este comportamiento se mantiene a lo largo de todos los oxígenos de la molécula.

Esto podría explicar el descenso en la ocurrencia de cuatro puentes de hidrógeno entre moléculas del solvente en la primera capa de hidratación.

A pesar de que se rompe la estructura tetraédrica del agua, se mantiene la formación de cuatro HB, reemplazando una molécula de agua, por un grupo hidroxilo del SB. Lo que justifica el comportamiento hidrofílico que presenta la molécula de SB.

1er Capa	% 0 HB	% 1 HB	% 2 HB	% 3 HB	% 4 HB	% 5 HB	% 6 HB	% 7 HB
DI	0	6	29	45	17	1	0	0
DI + iones	0	7	26	42	22	1	0	0
0,28 M	0	7	30	44	16	1	0	0
0,28 M + i	0	9	31	41	15	1	0	0
0,56 M	0	6	27	43	22	1	0	0
0,56 M + i	0	8	28	40	20	1	0	0
0,75 M	0	9	32	42	13	1	0	0
0,75 M + i	0	11	32	40	14	1	0	0
1 M	0	8	29	41	20	1	0	0
1M+iones	0	10	30	39	19	1	0	0

Tabla 8: Porcentaje de ocurrencia de puentes de hidrógeno entre moléculas del solvente en la primera capa de hidratación.

2da Capa	% 0 HB	% 1 HB	% 2 HB	% 3 HB	% 4 HB	% 5 HB	% 6 HB	% 7 HB
DI	0	2	15	39	40	4	0	0
DI + iones	0	5	20	39	30	2	0	0
0,28 M	0	3	16	39	37	3	0	0
0,28 M + i	0	4	18	39	34	2	0	0
0,56 M	0	6	24	42	25	2	0	0
0,56 M + i	0	6	23	39	27	2	0	0
0,75 M	0	5	20	39	31	3	0	0
0,75 M + i	0	5	20	39	31	2	0	0
1 M	0	7	27	41	23	2	0	0
1M+iones	0	7	25	39	25	2	0	0

Tabla 9: Porcentaje de ocurrencia de puentes de hidrógeno entre moléculas del solvente en la segunda capa de hidratación.

3er Capa	% 0 HB	% 1 HB	% 2 HB	% 3 HB	% 4 HB	% 5 HB	% 6 HB	% 7 HB
DI	0	3	15	38	39	4	0	0
DI + iones	0	4	19	39	34	3	0	0
0,28 M	0	3	17	39	37	4	0	0
0,28 M + i	0	4	19	39	33	3	0	0
0,56 M	0	4	21	39	30	3	0	0
0,56 M + i	0	5	21	39	30	3	0	0
0,75 M	0	4	19	39	34	3	0	0
0,75 M + i	0	5	21	39	30	2	0	0
1 M	0	5	23	40	28	2	0	0
1M+iones	0	7	24	39	27	2	0	0

Tabla 10: Porcentaje de ocurrencia de puentes de hidrógeno entre moléculas del solvente en la tercera capa de hidratación.

6. DIFUSIÓN.

6.1 Introducción.

Los coeficientes de transporte de un sistema se definen en función de la respuesta de dicho sistema ante una perturbación. En particular, el coeficiente de difusión relaciona el flujo de partículas con el gradiente de concentración [38].

Este coeficiente puede obtenerse introduciéndolo como perturbación en el Hamiltoniano, o directamente en la ecuación de movimiento, y calculando sus efectos. Quedándonos con el término lineal en la perturbación y comparando la ecuación para la respuesta con una ecuación macroscópica de transporte, podemos identificar el coeficiente de transporte. Generalmente es una integral temporal infinita de una función de correlación temporal en equilibrio de la forma:

$$\gamma = \int_0^{\infty} dt \langle \dot{A}(t) \dot{A}(0) \rangle \quad (9)$$

donde γ es el coeficiente de transporte, y A es una variable que aparece en el término de perturbación del Hamiltoniano. Asociado con cualquier expresión de este tipo, existe una relación de Einstein del tipo

$$2t\gamma = \langle (A(t) - A(0))^2 \rangle \quad (10)$$

que se mantiene para tiempos grandes.

De esta manera, el coeficiente de difusión (en tres dimensiones) está dado por:

$$D = \frac{1}{3} \int_0^{\infty} dt \langle v_i(t) \cdot v_i(0) \rangle \quad (11)$$

donde $v_i(t)$ es la velocidad del centro de masa de cada molécula. La correspondiente relación de Einstein, válida para tiempos grandes, es:

$$2tD = \frac{1}{3} \langle |r_i(t) - r_i(0)|^2 \rangle \quad (12)$$

donde $r_i(t)$ es la posición de la molécula. De esta forma el coeficiente de autodifusión queda definido como

$$D = \frac{MSD(t)}{6t} \quad (13)$$

siendo la desviación cuadrática media (MSD) una variable lineal con el tiempo. Sin embargo, existen sistemas donde el movimiento de sus partículas no es completamente aleatorio, y presentan difusión anómala [32-37]. La difusión anómala está caracterizada

por un crecimiento no lineal de la $MSD(t)$ con el tiempo. Existen varios patrones para describir una difusión anómala, pero frecuentemente la $MSD(t)$ presenta una dependencia del tiempo de forma potencial.

$$MSD(t) \propto t^\alpha \quad (14)$$

donde α es el exponente de difusión. De esta manera, cuando $\alpha < 1$ se presenta un régimen subdifusivo, y cuando $\alpha > 1$ un régimen superdifusivo.

Cuando $\alpha \neq 1$ la relación lineal de fluctuación/disipación de Einstein entre la $MSD(t)$ y D definida en la ecuación (13) no es adecuada para describir un comportamiento difusivo; por lo que resulta necesario aplicar otro método. De esta manera, se utiliza el coeficiente de difusión efectivo $D_{eff}(t)$ para una descripción apropiada de la dependencia temporal de forma potencial, definido a partir de la pendiente de la $MSD(t)$ en función del tiempo. Así

$$\partial_t MSD(t) \propto \frac{\alpha}{t} MSD(t) = 6D_{eff}(t) \quad (15)$$

$$D_{eff}(t) = \alpha \frac{MSD(t)}{6t} \quad (16)$$

Cuando el exponente de difusión α tiende a 1, $D_{eff}(t)$ tiende a un valor constante, es decir, a un coeficiente de autodifusión Fickiano D .

6.2 Método.

Se utiliza el programa “gmx msd” del paquete de simulación Gromacs. Este programa realiza el cálculo del desplazamiento cuadrático medio de un tipo de molécula o átomo seleccionado en función del tiempo de simulación.

Para corroborar la existencia de difusión anómala, tomamos la función $MSD(t)$, la transformamos en $LogMSD(log t)$, y derivamos para obtener $\alpha(t)$. Ajustamos los valores de $\alpha(t)$ y obtenemos una función del tiempo que describe su comportamiento. Si los valores de α tienden a 1 a medida que transcurre el tiempo, podemos afirmar que tenemos un coeficiente de autodifusión Fickiano.

En el caso de no presentarse difusión anómala, podemos obtener el coeficiente de autodifusión mediante la ecuación (13).

6.3 Resultados.

El cálculo de los valores medios del exponente α para los sistemas de estudios nos muestra que siempre toma valores alrededor de la unidad, tanto para el solvente como para el soluto. La tabla 11 muestra los valores medios para el solvente.

Concentración	α (sin iones)	α (con iones)
DI	0.995	1.000
0,28M	1.004	0.998
0,56M	0.998	0.994
0,75M	0.990	1.001
1M	0.991	0.992

Tabla 11: Valores medios de α para el solvente.

Al no presentarse difusión anómala, realizamos el ajuste lineal de $MSD(t)$ para obtener los valores del coeficiente de autodifusión representados por la pendiente de dicha gráfica (Figura 35).

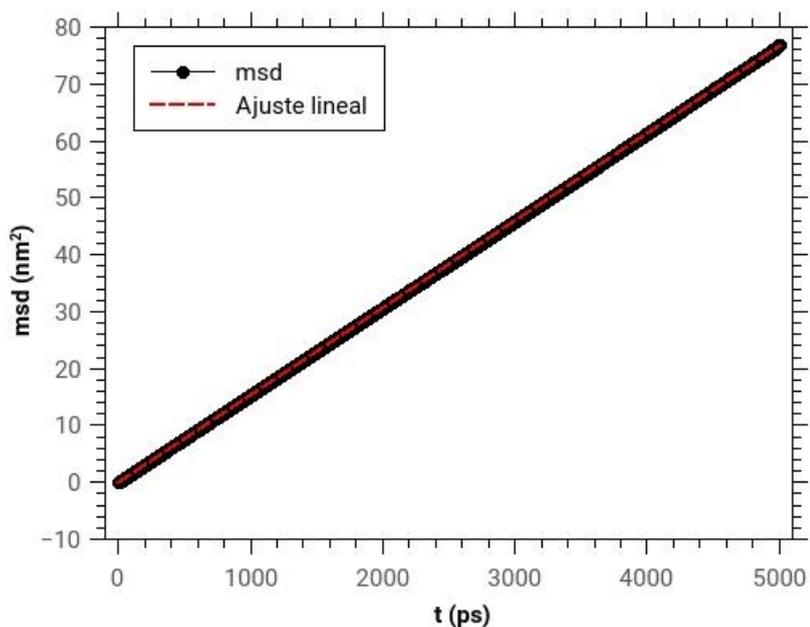


Figura 35: $msd(t)$ del solvente para una concentración de 0,28M sin presencia de iones.

Concentración	D (sin iones) $10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$	D (con iones) $10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$
DI	2.50	2.33
0,28M	2,56	2,37
0,56M	2.38	2.21
0,75M	2.27	2.11
1M	2.14	1.97

Tabla 12: Coeficientes de autodifusión del solvente.

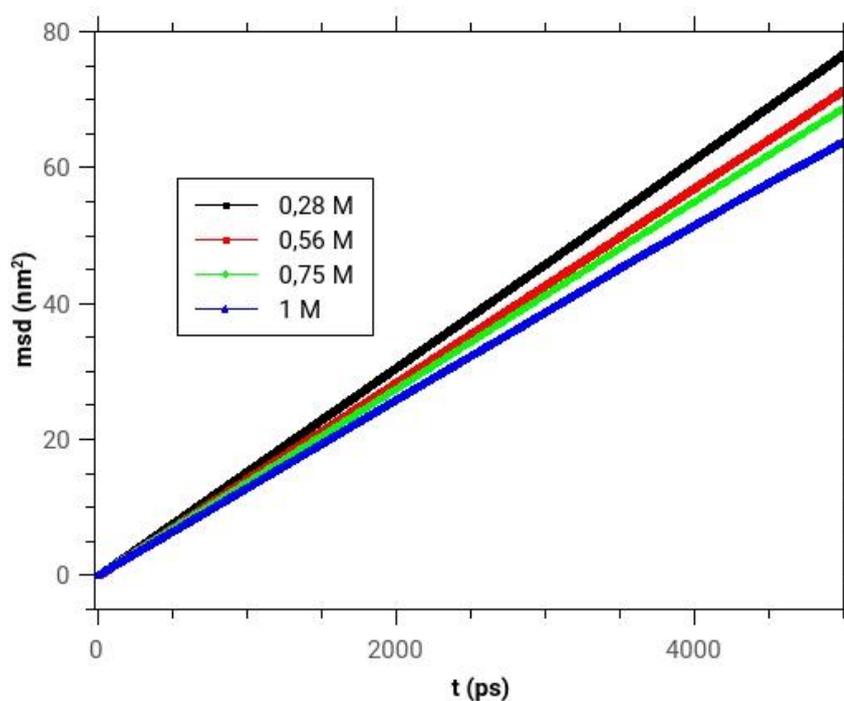


Figura 36: $msd(t)$ para las diferentes concentraciones de sorbitol, sin presencia de iones.

Realizando los correspondientes cambios de unidades, obtenemos los coeficientes de autodifusión tabulados en las siguientes tablas.

Concentración	D (sin iones) $10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$	D (con iones) $10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$
DI	0,37	0,42
0,28M	0,72	0,63
0,56M	0,62	0,54
0,75M	0,49	0,46
1M	0,49	0,45

Tabla 13: Coeficientes de autodifusión del sorbitol.

Concentración	Cl⁻ (10⁻⁹ m²/s)	Na⁺ (10⁻⁹ m²/s)
DI	1,42	1,26
0,28M	1,35	1,07
0,56M	1,30	0,97
0,75M	1,25	0,85
1M	1,15	0,87

Tabla 14: Coeficientes de autodifusión de los iones.

En función de los datos obtenidos, podemos observar en primera instancia que en ninguno de los sistemas estudiados se presenta difusión anómala, tanto para el solvente, como para el sorbitol o los iones.

Los coeficientes de autodifusión del solvente se ven afectados con la concentración de sorbitol, así como con la presencia de iones. La disminución en los mismos concuerda con el comportamiento hidrofílico del sorbitol, que perjudica la movilidad del solvente al aumentar la cantidad de moléculas de SB. Por su parte, los iones forman capas de hidratación bien definidas a su alrededor, en las cuales las moléculas de agua se orientan fuertemente, provocando una disminución del coeficiente de difusión.

Por otro lado, el sorbitol muestra disminución del coeficiente de difusión al aumentar la concentración del mismo, debido a que forma fuertes capas de hidratación que afectan su movilidad al aumentar la cantidad de moléculas de sorbitol presentes.

Además, el sorbitol se ve afectado por la presencia de iones y viceversa, lo que puede interpretarse como consecuencia de la escasa interacción entre ellos, pero sí una fuerte actividad de ambos con el solvente.

Los valores obtenidos para el sistema con dilución infinita difieren levemente de este comportamiento, lo que puede responder a un escaso número de partículas para los cálculos estadísticos, o bien a un error de programación o análisis.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

En este trabajo se logra una descripción detallada de la estructura de hidratación del sorbitol a diferentes concentraciones. Mediante el análisis de las funciones de distribución radial analizamos el comportamiento de tres capas de hidratación alrededor de las moléculas de SB. Estas capas de hidratación mantienen su estructura ante la variación de la concentración de SB y no se ven afectadas por la presencia de iones Cl^- y Na^+ , lo que da cuenta del comportamiento fuertemente hidrofílico que presenta la molécula de SB. Por otra parte, el análisis de los resultados de puentes de hidrógeno entre moléculas de agua nos muestra que en la primera capa de hidratación de la molécula del SB, la estructura tetraédrica del agua se ve claramente afectada al disminuir la frecuencias de ocurrencia de 4 HB. Dicho efecto se reduce en las otras dos capas más alejadas del SB, observándose un aumento en la formación de 4 HB y una disminución en la formación de 2 HB. Se puede asociar este resultado a la interacción entre el solvente y los grupos hidroxilos del SB, en los cuales encontramos un porcentaje de ocurrencia de 1HB alrededor de un 50% del tiempo en la primera capa de hidratación, lo que compensa la caída de la formación de 4HB en el solvente en la primer capa de hidratación. En esta interacción Agua-SB, los oxígenos del SB siempre actúan como donores de H de sus grupos hidroxilos.

También se observa una caída en la formación de 4HB en la tercera capa de hidratación del SB cuando la concentración del sorbitol aumenta, posiblemente debido a la inducción de un desorden y un rompimiento de la estructura del agua del bulk. A su vez, la presencia y el aumento de la concentración de iones promueve el fortalecimiento de la estructura del solvente en el entorno del sorbitol, observándose un aumento en la formación de 4HB en la tercera capa de hidratación.

Se obtiene además que no ocurren agregaciones de las moléculas de sorbitol a las concentraciones estudiadas. Mediante el cálculo de distancias entre diferentes átomos del SB, observamos que las moléculas del sorbitol pueden acercarse por la zona media de las mismas, entre un 2% y un 6% del tiempo, pero a una distancia mínima de 0,73 nm, distancia en la cual ya existen al menos dos capas de hidratación completas entre las moléculas. Por la zona de los extremos de la molécula existe un acercamiento a una distancia mínima de 0,32 nm, lo que indicaría un posible enlace por puente de hidrógeno en esta zona, pero ocurre menos del 1% de tiempo. De esta manera, podemos descartar cualquier indicio de agregación de la molécula de SB. Por último, con el cálculo de distancias observamos que la mayor parte del tiempo las moléculas de SB se encuentran a

distancias levemente mayores a la distancia media lógica, la cual está relacionada con las dimensiones de la caja de simulación. Estas distancias no se ven afectadas por la presencia de iones. Estos resultados contrastan con lo observado en la bibliografía [5][6][10], aunque en algún caso se han utilizado concentraciones más altas que las utilizadas en esta tesina [8]. Posiblemente, el hecho de no observar agregaciones de sorbitol es coherente con resultados experimentales, dado que de existir se observaría la precipitación del sorbitol a simple vista, cosa que no ocurre.

El análisis del comportamiento dinámico se realizó estudiando el desplazamiento cuadrático medio de las moléculas e iones presentes en las soluciones. La primera observación que podemos realizar consiste en descartar la presencia de difusión anómala, la cual es asociada generalmente a agregaciones de moléculas o presencia de obstáculos en la difusión [34][42]. El coeficiente de difusión del solvente disminuye con el aumento de la concentración de SB, indicando que el comportamiento hidrofílico del SB afecta la movilidad del agua. También se observa que las moléculas de SB y los iones tienen un efecto mutuo sobre su comportamiento difusivo. Dado que la interacción entre ellos es despreciable, posiblemente la disminución de sus coeficientes de difusión con el aumento de sus concentraciones se deba a un efecto mutuamente excluyente del volumen de sus estructuras de hidratación (lo que se denomina un efecto estérico), que aumentan la dificultad del movimiento de las moléculas en el solvente, aunque no le quitan aleatoriedad, dado que la difusión no deja de ser fickiana para ninguna de las partículas.

Un agregado al resto de que los modelos moleculares e iónicos son aceptables resulta de la constatación de que tanto la disminución del coeficiente de difusión del agua con el aumento de la concentración de sorbitol [40], como de que los valores de los coeficientes de difusión de los iones resultan del orden ($\sim 10^{-9}$ m²/s) [41] fueron obtenidos experimentalmente por diferentes métodos. En nuestro trabajo los coeficientes de difusión se comportan y se mantienen del orden esperado.

A las concentraciones de SB estudiadas, las estructuras de hidratación de los iones no resultan afectadas considerablemente. Los iones Na⁺ mantienen una primera capa de hidratación bien definida entre los 0,28 nm y 0,39 nm, con número de hidratación de entre 5,3 y 4,7 moléculas de agua [39]. Los iones Cl⁻ tienen una capa de hidratación bien definida entre 0,28 nm y 0,32 nm con números de hidratación que rondan las 1,2 moléculas de agua.

Sin embargo, se observan diferencias en las distribuciones radiales Na⁺ - Na⁺ cuando se modifica la concentración del SB, en las cuales hay una disminución en la RDF del área

asociada a la primera capa de hidratación. Esta modificación evidencia una alteración en la interacción entre estos iones de la misma especie producida por la modificación en la concentración del sorbitol, y puede asociarse a un cambio en la actividad de estos iones, tal cual lo indicado por Buche et al [11]. Este cambio puede afectar la actividad del ión en solución y modificar la interacción con otras moléculas presentes (ADN, proteínas, etc.). La causa de este efecto puede ser la alteración de la estructura del solvente, aunque sin dudas, se requieren más estudios para ser más precisos en las conclusiones al respecto. Así, mediante este estudio se logra un avance significativo en el conocimiento del comportamiento del sorbitol en solución, logrando describir no solo su estructura de hidratación, sino también su dinámica, su interacción con los iones, y los cambios producidos por el cambio en su concentración. Estos resultados apuntan a indicar que el efecto del sorbitol sobre los iones en su interacción con otras moléculas ocurre indirectamente a partir de los efectos y cambios que se observan en el solvente.

8. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] Petersen, S. B., Jonson, V., Fojan, P., Wimmer, R., & Pedersen, S. (2004). Sorbitol prevents the self-aggregation of unfolded lysozyme leading to an up to 13 C stabilization of the folded form. *Journal of biotechnology*, 114(3), 269-278.
- [2] Fujita, Y., Iwasa, Y., & Noda, Y. (1982). The effect of polyhydric alcohols on the thermal denaturation of lysozyme as measured by differential scanning calorimetry. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 55(6), 1896-1900.
- [3] Liu, F. F., Ji, L., Zhang, L., Dong, X. Y., & Sun, Y. (2010). Molecular basis for polyol-induced protein stability revealed by molecular dynamics simulations. *The Journal of chemical physics*, 132(22), 06B605.
- [4] Ghadamgahi, M., & Ajloo, D. (2013). The effects of urea, guanidinium chloride and sorbitol on porphyrin aggregation: Molecular dynamics simulation. *Journal of Chemical Sciences*, 125, 627-641.
- [5] Tavagnacco, L., Brady, J. W., & Cesàro, A. (2013). The Interaction of sorbitol with caffeine in aqueous solution. *Food biophysics*, 8, 216-222.
- [6] Pazhang, M., Mehrnejad, F., Pazhang, Y., Falahati, H., & Chaparzadeh, N. (2016). Effect of sorbitol and glycerol on the stability of trypsin and difference between their stabilization effects in the various solvents. *Biotechnology and applied biochemistry*, 63(2), 206-213.
- [7] Lerbret, A., Mason, P. E., Venable, R. M., Cesaro, A., Saboungi, M. L., Pastor, R. W., & Brady, J. W. (2009). Molecular dynamics studies of the conformation of sorbitol. *Carbohydrate research*, 344(16), 2229-2235.
- [8] Mehrnejad, F., Ghahremanpour, M. M., Khadem-Maaref, M., & Doustdar, F. (2011). Effects of osmolytes on the helical conformation of model peptide: molecular dynamics simulation. *The Journal of chemical physics*, 134(3), 01B620.

- [9] Mehrnejad, F., Ghahremanpour, M. M., Khadem-Maaref, M., & Doustdar, F. (2011). Effects of osmolytes on the helical conformation of model peptide: molecular dynamics simulation. *The Journal of chemical physics*, *134*(3), 01B620.
- [10] Buche, A., Colson, P., & Houssier, C. (1993). Effect of Organic Effectors on Chromatin Solubility, DNA-Histone H1 Interactions, DNA and Histone HI Structures. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *11*(1), 95-119.
- [11] Corral, G. M., & Bertolotto, J. A. (2010, October). Aplicación del microísmo lineal eléctrico reducido para estudiar la influencia del sorbitol sobre las propiedades eléctricas del adn. In *ANALES AFA* (Vol. 22, No. 2).
- [12] Corral, G. M., Estudio de la interacción ADN/ligando (Tesis Doctoral), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UNLPam (2012).
- [13] Grigera, J. R. (1988). Conformation of polyols in water. Molecular-dynamics simulation of mannitol and sorbitol. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*, *84*(8), 2603-2608.
- [14] De Waard, H., Amani, A., Kendrick, J., Hinrichs, W. L. J., Frijlink, H. W., & Anwar, J. (2010). Evaluation and optimization of a force field for crystalline forms of mannitol and sorbitol. *The Journal of Physical Chemistry B*, *114*(1), 429-436.
- [15] Kuttel, M., Brady, J. W., & Naidoo, K. J. (2002). Carbohydrate solution simulations: producing a force field with experimentally consistent primary alcohol rotational frequencies and populations. *Journal of computational chemistry*, *23*(13), 1236-1243.
- [16] Hatcher, E., Guvench, O., & MacKerell Jr, A. D. (2009). CHARMM additive all-atom force field for aldopentofuranoses, methyl-aldopentofuranosides, and fructofuranose. *The Journal of Physical Chemistry B*, *113*(37), 12466-12476.
- [17] Campo, M. G., & Raul Grigera, J. (2004). Molecular dynamics simulation of OH-in water. *Molecular Simulation*, *30*(8), 537-542.

- [18] Campo, Mario G., Grigera J. Raúl. Dinámica molecular de la glicina en solución acuosa. Anales de la 89va. Reunión de la Asociación Física Argentina, 16(2004).
- [19] Campo, M. G., & Grigera, J. R. (2005). Classical molecular-dynamics simulation of the hydroxyl radical in water. *The Journal of chemical physics*, 123(8), 084507.
- [20] Campo, M. G. (2006). Molecular dynamics simulation of glycine zwitterion in aqueous solution. *The Journal of chemical physics*, 125(11), 114511.
- [21] Campo, M. G., & Glusko, C. A. (2007, June). HIDRATACIÓN DE LA B-ALANINA EN SOLUCIÓN. UN ESTUDIO POR DINÁMICA MOLECULAR. In *ANALES AFA* (Vol. 19, No. 1).
- [22] Campo, M. G., Ferri, G. L., & Roston, G. B. (2009). q-exponential distribution in time correlation function of water hydrogen bonds. *Brazilian Journal of Physics*, 39, 439-443.
- [23] Campo Mario G., Efecto de la radiación γ sobre el ADN, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UNLPam (2004).
- [24] Campo, M. G. (2010). Structural and dynamic properties of SPC/E water. *Papers in physics*, 2(1), 0-0.
- [25] Gromacs User Manual (2016, Septiembre 9). Retrieved from <http://www.gromacs.org/Documentation/Manual>
- [26] GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation, Berendsen, et al. (1995) *Comp. Phys. Comm.* 91: 43-56.
- [27] Vasilief, I., Gadiou, R., & Franke, K. (2008). *The QtiPlot Handbook*.
- [28] Reif, F. (2009). *Fundamentals of statistical and thermal physics*. Waveland Press.

- [29] Canales, M., & Sese, G. (1998). Generalized Langevin Dynamics simulations of NaCl electrolyte solutions. *The Journal of chemical physics*, *109*(14), 6004-6011.
- [30] Rapaport, D. C. (1983). Hydrogen bonds in water: Network organization and lifetimes. *Molecular Physics*, *50*(5), 1151-1162.
- [31] Luzar, A., & Chandler, D. (1996). Hydrogen-bond kinetics in liquid water. *Nature*, *379*(6560), 55-57.
- [32] Bizzarri, A. R., & Cannistraro, S. (2002). Molecular dynamics of water at the protein-solvent interface. *The Journal of Physical Chemistry B*, *106*(26), 6617-6633.
- [33] Yamamoto, E., Akimoto, T., Yasui, M., & Yasuoka, K. (2014). Origin of subdiffusion of water molecules on cell membrane surfaces. *Scientific reports*, *4*(1), 1-7.
- [34] Hanot, S., Lyonnard, S., & Mossa, S. (2016). Sub-diffusion and population dynamics of water confined in soft environments. *Nanoscale*, *8*(6), 3314-3325.
- [35] Tan, P., Liang, Y., Xu, Q., Mamontov, E., Li, J., Xing, X., & Hong, L. (2018). Gradual crossover from subdiffusion to normal diffusion: a many-body effect in protein surface water. *Physical review letters*, *120*(24), 248101.
- [36] Metzler, R., & Klafter, J. (2000). The random walk's guide to anomalous diffusion: a fractional dynamics approach. *Physics reports*, *339*(1), 1-77.
- [37] Kepten, E., Weron, A., Sikora, G., Burnecki, K., & Garini, Y. (2015). Guidelines for the fitting of anomalous diffusion mean square displacement graphs from single particle tracking experiments. *PLoS One*, *10*(2), e0117722.
- [38] Allen, M. P. (1987). DJ Tildesley Computer simulation of liquids. *Clarendon, Oxford*.
- [39] Bankura, A., Carnevale, V., & Klein, M. L. (2013). Hydration structure of salt solutions from ab initio molecular dynamics. *The Journal of chemical physics*, *138*(1), 014501.

[40] Brochier, B., Marczak, L. D. F., & Noreña, C. P. Z. (2015). Osmotic dehydration of yacon using glycerol and sorbitol as solutes: Water effective diffusivity evaluation. *Food and Bioprocess Technology*, 8, 623-636.

[41] Samson, E., Marchand, J., & Snyder, K. A. (2003). Calculation of ionic diffusion coefficients on the basis of migration test results. *Materials and structures*, 36, 156-165.

[42] Campo, M. G., & Corral, G. M. (2022). Structural, dynamic, and hydration properties of quercetin and its aggregates in solution. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 34(29), 294001.