



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LA ADSORCIÓN DE
NEUROTRANSMISORES SOBRE GRAFITO

TESIS:

PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS E INGENIERIA DE LOS MATERIALES

PRESENTA:

DANIEL ALEJANDRO BÁEZ ROMERO

TUTOR PRINCIPAL

DR. HÉCTOR DOMÍNGUEZ CASTRO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

COMITÉ TUTOR

DR. CARLOS MENDOZA RUIZ
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

DR. ADRIÁN REYES CERVANTES
INSTITUTO DE FÍSICA

CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Expreso mis más sinceros agradecimientos a:

CONACyT el apoyo económico otorgado para la realización de mis estudios de Maestría en Ciencia e Ingeniería de los Materiales con el número de becario 555910.

Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Investigaciones en Materiales por haberme recibido en sus instalaciones y formarme académicamente.

Dr. Héctor Domínguez Castro por el tiempo, dedicación y paciencia para la realización de este trabajo.

Guillermo Méndez por el apoyo que me proporciono durante el desarrollo del trabajo, a Alberto López Vivas y Joaquín Morales Rosales por el apoyo técnico.

Al Comité Tutor que evaluó mi desempeño cada semestre y a los miembros de mi jurado por tomarse el tiempo para revisar la tesis.

A mis padres por todo el apoyo y cariño que me han brindado todo este tiempo.

A mi hermana Karla por acompañarme a lo largo de todos estos años.

A Andrés Guerrero por todo su apoyo brindado y creer en mí.

A todos mis amigos de la maestría que hicieron más agradable el tiempo.

RESUMEN

En este trabajo se presenta un estudio en el cual se caracteriza el comportamiento del SDS y la adrenalina y se lleva a cabo sobre una superficie de grafito por medio de una simulación computacional usando la Dinámica Molécula.

De la literatura se tomaron algunos parámetros con la finalidad de construir un campo de fuerzas el cual representa a la molécula de adrenalina, mediante una simulación computacional el campo de fuerzas sugerido se evaluó con la finalidad de poder comparar con una propiedad física de la adrenalina.

Lo primordial del trabajo es conocer las interacciones del SDS con la molécula de agua, y ver cómo se lleva a cabo la adsorción de esta molécula de neurotransmisor sobre la micela de SDS, se proponen cuatro concentraciones de adrenalina y se mantiene constante la de SDS y agua. Todos los sistemas presentan un comportamiento idéntico, todas las moléculas de adrenalina fueron adsorbidas y siempre se formó una micela hemisférica.

A partir de las micelas formadas se estudió por medio de los perfiles de densidad a lo largo del eje z como es que las moléculas de adrenalina se organiza sobre la micela y por medio de la distribución radial por qué parte de la molécula de adrenalina se adsorbe si por su grupo amino o el grupo OH.

Y por último se analizó el efecto de la concentración de la adrenalina sobre la micela que forma el SDS, se determinaron las dimensiones de las micelas tal como su diámetro y altura.

A continuación se describe de manera breve la estructura del trabajo. La tesis está dividida en cinco capítulos. En el primero se introducen los aspectos generales de los neurotransmisores, la adrenalina y las técnicas experimentales que se usan para dar una visión general del problema que estudiamos, también se describen los surfactantes ya que en el presente trabajo se utiliza el SDS para la simulación de la adsorción. En el segundo, se hace una revisión general de los conceptos básicos de Dinámica molecular que se utilizan a lo largo de la tesis y que son necesarios para la resolución del sistema planteado. En el tercero se explican los elementos del modelo computacional, como se construyó el sistema de estudio y las condiciones con los cuales se llevó a cabo la simulación Y en el cuarto se dan los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas.

Finalmente, se plantean las conclusiones del trabajo en un último capítulo y se anexa un apéndice en el cual se detallan los parámetros utilizados para el modelo.

Resumen	I
Introducción	IV
Objetivos.....	VI
Hipótesis	VI
Capítulo 1. Conceptos Generales	1
1.1 Neurotransmisores	1
1.2 Adrenalina	2
1.2.1 Acciones farmacológicas	3
1.2.2 Identificación experimental de la adrenalina	3
1.3 Moléculas Anfifílicas	4
1.4 Surfactantes o tensoactivos	6
1.4.1 Adsorción de surfactantes	6
1.4.2 Formación de Micelas en surfactantes.....	7
1.4.3 Aplicaciones de los Surfactantes.	8
Capítulo 2. Simulación Computacional.....	9
2.1 Trabajo de simulación.	9
2.2 Dinámica Molecular.....	9
2.1.1 Algoritmo de Verlet	10
2.1.2 Algoritmo de salto de rana	11
2.1.3 Condiciones iniciales.....	12
2.1.4 Condiciones de Frontera.....	12
2.1.5 Truncamiento del potencial y radio de corte	13
2.1.6 Método de mínima imagen	14
2.2 Potenciales.....	14
2.2.1 Potenciales Intramoleculares	15
2.2.1.1 Potencial de enlace.....	15
2.2.1.2 Potencial de Ángulo	16
2.2.1.3 Potencial de ángulos diedros.....	16
2.2.2 Potenciales intermoleculares	17
2.2.2.1 Potencial de Lennard-Jones (LJ)	18
2.2.2.2 Potencial de Coulomb.....	19
2.3 DL_POLY.....	20

Capítulo 3. Modelo Computacional.....	22
3.1 Elección del modelo.....	22
3.1.1 Dodecil sulfato de sodio	22
3.1.2 Agua	22
3.1.3 Grafito.....	23
3.1.4 Adrenalina	23
3.2 Arreglo inicial.....	24
3.2.1 Agua-SDS-grafito.....	24
3.2.2 Simulación para la evaluación de la tensión superficial de la adrenalina	25
3.2.3 Agua-SDS-grafito-adrenalina	26
Capítulo 4. Resultados.....	28
4.1 Sistema SDS-grafito-agua.	28
4.2 Determinación de la tensión superficial de la adrenalina.....	34
4.3 Sistemas SDS-grafito-agua adrenalina.....	35
4.4 Influencia de la adrenalina sobre la micela de SDS	46
Capítulo 5. Conclusiones	50
Trabajo a futuro.....	51
6. Apéndice A. Parámetros de Interacción en el Modelo.....	52
6.1 Parámetros intramoleculares del agua	52
6.2 Parámetros intramoleculares del SDS	52
6.2.1 Potencial de enlaces	53
6.2.2 Potencial de ángulo de valencia	53
6.2.3 Potencial de ángulo de torsión.....	53
6.2.4 Cargas atómicas.....	54
6.3 Parámetros de la molécula de adrenalina.....	55
6.3.1 Potencial de enlaces	55
6.3.2 Potencial de ángulo de valencia	56
6.3.3 Potencial de ángulo de torsión.....	56
6.3.4 Cargas atómicas.....	56
6.4 Parámetros para potencial de Lennard-Jones.....	57
Referencias	58

INTRODUCCIÓN

La adrenalina, a menudo llamado epinefrina, es uno de los neurotransmisores más importantes en el sistema nervioso central de los mamíferos la cual se encuentra en los tejidos nerviosos y fluidos corporales. Por otro lado la adrenalina controla el sistema nervioso en el desempeño de una serie de reacciones biológicas y procesos químicos nerviosos. (1)

Físicamente, la adrenalina aumenta el ritmo cardíaco, aumenta la presión arterial y se asocia con una desviación de la sangre fuera de ciertas áreas del cerebro, los órganos internos y los músculos. Como resultado, la adrenalina tiene la capacidad para aumentar la velocidad y la fuerza y también disminuye la sensibilidad de las personas al dolor.

Así entonces, es de gran importancia el desarrollo de técnicas experimentales que ayuden a cuantificar a la adrenalina en fármacos y muestras biológicas. Dentro de las técnicas utilizadas para la determinación de adrenalina se encuentran las técnicas electroquímicas las cuales han resultado ser más rápidas y sencillas que otras, como la cromatografía. En particular las técnicas electroquímicas utilizan surfactantes con el fin de modificar la superficie del electrodo y evita la interferencia de otras sustancias dentro de las muestras y que sean más selectivos (2). Entre una gran variedad de surfactantes, uno de los más utilizados como agente modificador de la superficie del electrodo es el dodecil sulfato de sodio (SDS), debido a su bajo costo y disponibilidad.

Durante los últimos años el sistema adrenalina-SDS ha sido estudiado desde el punto de vista electroquímico, con el fin de identificar a la adrenalina y otras catecolaminas mediante técnicas electroquímicas usando al surfactante como agente modificante y una superficie de grafito como el electrodo de grafito. En particular los trabajos de Silvia Corona (3), (4), (5), se observa la influencia del SDS para la identificación de la adrenalina, desde un punto de vista electroquímico. De estos trabajos se ha podido encontrar un mejor mecanismo de reacción así como una concentración óptima del SDS para problemas de electroquímica.

Sin embargo, de estos trabajos solo se han obtenido resultados electroquímicos tales como concentraciones, voltajes e intensidad de corriente, pero no se han reportado estudios sobre la configuración de las moléculas adsorbidas sobre la superficie del electrodo. Se ha determinado que el SDS estabiliza a las moléculas de adrenalina para evitar que estas se oxiden o tengan una reducción durante el experimento. También se presume que se pueden formar complejos entre las moléculas de adrenalina y el SDS para favorecer el transporte de masa hacia el electrodo o si hay interacciones electrostáticas entre las micelas del SDS y la adrenalina.

A fin de entender mejor el fenómeno de interacción, adrenalina-surfactante, desde un punto de vista atómico-molecular es posible usar la Dinámica Molecular. La dinámica molecular es un tipo de simulación molecular computacional que permite analizar el comportamiento o evolución de un sistema (físico, químico o biológico) a través del tiempo, calculando las fuerzas entre los átomos que lo conforman resolviendo las ecuaciones del movimiento de Newton. Operacionalmente, es un método para generar las trayectorias de un sistema compuesto de N partículas por integración numérica directa usando un potencial de interacción interatómico entre las partículas del sistema y usando condiciones iniciales y de frontera adecuadas (6).

Para este trabajo se usará la Dinámica Molecular para estudiar al sistema adrenalina-surfactante depositados sobre una superficie de grafito para representar al experimento de laboratorio.

En particular, hasta donde se tiene conocimiento este es uno de los primeros trabajos en donde se quiere hacer un estudio desde el punto de vista para estudiar la interacción adrenalina-SDS.

Además este trabajo es uno de los primeros en analizar la interacción de estos sistemas que incluyen a la adrenalina y al SDS desde un punto de vista computacional, ya que aún no hay trabajos que usen la Dinámica Molecular para el estudio de estos sistemas, ya como se ha escrito solo hay trabajos experimentales de las técnicas electroquímicas.

La motivación de este trabajo es conocer la forma en que las moléculas de adrenalina se organizan en la micela que forma el SDS y obtener información de cómo las moléculas se estabilizan dentro del sistema.

Para la realización de las simulaciones fue necesario construir el campo de fuerzas del sistema y para ello se utilizaron tanto parámetros ya reportados en la literatura para el caso del surfactante, como la construcción de otros, para el caso de la adrenalina. Así entonces algunas propiedades físicas fueron medidas para probar el campo.

Primeramente, se llevaron a cabo estudios para conocer las interacciones del SDS con la molécula de agua, y ver cómo se lleva a cabo la adsorción del neurotransmisor (adrenalina) sobre la micela de SDS. Se estudiaron cuatro concentraciones de adrenalina a una concentración constante de SDS y agua y se observó que todos los sistemas presentan un comportamiento similar, esto es, todas las moléculas de adrenalina fueron adsorbidas y siempre se formó una micela hemcilíndrica sobre la superficie de grafito.

A partir de las micelas formadas se estudió, por medio de los perfiles de densidad, como las moléculas de adrenalina se organizan sobre los agregados moleculares. También, se realizaron estudios de la distribución radial para determinar por donde ocurre la adsorción de la adrenalina en la micela (si por su grupo amino o el grupo OH). Por último se analizó el efecto de la concentración de la adrenalina sobre la micela de SDS y se determinó las dimensiones de las estructuras tales como su diámetro y altura.

En el siguiente capítulo se estudiarán los conceptos generales que permiten abordar el estudio del sistema que se ha planteado.

OBJETIVOS

Objetivo General: Desarrollar un modelo computacional que permita analizar desde un punto de vista molecular la adsorción de neurotransmisores (adrenalina) sobre una superficie de grafito con la ayuda de un surfactante (SDS).

Determinar la forma en la que se agrupan los neurotransmisores una vez que han sido adsorbidos por el SDS y averiguar qué estructura tiene el agregado formado por estas dos moléculas.

Objetivos particulares

- Analizar sistemas agua-surfactante-grafito a diferentes condiciones termodinámicas (concentración)
- Desarrollar el campo de fuerzas de la molécula de la adrenalina y llevar a cabo su validación. Este campo de fuerzas debe mostrar una tendencia del comportamiento que tiene la adrenalina con el agua y con el surfactante.
- Simular la adsorción de adrenalina para conocer la manera en que se organiza la molécula sobre la micela del SDS y poder averiguar si se forma un complejo entre estas dos moléculas o si solo están interactuando por algunas otra fuerza.

HIPÓTESIS

Se ha determinado a través de técnicas experimentales y simulaciones computacionales que el surfactante SDS forma una hemimicela sobre una superficie de grafito se espera que sobre esta estructura se lleve a cabo la adsorción de la adrenalina. No se sabe que configuración presentan las moléculas de la adrenalina sobre la micela del SDS, pero se tiene la expectativa que las moléculas de adrenalina estén orientadas hacia su lado no polar hacia las micelas del SDS.

CAPÍTULO 1. CONCEPTOS GENERALES

1.1 NEUROTRANSMISORES

Se define a un neurotransmisor como una sustancia producida por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula, de manera breve o durable, por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos (8).

Existen diversas clases de neurotransmisores y no todas las neuronas receptoras son capaces de recibir el mensaje químico que porta un neurotransmisor particular. Del mismo modo que una pieza de un rompecabezas, sólo puede encajar en un sitio específico, cada uno de los neurotransmisores posee una configuración distintiva que le permite ajustarse a un tipo específico de sitio receptor en la neurona receptora. Sólo cuando un neurotransmisor se ajusta con precisión a un sitio receptor, es posible lograr la comunicación química.

El neurotransmisor es capaz de estimular o inhibir rápida o lentamente algunos mecanismos, este puede liberarse hacia la sangre (en lugar de hacia otra neurona, glándula o músculo) para actuar sobre varias células y a distancia del sitio de liberación (como una hormona), puede permitir, facilitar o antagonizar los efectos de otros neurotransmisores. También puede activar otras sustancias del interior de la célula para producir efectos biológicos (p. ejem., activar enzimas como las fosforilasas o las cinasas). Además, una misma neurona puede tener efectos diferentes sobre las estructuras postsinápticas, dependiendo del tipo de receptor postsináptico presente (p. ejem., excitar en un sitio, inhibir en otro e inducir la secreción de una neurona en un tercero).

Los neurotransmisores representan un nexo de especial importancia entre el sistema nervioso y el comportamiento además de que son importantes para la conservación de funciones vitales del cerebro y del cuerpo. Una disminución o un exceso de los niveles de algún neurotransmisor pueden producir trastornos graves del comportamiento (8).

Aunque se han usado términos (como el de neuromodulador, neurorregulador, neurohormona o neuromediador) para ayudar a definir acciones y contextos específicos de comunicación intercelular, para este caso se usará el nombre únicamente de neurotransmisor, pues hablamos simplemente de intercambio de información, de transmisión de señales, de uniones funcionales entre células.

Los neurotransmisores se pueden clasificar en (9):

- Colinérgicos: acetilcolina
- Adrenérgicos: que se dividen a su vez en catecolaminas, por ejemplo adrenalina o epinefrina, noradrenalina o norepinefrina y dopamina; e indolaminas serotonina, melatonina e histamina.
- Aminoacidérgicos: GABA, taurina, ergotioneina, glicina, beta alanina.
- Peptidérgicos: endorfina, encefalina, vasopresina, oxitocina, orexina, neuropéptido Y, sustancia P, dinorfina.
- Radicales libres: óxido nítrico (NO₂), monóxido de carbono (CO), adenosin trifosfato (ATP) y ácido araquidónico.

1.2 ADRENALINA

La adrenalina fue descubierta en 1895 por Oliver y Schäfer en extractos de glándula suprarrenal. Los cuales tienen la propiedad de aumentar la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Posteriormente Stolz y Dakin identificaron su estructura química (Figura 1.1) y finalmente fue sintetizada. La adrenalina se forma a partir del aminoácido tirosina principalmente en la médula de la glándula suprarrenal y en algunas neuronas, las llamadas neuronas simpáticas. Funciona, por lo tanto, como hormona y como neurotransmisor. La noradrenalina o norepinefrina es un precursor en la biosíntesis de la adrenalina. En realidad ambos compuestos se encuentran tanto en las neuronas como en las glándulas suprarrenales, sin embargo, en general se acepta que la adrenalina es la hormona y la noradrenalina el neurotransmisor (10).

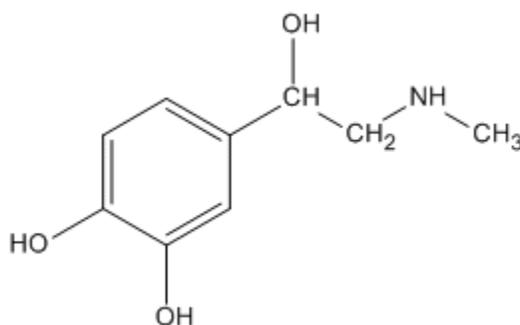


Figura 1.1: Molécula de adrenalina.

La adrenalina ejerce importantes funciones en todo el cuerpo y puede asegurarse que no hay una función de grande o mediana importancia para el organismo en la que no participe. Por lo tanto, no es de sorprender que una enorme proporción de las células de nuestro cuerpo tengan receptores adrenérgicos.

Algunas de las principales funciones de los agentes adrenérgico es la participación en un gran número de las llamadas funciones superiores, además de que regulan la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la secreción por glándulas (tanto de secreción interna como externa), regular los metabolismos específicos de órganos como el hígado, el tejido adiposo y el músculo.

De lo anteriormente mencionado, existe una gran cantidad de enfermedades en las que de una forma u otra están implícitas las funciones de los agonistas adrenérgicos naturales, la adrenalina y la noradrenalina como lo son algunos trastornos mentales, como son los estados maníacos y los depresivos. En la hipertensión arterial tienen una función importante y de hecho algunos de los fármacos que se usan para su tratamiento son agentes con propiedades adrenérgicas. Se ha propuesto que los receptores adrenérgicos son un factor clave en el asma y por lo cual se han usado agonistas adrenérgicos para el tratamiento de los cuadros asmáticos. Incluso muchos de los descongestionantes nasales contienen agentes adrenérgicos (11).

1.2.1 Acciones farmacológicas

Hay dos tipos de receptores adrenérgicos denominados alfa y beta, cada uno subdivididos en dos clases, alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2. Los receptores alfa 1 producen contracción de las vísceras abdominales y de los músculos lisos de los vasos sanguíneos. Los beta 1 producen aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción del miocardio como también mayor secreción de algunas hormonas. Los receptores alfa 2 relajan la musculatura lisa de los vasos sanguíneos e inhiben la secreción pancreática de insulina. Los neurotransmisores adrenérgicos sobre receptores beta 2 producen contracción de las vísceras abdominales y del músculo liso de los vasos sanguíneos.

Cuando la adrenalina y la noradrenalina actúan sobre los receptores adrenérgicos ocasionan efectos simpáticos miméticos, que preparan al organismo para la lucha o la huida. Es así como se produce aumento en la frecuencia cardíaca y respiratoria, dilatación de las pupilas y mayor riego sanguíneo hacia órganos esenciales (12).

Tras la administración de adrenalina se produce un aumento de la presión arterial, sobre todo de la sistólica. Ahondado en los mecanismos que intervienen en esta elevación se comprueba que la adrenalina (12) :

- Aumenta la fuerza contráctil del corazón
- Incrementa el automatismo del corazón
- Aumenta la velocidad de conducción
- Aumenta el consumo de oxígeno por el miocardio.
- Produce vasoconstricción en determinadas zonas orgánicas, como la piel, las mucosas y el riñón.

Otros efectos farmacológicos de la adrenalina son (12):

- Vasodilatación del músculo esquelético y la circulación coronaria
- Relajación del músculo uterino al final del embarazo, por acción de los receptores beta. De hecho los estimulantes más selectivos de receptores beta 2 que se utilizan para retrasar el parto.
- Relajación del músculo liso bronquial. Este efecto es aún mayor cuando existe broncoconstricción previa. Así, en determinadas circunstancias, como crisis asmática grave o reacciones histaminicas, la adrenalina puede tener una indicación de primer orden.
- Efectos anticuráricos por facilitar la liberación de acetilcolina en la placa motora.
- Estimulación de la glucogenólisis hepática y muscular por actividad de la fosforilasa, con hiperglucemia e hiperlactacidemia.
- Aumento del consumo de oxígeno

1.2.2 Identificación experimental de la adrenalina

La determinación de catecolaminas se ha llevado a cabo con la ayuda de varias técnicas, sin embargo, los métodos electroquímicos han demostrado ser selectivos, sensibles, fiables, y rentables (4). Además, está el hecho particular de la modificación de la superficie de los electrodos que han permitido aislar las señales de los agentes que interfieren comúnmente en las muestras biológicas, como el ácido ascórbico y ácido úrico, o bien se les conduce a cerca de supresión o ejerciendo separación voltamperométrico significativa desde la señal del neurotransmisor. Sin embargo, el uso de electrodos y agentes modificadores diferentes pueden elevar los costos de investigación. Respecto a este problema, recientemente se han hecho propuestas que contemplan el uso de tensoactivos como agentes que modifican la superficie del electrodo debido a que son moléculas lineales que llevan tanto una cola no polar y con una cabeza polar, generalmente cargada, dando así a la molécula la capacidad para adsorberse sobre la superficie del electrodo (4).

Además, el proceso de formación de las micelas tiene un efecto muy interesante en la respuesta electroquímica de algunos compuestos debido a la adsorción y la solubilidad de los que son electroquímicamente activos en los agregados micelares. Pueden inducir cambios en los potenciales redox y en los coeficientes de transferencia de carga y difusión de las especies bajo la determinación analítica. Los tensoactivos también pueden ser utilizados como agentes de enmascaramiento para promover la selectividad y la sensibilidad hacia los métodos electroanalíticos (3).

1.3 MOLÉCULAS ANFIFÍLICAS

Las moléculas orgánicas se clasifican generalmente en dos grupos bien definidos: moléculas hidrofílicas, las cuales se disuelven perfectamente en agua y moléculas lipofílicas o hidrofóbicas que son prácticamente insolubles en agua.

Existen sin embargo, una amplia familia intermedia de moléculas con ambas propiedades, denominadas moléculas anfifílicas o anfipáticas.

La estructura de estas moléculas consta de un cuerpo hidrocarbonado o silano y, por consiguiente, hidrofóbico unido a uno o varios grupos polares, que pueden disociarse en iones o no, confiriéndole las propiedades hidrofílicas. Muchas sustancias de origen biológico, como proteínas, fosfolípidos, sales biliares, y sustancias artificiales como detergentes sintéticos tienen este tipo de estructura (13).

La estructura común de las moléculas anfifílicas, comprende una cadena hidrocarbonada lineal, generalmente saturada, aunque algunas pueden estar halogenadas, insaturadas u oxigenadas, con un grupo iónico o altamente polar en un extremo. Dependiendo de la naturaleza del grupo hidrofílico el surfactante puede clasificarse como (13):

1. Aniónico: La molécula lleva una carga negativa, por ejemplo, $C_{12}H_{25}-C_6H_4-SO_3Na$ (alquilbencen sulfonato).
2. Catiónico: El grupo hidrofílico presenta una carga positiva, por ejemplo, $R-NH_3^+Cl^-$ (sal de una amina de cadena larga), $R-(CH_3)_3Cl^-$ (clorhidrato de amonio cuaternario).
3. Zwitteriónico: Cargas positivas y negativas pueden estar presentes en la parte activa, por ejemplo, $RNH_2CH_2COO^-$ (aminoácidos de cadena larga), $R-(CH_3)_2CH_2CH_2SO_3^-$ (sulfobetaina). Dependiendo de la composición y condiciones del medio (pH) los surfactantes zwitteriónicos pueden tener propiedades aniónicas o catiónicas.
4. No iónico: La molécula no presenta carga iónica, por ejemplo, $R-COOCH_2CHOHCH_2OH$ (monoglicérido de cadena larga).

Por otra parte, la naturaleza del grupo hidrofóbico del surfactante, puede afectar tanto su actividad tensoactiva como sus procesos de adsorción. A continuación se mencionan como afectan ciertas estructuras (13).

- a) Longitud del grupo hidrofóbico. Un incremento en la longitud del grupo hidrofóbico puede causar:
 1. Disminución de la solubilidad del surfactante en agua e incrementa su solubilidad en solventes orgánicos.
 2. Causan un fuerte empaquetamiento de las moléculas de surfactante en la interfase.
 3. Aumentan la tendencia del surfactante a adsorberse en la interfase o a formar micelas.
 4. Aumentan el punto de fusión del surfactante y de la película adsorbida.
- b) Ramificaciones e insaturaciones. La introducción de ramificaciones o insaturaciones dentro del grupo hidrofóbico causa (13):
 1. Aumento en la solubilidad del surfactante en agua o en solventes orgánicos.

2. Disminución del punto de fusión del surfactante y de la película adsorbida.
3. Empaquetamiento difuso de las moléculas de surfactante en la interfase e inhibición de la formación de cristales-líquidos en la solución.
4. Puede causar oxidación y formación de color en compuestos insaturados.
5. Disminución de la biodegradabilidad en compuesto de cadena ramificada.

c) Núcleos aromáticos. La presencia de un grupo aromático en el grupo hidrofóbico puede causar (13):

1. Aumento en la adsorción del surfactante sobre superficies polares.
2. Disminución en su biodegradabilidad.
3. Empaquetamiento difuso de las moléculas de surfactante en la interfase.

La clasificación se fundamenta en el poder de disociación del surfactante en presencia de un electrólito y de sus propiedades fisicoquímicas, pueden ser (14):

Iónicos: según la carga que posea la parte que presenta la actividad de superficie:

- Aniónicos
- Catiónicos
- Anfóteros

No-iónicos.

Los surfactantes iónicos, tienen una fuerte afinidad por el agua, motivada por su atracción electrostática hacia los dipolos del agua puede arrastrar consigo a las soluciones de cadenas de hidrocarburos, por ejemplo el ácido palmítico, prácticamente no ionizable es insoluble, mientras que el palmitato sódico es soluble completamente ionizado.

Dentro de los que se ionizan en agua, se encuentran:

Tensoactivos aniónicos: En solución se ionizan, pero considerando el comportamiento de sus grupos en solución, el grupo hidrófobo queda cargado negativamente. Están constituidos por una cadena alquílica lineal o ramificada que va de 10 a 14 átomos de carbono, y en su extremo polar de la molécula se encuentra un anión. Representantes de este grupo son derivados del ión sulfato o de sulfonatos como es el dodecil sulfato de sodio o dodecil bencen sulfonato de sodio.

Tensoactivos catiónicos: Son aquellos que en solución forman iones, cargado positivamente el grupo hidrófobo de la molécula. Como representante de este grupo se encuentra el Bromuro de Cetil Amonio. En general, son compuestos cuaternarios de amonio o una amina grasa en medio ácido.

Tensoactivos anfóteros ó anfotéricos: Como su nombre lo indica, actúan dependiendo del medio en que se encuentren, en medio básico son aniónicos y en medio ácido son catiónicos.

Los surfactantes o tensoactivos no-iónicos son aquellos que sin ionizarse, se solubilizan mediante un efecto combinado de un cierto número de grupos solubilizantes débiles (hidrófilos) tales como enlace tipo éter o grupos hidroxilos en su molécula. Como representantes están los alcoholes grasos o fenoles a los que se les agregan una o varias moléculas de óxido de etileno; ejemplo de ellos son el nonil fenol etoxilado o el nonanol etoxilado.

Las propiedades generales y comportamiento de los agentes tensoactivos se deben al carácter dual de sus moléculas (grupo hidrófilo y lipófilo). Es así como el antagonismo entre estas dos secciones de su molécula y el

equilibrio entre ellas es la que da al compuesto sus propiedades activas de superficie. El grupo hidrófilo ejerce un efecto estabilizante y tiende a llevar a la molécula a disolución completa. El grupo hidrófobo, en cambio, debido a su insolubilidad tiende a contrarrestar la tendencia del otro. Sí se logra el equilibrio adecuado entre los dos grupos se ve que la sustancia no se disuelve por completo, ni queda sin disolver del todo, concentrándose en la interfase con sus moléculas orientadas de tal forma que los grupos hidrófilos se orientan hacia la fase acuosa, mientras que los hidrófobos hacia la no acuosa o a la fase vapor.

1.4 SURFACTANTES O TENSOACTIVOS

La palabra surfactante surge de la castellanización de la palabra compuesta surfactante en inglés de *surface active agents*, lo cual implica una actividad superficial de estas sustancias.

Se ha definido a un surfactante como una sustancia que abate la tensión superficial y que, además, forma agregados coloidales, ya sean cristales líquidos o micelas en presencia de cantidades variables de agua (15); de aquí que se conozcan también como agentes tensoactivos.

Cuando un surfactante se encuentra en un sistema a bajas concentraciones tiene la propiedad de adsorberse sobre la superficie o interfase del sistema. El término interfase indica una intersección (frontera) entre cualquiera de dos fases inmiscibles; el término superficial denota una interfase donde una fase es un fluido.

En una solución acuosa, las moléculas que se encuentran en la superficie tienen una energía potencial más grande que aquéllas que se encuentran en el interior de la solución. Esas moléculas interactúan más fuertemente con las que se encuentran en el interior de la solución que con las moléculas de gas arriba de ellas. Por lo tanto, se requiere de un trabajo para traer las moléculas desde el interior de la solución a la superficie.

Cuando un surfactante se disuelve, el trabajo requerido para traer una molécula de surfactante a la superficie es menor, que el necesario para traer una molécula de solvente. Por lo tanto el surfactante se concentra en la superficie disminuyendo la tensión interracial de la solución.

Por otra parte, gracias al grupo hidrofílico de los surfactantes, éstos no son completamente repelidos del solvente para formar una fase separada (13).

1.4.1 Adsorción de surfactantes

Hay un número de mecanismos reportados por los cuales los surfactantes se adsorben en una interfase sólido-líquido. Estos mecanismos consideran, en general, iones simples involucrados en el proceso de adsorción (16), (17).

A continuación se enumeran algunos de ellos (18), (19), (20), (21).

1. Intercambio iónico: Involucra el remplazo de iones adsorbidos sobre la interfase por iones de surfactante cargados similarmente (18), (19), (20).
2. Formación de pares iónicos En este mecanismo la adsorción de los iones de surfactante se lleva a cabo sobre sitios cargados opuestamente, no ocupados por contra iones.
3. Interacciones ácido base: Se lleva a cabo por la formación de puentes de hidrógeno entre el sustrato y adsórbalo (16), (17) o por la interacción ácido de Lewis con una base de Lewis.
4. Adsorción por polarización de electrones π .: Ocurre cuando el adsorbente contiene un núcleo aromático rico en electrones y el adsorbente tiene sitios fuertemente positivos.
5. Adsorción por fuerzas de dispersión: Ocurre vía fuerzas de dispersión de Van der Waals, actuando entre moléculas de adsorbente y adsórbalo. La adsorción por este mecanismo generalmente aumenta

con el incremento del peso molecular del adsorbido. Este mecanismo es importante no sólo como mecanismo independiente, sino como un mecanismo suplementario.

6. Uniones hidrofóbicas Se lleva a cabo cuando la combinación de la atracción mutua entre grupos hidrofóbicos de un surfactante y su tendencia para escapar de un medio ambiente acuoso llega a ser suficientemente grande para permitirle adsorberse sobre el adsorbente sólido por agregación de sus cadenas. La adsorción de moléculas de surfactante en fase líquida sobre moléculas de surfactante ya adsorbidas también puede ocurrir por este mecanismo (16), (17) .

1.4.2 Formación de Micelas en surfactantes.

Es importante mencionar otra propiedad de los surfactantes que es fundamental. Esta propiedad es la formación de micelas. La modelización es un fenómeno importante, no sólo porque un número de fenómenos interraciales, como deferencia y solubilidad, dependen de la existencia de micelas en solución, sino porque éste afecta otros fenómenos interraciales como la disminución en la tensión interracial y superficial.

El proceso de agregación depende, tanto de la especie de surfactante, como de las condiciones del sistema en el cual está disuelto. Se ha observado que un cambio abrupto en las propiedades fisicoquímicas de las soluciones acuosas de surfactantes, en ciertas concentraciones, se debe a la formación de agregados coloidales. El intervalo de concentración en el cual ocurren dichos cambios se conoce como Concentración Micelar Crítica (CMC) (22), y los agregados moleculares que se forman arriba de la CMC se conocen como micelas.

La diferencia entre micelas y otros agregados coloidales es que las micelas se encuentran en equilibrio dinámico con las unidades monoméricas en solución.

La forma de la micela producida en medio acuoso es importante para la determinación de diferentes propiedades del surfactante en solución, tales como su viscosidad, su capacidad disolución, y su punto de vaporización.

Los principales tipos de micelas son (13):

- Micela con estructura esférica (número de agregación < 100 unidades monoméricas).
- Estructura cilíndrica alargada, son micelas en forma de varilla con terminación hemisférica. Se han estimado para estas estructuras longitudes de 14 a 82 nm.
- Micelas laminares. La superficie disponible por el grupo polar, para estas estructuras es del orden de 0.40 nm^2 .
- Vesículas, estructuras más o menos esféricas, que consisten de micelas laminares arregladas en una o más esferas concéntricas.

El mecanismo de formación de las micelas puede explicarse de la siguiente forma (23):

La expulsión del grupo hidrofóbico del surfactante del medio polar es una fuerza importante para la micelización. Las moléculas de surfactante se agregan con el grupo hidrocarbonado dirigido hacia el centro de una esfera y su cabeza polar hacia el agua. Para los surfactantes esta forma de organización compete con la absorción en monocapa.

En micelas iónicas, el grupo hidrocarbonado está rodeado por una doble capa de iones de la solución electrolítica concentrada. Ésta consiste del grupo iónica del surfactante y contraiones del electrolito, en una región llamada

capa de Stern o capa compacta. El agua está también presente en esta región como moléculas libres y agua de hidratación.

Más allá de la capa de Stern existen en solución contraiones remanentes. Estos iones experimentan dos clases de fuerzas: una atracción electrostática que los atrae hacia la micela y un impulso térmico, por el cual tienden a dispersarse. El equilibrio resultante de estas fuerzas opuestas es una atmósfera difusa de iones.

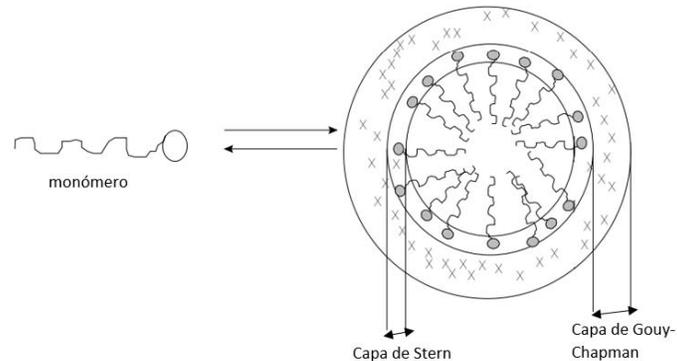


Figura 1.2: Esquema de una micela donde se muestran las capas de Stern y Gouy-Chapman (24).

1.4.3 Aplicaciones de los Surfactantes.

El uso de los surfactantes es muy amplio ya que se emplean en la industria alimenticia, farmacéutica, cosmética, teñido, metalúrgica, lubricación, en la producción de plásticos y resinas, extracción del petróleo, pinturas asfálticas y en muchos otros casos (25).

La aplicación de los surfactantes en las diferentes industrias es muy variada, ya que pueden emplearse como emulsificantes o desemulsificantes, formadores de espuma o inhibidores de espuma, agentes dispersantes para partículas sólidas, agentes humedecedores o detergentes, entre otras. Por ejemplo, en el caso de la industria alimenticia, pueden ser utilizados como dispersantes para promover la plastificación de los alimentos; en la elaboración de chocolate es posible reducir la viscosidad por la adición de un surfactante (25).

En la producción de insecticidas y herbicidas, los componentes activos de estos deben ser diluidos para su aplicación. Los surfactantes en este caso son usados como aditivos para dispersar satisfactoriamente estos componentes, de tal modo que al aplicarse se efectúe su penetración en la planta, en este caso los surfactantes deben ser biodegradables y de baja fitotoxicidad.

En el siguiente capítulo se hablara un poco más sobre métodos de simulación y los algoritmos que son utilizados así como una descripción de los parámetros que son utilizados.

CAPÍTULO 2. SIMULACIÓN COMPUTACIONAL

2.1 TRABAJO DE SIMULACIÓN.

La simulación computacional es un método complementario y muchas veces alternativo dentro de las formas convencionales de hacer ciencia, la experimental y la teórica. El objetivo de la simulación computacional es ayudar a resolver los modelos teóricos que pueden ser muy complejos, mediante la resolución numérica de las ecuaciones involucradas, haciendo uso intensivo (y extensivo) de las computadoras.

Actualmente, gracias al desarrollo de la tecnología de las computadoras, la simulación computacional se ha convertido en una herramienta de cálculo esencial, tanto para experimentalistas como para teóricos. Mediante un buen modelo computacional no solo se pueden reproducir experimentos de laboratorio sino que además, gracias a que se pueden variar libremente los parámetros usados, permite probar modelos teóricos existentes en intervalos de parámetros imposibles de alcanzar experimentalmente, resolviendo así conflictos entre explicación teórica y observación. Un papel fundamental también lo juega hoy día la visualización de los resultados obtenidos. No solo obtenemos datos numéricos que pueden ser contrastados con los experimentos, sino también obtenemos una imagen gráfica del proceso en cuestión.

Los dos métodos clásicos de simulación computacional más usados actualmente son el de la Dinámica Molecular (26), que es de carácter determinista, y el de Montecarlo, que es de carácter probabilístico. Ambos pueden considerarse como métodos para generar configuraciones diferentes de un sistema de partículas, es decir puntos en el espacio de fases compatibles con las condiciones externas.

Los métodos de Dinámica Molecular y Montecarlo han sido empleados con éxito para simular gases, líquidos y sólidos. Los sistemas estudiados van desde cientos a miles y últimamente incluso a decenas de millones de átomos por ejemplo proteínas y los aspectos estudiados incluyen propiedades estructurales, termodinámicas, mecánicas y cinéticas. Cabe señalar que estas técnicas de simulación tienen aplicaciones mucho más amplias para el estudio de cambios de fase, solubilidad de moléculas, viscosidad de líquidos, pero quizás el mayor interés que está surgiendo es su aplicación a la biología (26).

2.2 DINÁMICA MOLECULAR

La Dinámica Molecular se basa fundamentalmente en resolver las ecuaciones de movimiento de las partículas que constituyen un sistema. Si se tiene un sistema con N partículas interactuando unas con otras a través de un potencial, las trayectorias de estas partículas se determinan resolviendo las ecuaciones clásicas de movimiento. Estas ecuaciones pueden ser escritas en términos de las ecuaciones de Newton,

$$m_i \vec{\ddot{r}}_i = f_i(r) \quad (2.1)$$

Donde m_i es la masa del átomo i y $f_i(r)$ es la fuerza total ejercida sobre la partícula i . Formalmente este es un sistema de $3N$ ecuaciones diferenciales de segundo orden acopladas (para un sistema de N partículas) las cuales gobiernan las trayectorias de las partículas. Por la complejidad de las ecuaciones no es posible resolver este sistema analíticamente, por lo que se han desarrollado distintos métodos numéricos como el de las diferencias finitas; por ejemplo el algoritmo de Verlet y la modificación del algoritmo de Verlet conocida como algoritmo de salto de rana.

2.1.1 Algoritmo de Verlet

Este algoritmo comienza con la consideración de que las interacciones entre las partículas están descritas por un potencial continuo. Así entonces las soluciones a las ecuaciones de movimiento se pueden expresar con desarrollos de Taylor alrededor de la posición $r_i(t)$ (27)

$$r_i(t + \delta t) = r_i(t) + v_i(t)\delta t + \frac{a_i(t)\delta^2 t}{2} + \dots \quad (2.2)$$

$$r_i(t - \delta t) = r_i(t) - v_i(t)\delta t + \frac{a_i(t)\delta^2 t}{2} + \dots \quad (2.3)$$

donde δt , conocido como "time step", es el tiempo de integración y es un intervalo de tiempo menor que el tiempo que le toma a una partícula recorrer una distancia igual a su propio diámetro y a_i es la aceleración de la partícula que se calcula utilizando la masa (m_i) de la partícula y las fuerza (el gradiente del potencial). Sumando las dos ecuaciones anteriores y reorganizando términos se obtiene una expresión para la posición al tiempo $t + \delta t$ (expandiendo hasta el término cuadrático).

$$r_i(t + \delta t) = 2r_i(t) - r_i(t - \delta t) + a_i(t)\delta t^2 \quad (2.4)$$

Una vez obtenida esta posición el algoritmo calcula nuevamente el potencial y se obtiene una nueva fuerza y una nueva aceleración, para ser usadas nuevamente en la ecuación 2.4.

Para calcular la velocidad a partir de las ecuaciones anteriores, se restan las expresiones (2.2) y (2.3).

$$v_i(t) = \frac{r_i(t + \delta t) - r_i(t - \delta t)}{2\delta t} \quad (2.5)$$

En este caso la velocidad v_i , se usa para calcular la energía cinética de los sistemas y por lo tanto, la energía total.

Estas ecuaciones se resuelven para cada una de las partículas del sistema, de modo que un paso de la Dinámica Molecular consiste en mover una partícula de un tiempo t a un tiempo $t + \delta t$ y un ciclo consiste en mover todas las posiciones de todas las partículas. El proceso se repite tantos pasos como sean necesarios hasta que el sistema alcance el equilibrio.

Este método es uno de los más usados para resolver este tipo de ecuaciones. Existen sin embargo, otros métodos de solución como el de predicción y corrección o modificaciones del algoritmo de Verlet, como el del salto de rana (leap frog) (27).

2.1.2 Algoritmo de salto de rana

Este algoritmo queda descrito a través de la siguiente ecuación. Se comienza por reescribir la ecuación (2.4) [22].

$$r_i(t + \delta t) = r_i(t) + \delta t \left(v_i(t) + \frac{a_i(t)\delta t}{2} \right) + \dots \quad (2.6)$$

donde se observa que el término que multiplica a δt es $\left(v_i(t) + \frac{a_i(t)\delta t}{2} \right)$.

Despreciando los términos de orden cuadrático de la expansión de Taylor se llega a la ecuación (2.7) y ecuación (2.8)

$$r_i(t + \delta t) = r_i + v_i \left(t + \frac{\delta t}{2} \right) \delta t \quad (2.7)$$

$$v_i \left(t + \frac{\delta t}{2} \right) = v_i \left(t - \frac{\delta t}{2} \right) + a(t)\delta t \quad (2.8)$$

Las cantidades de entrada son la posición $r(t)$ y las aceleraciones $a(t)$ junto con las velocidades correspondientes a un medio paso.

La ecuación de la velocidad (2.8) es implementada primero y de este modo se obtiene el valor para el siguiente medio paso $v(t - \delta(t)/2)$.

Durante este paso las velocidades pueden ser calculadas por la ecuación 2.9

$$v_i(t) = \frac{1}{2} \left(v_i \left(t + \frac{\delta(t)}{2} \right) + v_i \left(t - \frac{\delta(t)}{2} \right) \right) \quad (2.9)$$

Lo cual es necesario para la energía al tiempo t , además de cualquier otra cantidad que requiera posiciones y velocidades en el mismo instante.

La nueva velocidad se utiliza en la ecuación 2.7 que proporciona las nuevas posiciones y se repite este proceso hasta alcanzar el equilibrio del sistema

2.1.3 Condiciones iniciales

El primer paso en las simulaciones de dinámica molecular es definir las posiciones de las partículas del sistema. Las configuraciones iniciales pueden comenzar de varias formas por ejemplo, pueden presentar una estructura regular ordenada casi cristalina o una configuración aleatoria en la cual se haya realizado una búsqueda de mínima energía del sistema (27), (28).

Una vez asignadas las posiciones de todas las partículas del sistema, también deben ser especificadas las velocidades iniciales de las partículas. Las velocidades iniciales pueden ser cero o calculadas a partir de una distribución de Boltzmann.

2.1.4 Condiciones de Frontera

Dado que el sistema se encuentra confinado en una caja de simulación, se debe considerar el comportamiento que deberán presentar las paredes de dicha caja. Una opción es considerarlas como rígidas, produciendo así colisiones con las partículas de la región de simulación. Esta opción es una buena elección si la intención es justo estudiar el comportamiento cercano a paredes reales. Sin embargo, en muchos de los problemas a estudiar no es lo que se quiere (27), (28).

Además se tiene que considerar que al hacer simulaciones por computadora el tiempo de cómputo se ve afectado tanto por el software como por el hardware, por lo que usualmente se usan sistemas del orden de miles de átomos, aun cuando se sabe que un sistema real macroscópico contiene un número de partículas del orden del número de Avogadro (10^{23}).

Una forma de obtener un sistema que se encuentre libre de paredes físicas, es utilizar condiciones de frontera periódicas (figura 2.1). Tomar condiciones a la frontera periódicas es equivalente a tomar un sistema infinito compuesto por copias idénticas de la región de simulación colocadas de forma adyacente en cada una de las direcciones en otra celda de simulación.

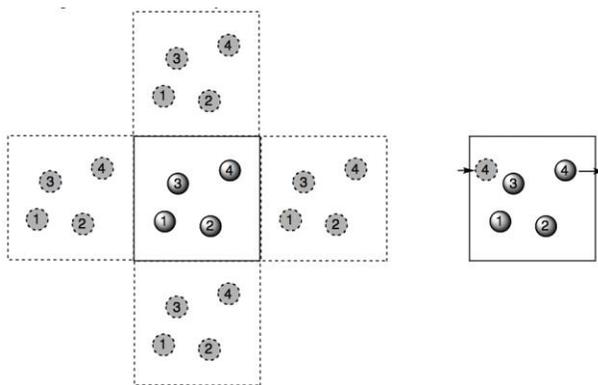


Figura 2.1: Condiciones periódicas de frontera, si una molécula sale de la celda de simulación, otra imagen de ella aparece en la celda.

Así, si una partícula de la región original se mueve, también lo harán las imágenes de ella que se encuentran en las "cajas copia". Esto provoca que al salir una molécula o átomo de la región de simulación por una cara de la de caja inmediatamente se reincorpore por la cara opuesta.

Otro aspecto en el que repercute el tomar condiciones periódicas de frontera, es en el número de interacciones entre partículas. Por ejemplo, si se toman dos partículas que interactúan por pares

mediante un potencial, ya no basta con tomar la interacción con la otra partícula dentro de la caja, ahora también se considera la interacción con las imágenes.

2.1.5 Truncamiento del potencial y radio de corte

Como se mencionó anteriormente, simular sistemas de muchas partículas tiene un alto costo en lo que se refiere a tiempos de cómputo. Por ello se han buscado alternativas que reduzcan los tiempos de simulación, una de las técnicas empleadas es el truncamiento del potencial.

En presencia de potenciales de corto alcance es posible disminuir el número de interacciones empleando una distancia de corte de potencial r_c de tal modo que a distancias mayores a esta, el potencial se considera nulo o despreciable. Por lo tanto, no se evalúan las interacciones entre pares de partículas separadas por distancias mayores que la del r_c , lo que define un potencial truncado.

Adicionalmente, el cálculo de la fuerza sobre la partícula i puede ser restringido a todas aquellas partículas j que se encuentran a una distancia menor o igual al radio de corte, r_c .

Esta restricción se fundamenta en que el potencial de interacción decae a cero al aumentar la distancia de separación entre un par de partículas como se muestra en la Figura 2.2 para el potencial Lennard-Jones. Al cortar el potencial en el radio de corte es necesario ajustar su valor a cero (28), (29).

$$\phi(r) = \begin{cases} 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right] & r \leq r_c \\ 0 & r > r_c \end{cases}$$

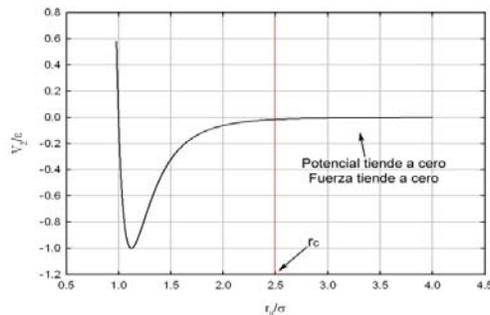


Figura 2.2: Potencial Lennard-Jones. Tanto el potencial como la fuerza entre dos partículas, tiende a cero sobre distancias mayores al radio de corte.

Es importante decir que al utilizar potenciales con un radio de corte, las propiedades termodinámicas pueden diferir de aquellas calculadas con el potencial completo. De hecho, se ha observado que el diagrama de fases de un fluido simple (Lennard-Jones), se ve modificado dependiendo del tamaño del corte que se usa para el potencial por lo que es necesario implementar las correcciones pertinentes a dichas propiedades (27).

La elección de un r_c de cierto modo fija un valor mínimo para el tamaño de la celda central, pues por consistencia con el criterio de la mínima imagen r_c debe ser menor o igual a la mitad de la arista de la caja de simulación ($L/2$).

Sin embargo, la utilización del r_c implica el cálculo de todas las distancias intraatómicas y su comparación con r_c para decidir si se toma en cuenta o no dicha interacción. Un método para reducir el número de distancias a comparar es la Lista de vecinos de Verlet. La lista de vecinos lo que hace es definir una esfera adicional de radio r_l mayor que la esfera de corte y almacenar una lista con las posiciones de las partículas contenidas en su interior.

Donde r_l tiene que ser lo suficientemente grande como para que un cierto número de pasos de integración no penetren dentro de la esfera de la lista de partículas que estaban inicialmente fuera de la misma. El r_l que suele emplearse en simulaciones de dinámica molecular es $r_l \sim r_c + 0.3\sigma$ (donde σ es el diámetro atómico). Esta lista ha de actualizarse periódicamente ya que después de cierto tiempo el movimiento de las partículas es suficiente para penetrar en la esfera.

2.1.6 Método de mínima imagen

Dado el problema de incluir las interacciones entre moléculas para un arreglo infinito de imágenes periódicas en un sistema con condiciones de frontera periódicas, se puede hacer una aproximación para los potenciales intermoleculares de corto alcance que se llama el método de mínima imagen. La aproximación consiste en que al momento de calcular las interacciones intermoleculares para cualquier molécula, se le considere como posicionada en el centro de una caja con dimensiones idénticas a las de la caja de simulación. Se considera ahora únicamente a las interacciones de la molécula en discusión con las moléculas que se encuentren dentro de dicha caja imaginaria, es decir, con las imágenes periódicas más cercanas de las otras $N - 1$ moléculas. Tal como se muestra en la siguiente figura.

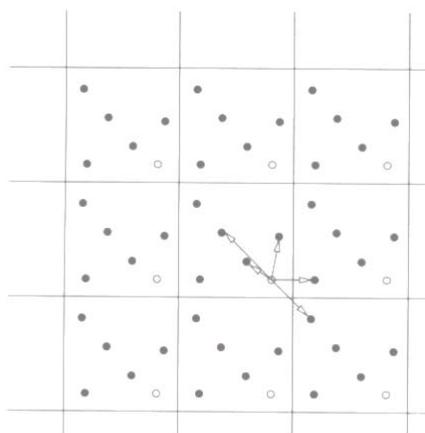


Figura 2.3: Para cada partícula dentro del sistema solo se toman en cuenta las interacciones con las copias de las partículas que se tiene alrededor.

2.2 POTENCIALES

Los potenciales de interacción moleculares, son un conjunto de ecuaciones que determinan el comportamiento del sistema a modelar, específicamente determinan la forma en que varía la energía de la molécula conforme las posiciones de los átomos que la componen.

La solución más común y simple es tratar a la molécula como un cuerpo rígido o semirrígido con longitudes y/o ángulos de enlace fijos, pero esta descripción es poco precisa y está limitada en su aplicación para moléculas pequeñas y compactas.

Para nuestro caso en particular, caracterizamos la energía del sistema mediante una serie de potenciales intramoleculares e intermoleculares. Los potenciales intramoleculares son los que están dentro de una misma molécula y permiten justo que la molécula sea "flexible", en el sentido de que ahora nuestras moléculas (los surfactantes específicamente) tienen ahora una cola con átomos que se pueden mover de distintas formas, como rotar o doblarse por ejemplo.

Los potenciales intermoleculares son los que ocurren entre diferentes moléculas y definen la forma en que interaccionan las moléculas entre sí. Ambos potenciales se especifican adelante. Si tomamos a r como la posición, θ como el ángulo entre átomos y a ϕ como el ángulo de torsión (diedro), entonces podemos escribir a la energía de la siguiente forma

$$\begin{aligned}
 U_{total} = & \sum_{enlace} \frac{k_r}{2} (r - r_0)^2 + \sum_{angulo} \frac{k_\theta}{2} (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{a.dihedro} \frac{k_r}{2} (1 + \cos(n\phi - \phi_0)) \quad (2.15) \\
 & \sum_{i < j} \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} + \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{R_{ij}}
 \end{aligned}$$

Los primeros términos que aparece en la ecuación 2.15 describen las energías asociadas a la unión (tomando en cuenta una vibración o variación en la longitud de dicha unión) y al doblamiento de enlaces covalentes respectivamente, el tercer término está relacionado con movimientos torsionales, mientras que el cuarto término está asociado con las interacciones intermoleculares, conjuntando potenciales tipo Lennard-Jones y Coulombianos.

2.2.1 Potenciales Intramoleculares

A continuación discutimos con un poco más de detalle a los potenciales utilizados en la expresión 2.15 y que se usan en el presente trabajo.

2.2.1.1 Potencial de enlace

Este potencial describe explícitamente los enlaces entre dos átomos en específico y se encuentran únicamente en función de la distancia de separación entre los átomos. Existe una gran variedad de potenciales de enlace (28) como por ejemplo: el potencial armónico que se usa en este trabajo y el cual se representa por la siguiente ecuación

$$U(r_{ij}) = \frac{k_r}{2} (r_{ij} - r_0)^2 \quad (2.16)$$

Donde r_{ij} es la distancia entre los átomos i y j , r_0 es su distancia de equilibrio y k_r es la constante de vibración (figura 2.4).

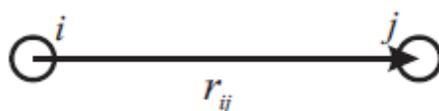


Figura 2.4: Representación del potencial de enlace (30).

2.2.1.2 Potencial de Ángulo

Este potencial describe el enlace flexible entre tres átomos específicos y se encuentran en función del ángulo que forman los enlaces entre los átomos. Los potenciales de ángulo están relacionados con la estructura de la molécula. Existe una gran variedad de potenciales de ángulo, por ejemplo el potencial armónico (28) que se usa en este trabajo y cuya ecuación es:

$$U(\theta_{ijk}) = \frac{k_\theta}{2} (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 \quad (2.17)$$

Donde ϑ es el ángulo desplazado a partir de la posición de equilibrio ϑ_0 , y k_ϑ es una constante de fuerza característica del sistema para los átomos i, j y k (figura 2.5).

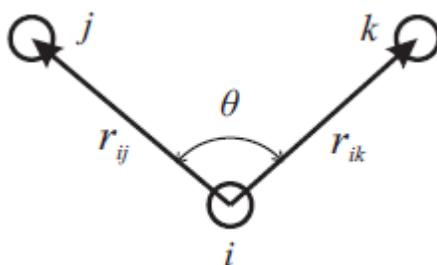


Figura 2.5: Representación del potencial de ángulo (30).

2.2.1.3 Potencial de ángulos diedros

Este potencial describe las interacciones derivadas de las fuerzas de torsión en las moléculas, por lo que también son conocidos como potenciales de torsión. Este requiere de cuatro posiciones atómicas en específico.

Los potenciales de torsión son incluidos con el propósito de conservar la geometría molecular en conformaciones predeterminadas. Existen una gran variedad de potenciales de torsión como por ejemplo el potencial coseno cuya ecuación es (28) :

$$U(\varphi_{jikn}) = A[1 + \cos(m\varphi_{jikn} - \delta)] \quad (2.18)$$

Donde ϕ_{ijkn} es el ángulo de torsión entre los átomos i, j, k y n (figura 2.6).

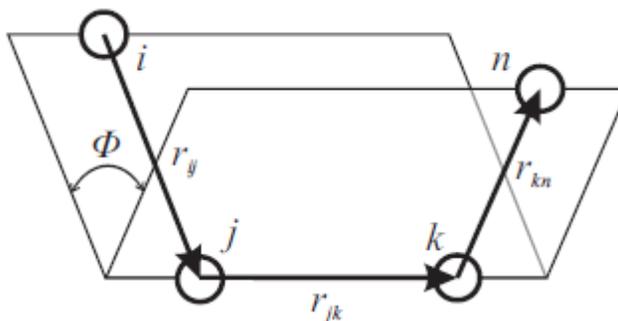


Figura 2.6: Representación del potencial de ángulo diedro (30).

2.2.2 Potenciales intermoleculares

De manera general, las fuerzas intermoleculares por pares dependen de la distancia y de la orientación relativa entre las moléculas. Los potenciales intermoleculares presentan varios tipos de contribución al potencial total del sistema y las contribuciones que empleamos para nuestro sistema son:

Potencial de corto alcance: El origen de estas interacciones es puramente cuántico. Cuando dos moléculas se juntan lo suficiente como para que sus nubes electrónicas se superpongan se observa que los electrones no ocupan el mismo estado cuántico, por lo cual se presenta un fenómeno de repulsión. Además, al reducirse el apantallamiento de los núcleos cargados positivamente estos se repelen entre sí. Las fuerzas de corto alcance presentan la característica de que son repulsivas a distancias cortas, atractivas a grandes distancias y cero cuando la distancia intermolecular es infinitamente grande (31). En la Fig. 2.7 Se aprecian los parámetros característicos de estos potenciales: la energía mínima (ϵ) también conocida como la profundidad del potencial, la separación a la cual la energía potencial es cero (σ).

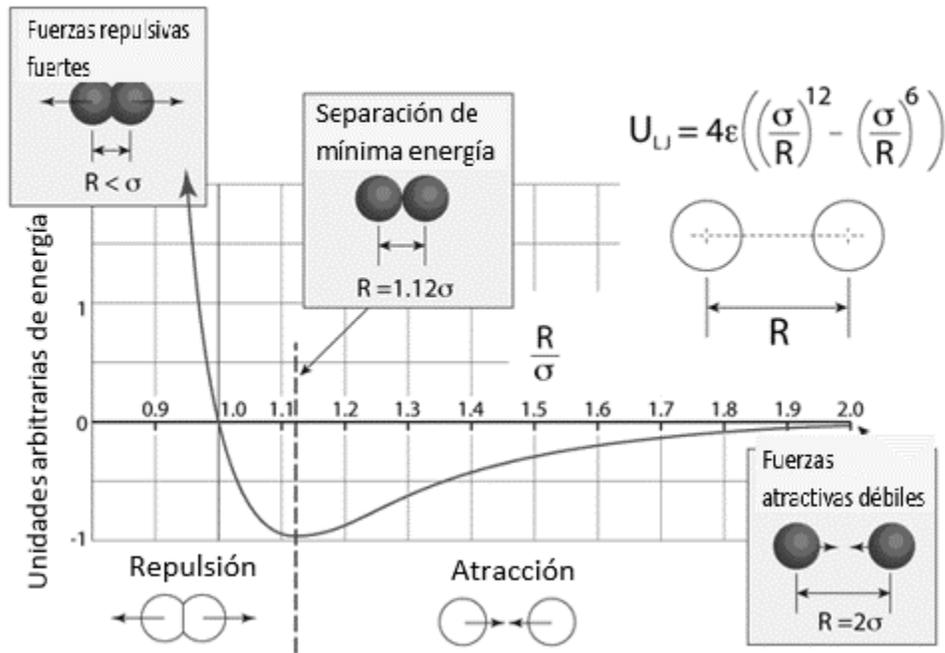


Figura 2.7: Forma del potencial de Lennard-Jones que describe la interacción entre dos átomos en función de su distancia r , donde se muestran las regiones atractivas y repulsivas

Los potenciales intermoleculares de largo alcance son por ejemplo el potencial electrostático e incluyen a las interacciones entre cargas (Fuerzas de Coulomb), dipolos permanentes, cuádruplos, octupolos, etc.

Establecer este tipo de interacciones es equivalente a definir las reglas del juego para cada molécula dentro del sistema, lo que permitirá (o evitará) observar en un momento dado el comportamiento microscópico que buscamos en un modelo.

2.2.2.1 Potencial de Lennard-Jones (LJ)

Es un tipo de potencial de corto alcance, se trata del potencial más empleado en las simulaciones computacionales ya que describe razonablemente bien las interacciones moleculares y las interacciones tipo van der Waals.

Donde el significado de σ y de ϵ se discutieron anteriormente (Fig. 2.7) y r_{ij} es la distancia entre sitios distintos de átomos distintos.

$$U(r_{ij}) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (2.19)$$

Tanto σ como ϵ son parámetros que dependen del par de átomos (partículas) en cuestión. Una forma de obtener estos dos parámetros para un par de átomos distintos, digamos el átomo a y el átomo b , es utilizando las reglas de mezclado de Lorentz-Berthelot. En donde se asume que los

parámetros son conocidos para los dos componentes por separado, es decir, ε y σ son conocidos tanto para el componente a (ε_{aa} y σ_{aa}) como para el componente b (ε_{bb} y σ_{bb}).

$$\sigma_{ab} = \frac{\sigma_a + \sigma_b}{2} \quad (2.20) \quad (31)$$

$$\varepsilon_{ab} = \sqrt{\varepsilon_a \varepsilon_b} \quad (2.21) \quad (31)$$

2.2.2.2 Potencial de Coulomb

Es un tipo de potencial de largo alcance, este potencial decae lentamente con la distancia alcanzando valores apreciables incluso en posiciones muy alejadas. Esto hace que el alcance de este potencial sea mayor que la mitad de la arista de las cajas comúnmente utilizadas en las simulaciones. La energía potencial electrostática o de Coulomb entre dos cargas moleculares está dada por:

$$U_c = \frac{1}{4\pi \varepsilon_0} \frac{q_{ia} q_{jb}}{R_{iajb}} \quad (2.22)$$

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

Debido a que el alcance de este potencial es mayor que la mitad de la de las cajas habituales de simulación no es posible realizar un truncamiento del potencial. Sin embargo, existe un método eficiente para calcular las interacciones electrostáticas en un sistema periódico infinito conocido como sumas de Ewald (27).

En este método, una partícula electrostática interactúa no solo con las partículas en la celda de simulación, sino también con sus imágenes en un sistema periódico infinito de celdas. De este modo, divide la interacción coulombica en un término de corto alcance y otro de largo alcance.

$$\frac{1}{r} = \frac{G(r)}{r} + \frac{1-G(r)}{r} + cte \quad (2.23)$$

Donde G es una distribución gaussiana de cargas, $G(r)/r$ representa al espacio real (r) y $1-G(r)/r$ representa al espacio de Fourier (k), esta ecuación decae rápidamente con r .

La primera suma, realizada en el espacio real, equivale físicamente a rodear cada carga puntual en el sistema por una distribución neutralizante de cargas de igual magnitud y signo contrario. Esta distribución es típicamente una gaussiana. Este término converge rápidamente y es responsable de las interacciones de corto alcance. El segundo término compensa la distribución neutralizante del primer término, mediante una distribución imaginaria de cargas de signo opuesto a las del espacio real. Esta suma se realiza en el espacio recíproco y también converge mucho más rápidamente que la suma original. Se trata de una serie que varía muy suavemente con la distancia, por lo que puede aplicarse su transformada de Fourier mediante un número de vectores recíprocos.

La ecuación 2.23 puede reescribirse según el método de Ewald (29) como:

$$\begin{aligned}
 U_c = & \frac{1}{2} \sum_i \sum_a \sum_{j \neq i} q_{ia} \sum_b q_{jb} \operatorname{erfc}(\kappa r_{iajb}) / r_{iajb} \\
 & - \frac{1}{2} \sum_i \sum_a \sum_{b \neq a} q_{ia} \sum_b q_{ia} q_{jb} \operatorname{erf}(\kappa r_{iaib}) / r_{iaib} \\
 & + \frac{2\pi}{V} \sum_{\mathbf{h} \neq 0} Q(\mathbf{h}) s(\mathbf{h}) S(-\mathbf{h}) \\
 & - \frac{\kappa}{\sqrt{\pi}} \sum_i \sum_a q_{ia}^2
 \end{aligned} \tag{2.24}$$

Donde $\operatorname{erf}(x)$ es la función error y $\operatorname{erfc}(x)$ es la función error complementaria, κ es un parámetro de convergencia arbitrario. La elección adecuada del parámetro permite utilizar un número moderado de vectores \mathbf{k} para modelar el espacio recíproco. Los dos primeros términos de la ecuación 2.24 se deben al potencial del sistema de cargas puntuales apantalladas que se calculan en el espacio real.

El tercer término se debe a la distribución compensadora y se calcula en el espacio recíproco sumando sobre los vectores $\mathbf{h} = 2\pi\mathbf{n}/L^2$. El último término es conocido como la autocorrección de la energía. Una descripción física de esta ecuación es que cada punto con carga en el sistema se ve apantallado por una distribución de carga gaussiana de igual magnitud pero de signo contrario. Para contra-restar esta distribución de carga, una segunda distribución de carga gaussiana del mismo signo y magnitud que la distribución original es agregada a cada carga.

En este trabajo se utilizó el método Smoothed Particle Mesh Ewald, el cual es una modificación de las sumas de Ewald. En el método SPME los términos en el espacio real son calculados de la misma manera que en el método normal de las sumas de Ewald. En cambio, la suma en el espacio recíproco está representada en una celda rectangular tridimensional y requiere una Transformada de Fourier Rápida en 3D (FFT) para calcular la suma en el espacio recíproco, para lo cual hay que discretizar los valores. Para discretizar los valores, en lugar de trabajar con una densidad de cargas continua, se aproxima a un modelo de cargas distribuidas en una malla construida sobre el espacio cartesiano sobre el que se realiza la dinámica molecular. A partir de la distribución de cargas en la malla, se obtiene el potencial debido a las distribuciones gaussianas en los puntos de la malla, que vuelven a interpolarse para generar el potencial en las posiciones de las partículas.

2.3 DL_POLY

DL_POLY (30) es un paquete de subrutinas, programas y archivos de datos, diseñado para facilitar las simulaciones de dinámicas moleculares de macromoléculas, polímeros, sistemas iónicos, soluciones y otros sistemas moleculares. Algunos de los sistemas que DL POLY es capaz de simular son: sistemas atómicos simples, mezclas, iones no polarizables, iones y moléculas polarizables, moléculas rígidas simples, iones rígidos, polímeros con enlaces rígidos, macromoléculas, sistemas biológicos, moléculas con enlaces flexibles, metales simples y aleaciones, sistemas covalentes, etc.

El propósito de DL_POLY es proporcionar software para la investigación académica barato, accesible y libre de consideraciones comerciales. Además los usuarios tienen acceso directo al código fuente para inspeccionarlo o modificarlo

En el siguiente capítulo se explican los elementos del modelo computacional tales como las moléculas (las cuales fueron descritas en el capítulo 1) que lo conforman y el arreglo inicial de los sistemas que fueron simulados.

CAPÍTULO 3. MODELO COMPUTACIONAL

3.1 ELECCIÓN DEL MODELO

El principal objetivo de la tesis es estudiar la interacción de un neurotransmisor (adrenalina). Este estudio se desprende de una técnica electroquímica (3), (5) la cual es usada para la detección de la adrenalina. Para este trabajo se considera al grafito como al electrodo donde se deposita el surfactante sodio dodecil sulfato (SDS).

A partir de la técnica experimental que se usa para la detección de adrenalina se desarrollara un modelo computacional para estudiar la interacción entre las especies presentes. En el presente trabajo se desarrollaron varios sistemas en los cuales se mantiene constante el número moléculas de agua y surfactante y se cambia el número de moléculas de adrenalina.

3.1.1 Dodecil sulfato de sodio

El surfactante Sodio Dodecil Sulfato (SDS) fue construido considerando dos secciones en la molécula. La primera sección que corresponde a la parte hidrofóbica de la molécula o cola, en la que se utiliza un modelo de átomo unido. La segunda sección hidrofílica o la cabeza de la molécula (SO_4) se modelaron todos los átomos de forma explícita.

El modelo de átomo unido se refiere a que los átomos de hidrógeno son incorporados dentro de los sitios de átomos de carbono y no son incluidos de forma explícita (un sitio y su carga), (figura 3.1) (32). El utilizar este modelo, nos permite ahorrar tiempo de cómputo al disminuir el número de interacciones entre átomos. Cada sitio de la molécula le fue asignado un nombre, para poder identificarlos dentro de cada uno de los sistemas, los nombres se muestran en la figura 3.1.

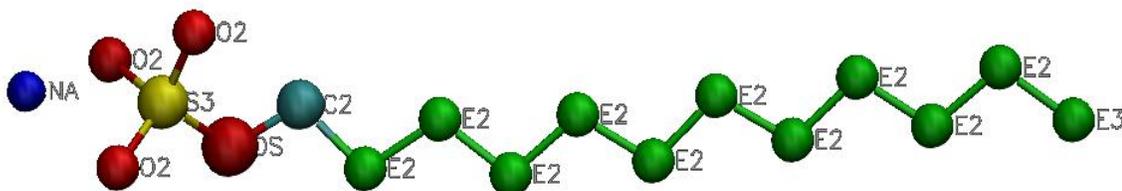


Figura 3.1: Modelo de la molécula de SDS que fue utilizado en la simulación, el átomo NA azul corresponde al sodio, el átomo S3 amarillo corresponde al azufre, los átomos rojos O2 y OS pertenecen a los oxígenos, el átomo cian C2 y los átomos verdes E2 y E3 corresponden a los átomos de carbono de la cola los cuales representan a los sitios atómicos CH2 y CH3.

3.1.2 Agua

En este trabajo fue utilizado el modelo Simple Point Charge model (SPC) (figura 3.2) (33) para simular las interacciones entre las moléculas de agua, aunque existe una gran variedad de modelos TIP3P, SPC/E (33), etc. En este modelo la molécula de agua presenta tres sitios en donde los átomos de

hidrógeno se encuentran cargados positivamente y el átomo de oxígeno está cargado negativamente. Este modelo tiene potenciales ajustados a datos experimentales.

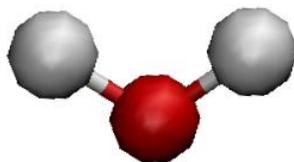


Figura 3.2: Representación del modelo SPC del agua y modelo de la molécula del agua usada en el trabajo.

3.1.3 Grafito

La superficie de grafito fue modelado usando una estructura hexagonal representada por átomos de carbono (figura 3.3).

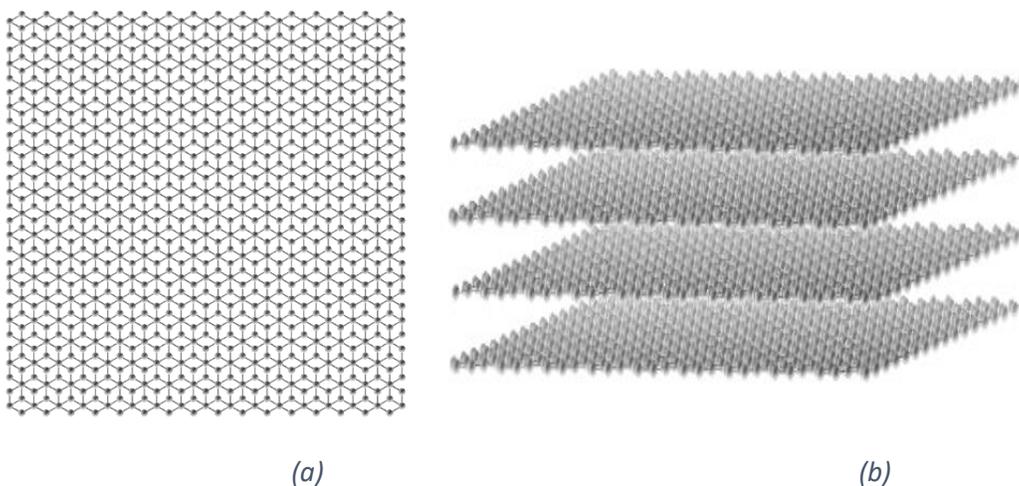


Figura 3.3: Estructura de la superficie del grafito, usada como pared en el trabajo. (a) vista desde el plano x-y. (b) vista lateral de la pared de grafito.

3.1.4 Adrenalina

La molécula de adrenalina consta de 26 átomos tal como se observa en la figura 3.4, pero para llevar a cabo la simulación se hicieron las siguientes consideraciones para disminuir el número de sitios dentro de la molécula.

Tal como se observa en la figura 3.4 se muestran todos los hidrógenos que constituyen al grupo amino, en esta parte se tienen carbonos con hibridación sp^3 , mediante el modelo del átomo unido. Estos sitios solo se consideran como uno, se conservaron los hidrógenos de los carbonos aromáticos ya que estos pueden presentar alguna interacción con otros átomos del sistema.

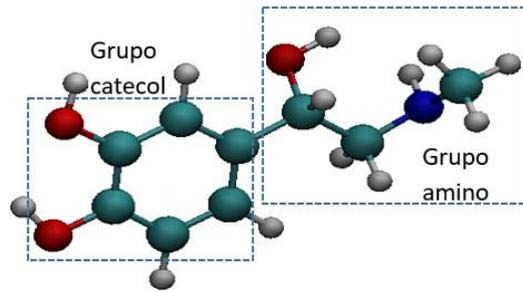


Figura 3.4: Estructura de la molécula de adrenalina.

Tomando esas consideraciones, se disminuye el número de sitios que se tenían originalmente, pasando de 26 sitios a solamente 20 sitios. Tal como se muestra en la siguiente figura 3.5. En el apéndice A, se explica las consideraciones que se tomaron para desarrollar el campo de fuerzas de la molécula.

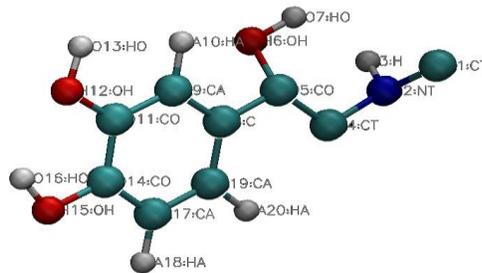


Figura 3.5: Representación de la molécula de la adrenalina, la cual está conformada por 20 sitios y se muestra el nombre de cada sitio.

Para esta molécula, se realizó una revisión bibliográfica con el fin de encontrar trabajos relacionados de Dinámica Molecular y neurotransmisores y encontrar los parámetros necesarios para construir el campo de fuerzas de la adrenalina. En la referencia (34), (35) se estudió la dopamina (otro neurotransmisor de la misma familia) en la que se sugiere un campo de fuerzas, del cual se tomó como base para construir el campo de la molécula.

3.2 ARREGLO INICIAL

3.2.1 Agua-SDS-grafito

El primer sistema que se simuló fue un sistema agua-SDS sobre una superficie de grafito y se simularon cinco sistemas, con 36 moléculas de SDS y 2416 moléculas de agua (figura 3.6).

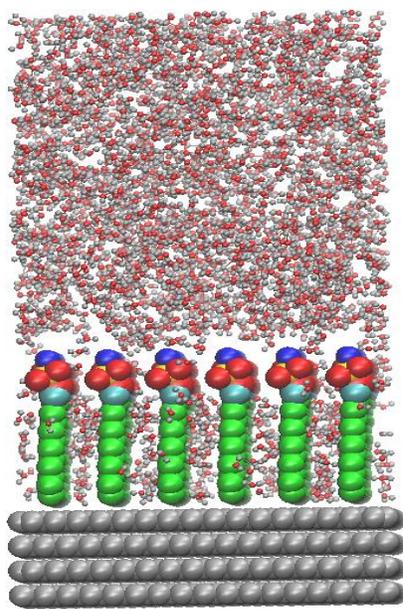


Figura 3.6: Configuración inicial de los sistemas de agua-grafito- SDS.

3.2.2 Simulación para la evaluación de la tensión superficial de la adrenalina

Para poder evaluar el campo de fuerzas de la adrenalina que se encontró en este trabajo se usó la tensión superficial como propiedad física para poder comparar los resultados obtenidos de la simulación computacional.

Para la evaluación de esta propiedad se construyó un sistema de 30 moléculas de adrenalinas y 2416 moléculas de agua. Primeramente, sobre una interfase de agua vapor-liquido se colocaron las moléculas de adrenalina sobre una superficie cuadrada de 42.5 \AA por 42.5 \AA . Se consideraron condiciones periódicas para el sistema, y la longitud de la caja en el eje z fue de 150 \AA como se muestra en la figura 3.7.

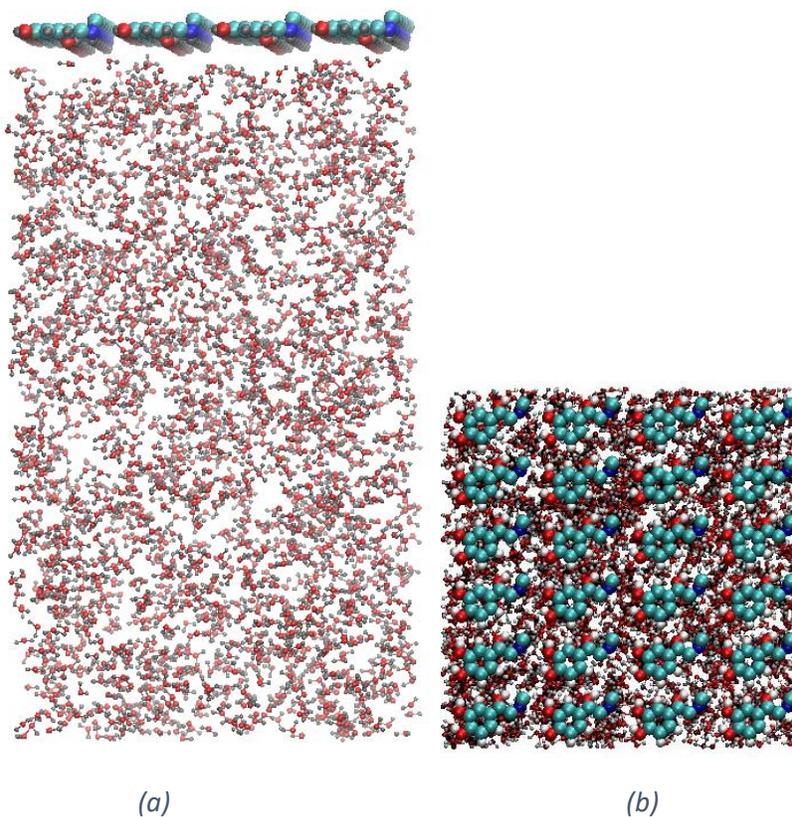


Figura 3.7: Configuración inicial del sistema compuesto por agua y adrenalina. (a) Vista (x-z), (b) vista (x y).

Cada una de los sistemas a simular se llevaron a cabo a una temperatura constante de 298 K, usando un ensamble NVT, con un paso de tiempo de 0.002 ps. La temperatura de sistema se mantuvo constante mediante el termostato Hoover-Nose con un tiempo de relajación de 0.2 ps. Las interacciones electrostáticas de largo alcance fueron manejadas por el método SPME con una precisión de 10^{-4} y para la interacciones de Van der Waals se usó un radio de corte de 10 Å. Las simulaciones se corrieron hasta un tiempo de 8 ns.

3.2.3 Agua-SDS-grafito-adrenalina

El sistema para estudiar la adsorción de la adrenalina estuvo formado por un número constante de moléculas de agua y SDS sobre una superficie de grafito y se llevaron a cabo simulaciones de cuatro concentraciones diferentes de adrenalina.

Cada uno de los sistemas se simulo dentro de una caja con parámetros $X=Y=40.249$ Å y $Z=150$ Å. Inicialmente las cabezas del SDS se colocaron a una distancia de 8.52 Å del grafito, mientras que las adrenalinas (sitio HA) se colocaron a una distancia de 4.61 Å del sitio E3 de las colas del surfactante (figura 3.8).

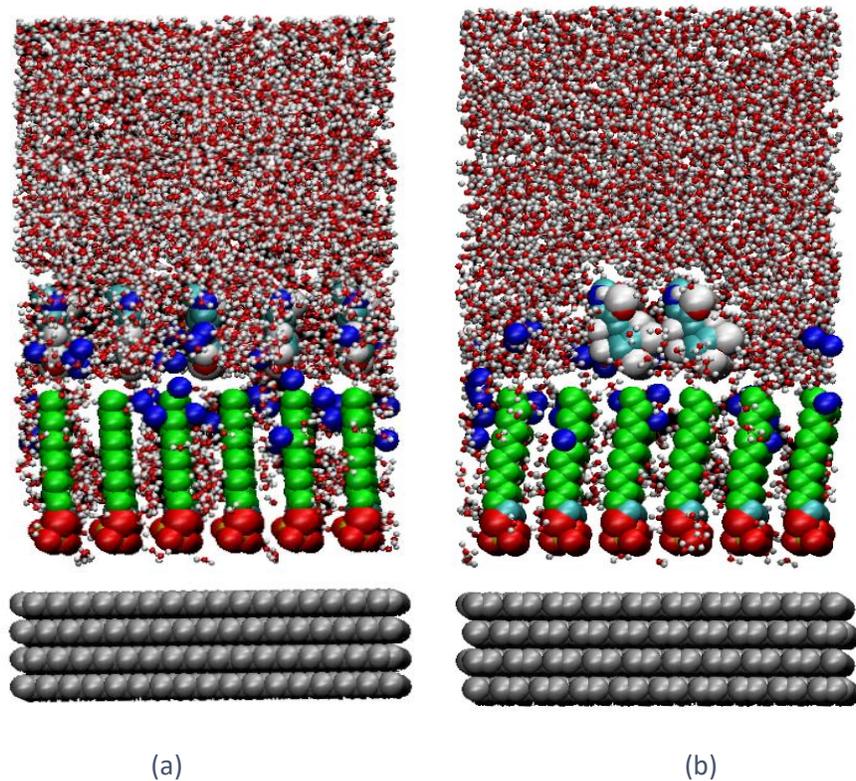


Figura 3.8: Configuración inicial de los sistemas de agua-grafito-adrenalina-SDS (a) vista (x-z), (b) vista (y-z).

En este caso también se mantuvieron las mismas condiciones de simulación del sistema anterior y se corrió el sistema por un tiempo de 15 ns y los resultados fueron reportados para los últimos 5 ns.

CAPÍTULO 4.RESULTADOS

En este capítulo se muestran los resultados de los sistemas detallados anteriormente, los cuales son un sistema SDS-grafito agua y cuatro sistemas con diferentes concentración de adrenalina.

Cada una de los sistemas simulados se llevaron a cabo a una temperatura constante de 298 K, en un ensamble NVT usando el paquete de DL-POLY con un paso de tiempo de 0.002 ps.

Los resultados que se analizaran son, las estructuras de la micela (longitud de la cola hidrofóbica, diámetro y altura), perfiles de densidad, función de distribución radial, penetración de agua y adsorción de la adrenalina.

4.1 SISTEMA SDS-GRAFITO-AGUA.

A continuación se muestra una secuencia de imágenes de la evolución de la micela respecto al tiempo, de donde se inicia con una configuración al azar (es decir no hay un orden en específico para las moléculas). Se observa que las moléculas de SDS se van agregando entre ellas para formar una estructura de hemicilindro como se muestra en la figura 4.1.

En la configuración inicial del sistema las cabezas del SDS apuntaban al bulto de agua y las colas se encontraban cerca de la superficie del grafito. Con los primeros nanosegundos de simulación, las colas se comienzan a agregar cerca del grafito, ya que estas tienen afinidad con los átomos de carbono, mientras que las cabezas que son afín al agua se comienzan a agregar cerca del agua, (figura 4.1).

Después de 3 ns de simulación, la estructura de un hemicilindro se puede distinguir y está ya no cambia respecto al tiempo por lo que se mantiene estable. Es importante mencionar que solamente se formó una estructura y esto se debe a la concentración de SDS que se usó.

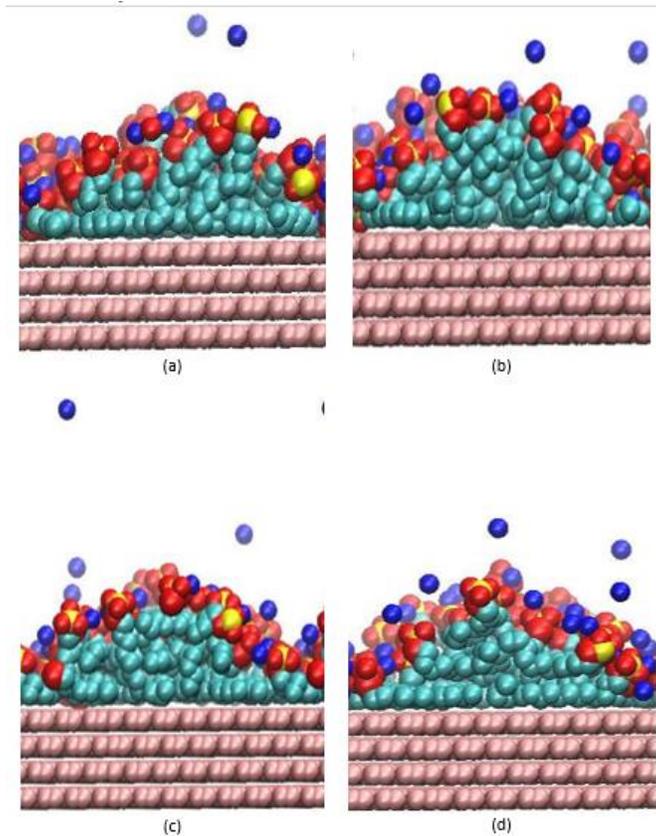


Figura 4. 1: Evolución de la micela a diferentes tiempos de simulación. a) 1 ns, b) 4 ns, c) 7 ns y d) 11 ns. Las moléculas rojas y amarillas corresponden al oxígeno y azufre de la cabeza del SDS, en cian la cola del SDS y en azul el ion sodio.

La estructura del SDS sobre la superficie del grafito puede ser analizada en términos del perfil de densidad de las moléculas. Estos perfiles pueden dar información de cómo se organizan las moléculas en la interfase.

El perfil de densidad se determina calculando la densidad local a lo largo de la longitud de la caja de simulación en la dirección "Z" para lo cual se divide al sistema en intervalos de tamaño Δz . Si la especie para la cual nos interesa conocer el perfil de densidad es "a" entonces, una vez que se ha dividido el sistema, se cuenta el número de átomos "a" en cada una de las secciones de corte y este número se divide entre el volumen del intervalo. Este cálculo se realizó sobre 1000 configuraciones, finalmente se promedian los valores obtenidos para cada rebanada entre todas las configuraciones.

$$\rho_n(z) = \frac{\varphi}{NL_x L_y \Delta z} \sum_1^n n_i(z) \quad (4.1)$$

La ecuación 4.1 representa el cálculo del perfil de densidades para cada rebanada del sistema: N es el número total de configuraciones, $n_i(z)$ representa el número de átomos contados en cada una de las rebanadas del sistema, L_x y L_y son las dimensiones de la celda en dirección X y respectivamente. Finalmente se agrega el factor φ para convertir la densidad numérica en una densidad másica, mediante el número de Avogadro y la masa molecular de la especie.

En la figura 4.2 se presenta el perfil de densidad másica para cada una de las especies que conforman el sistema. Estos perfiles dan la información de cómo las moléculas de SDS se arreglan entre la interfase. Estos perfiles fueron calculados en la dirección z , la cual es normal a la interfase de sólido-líquido

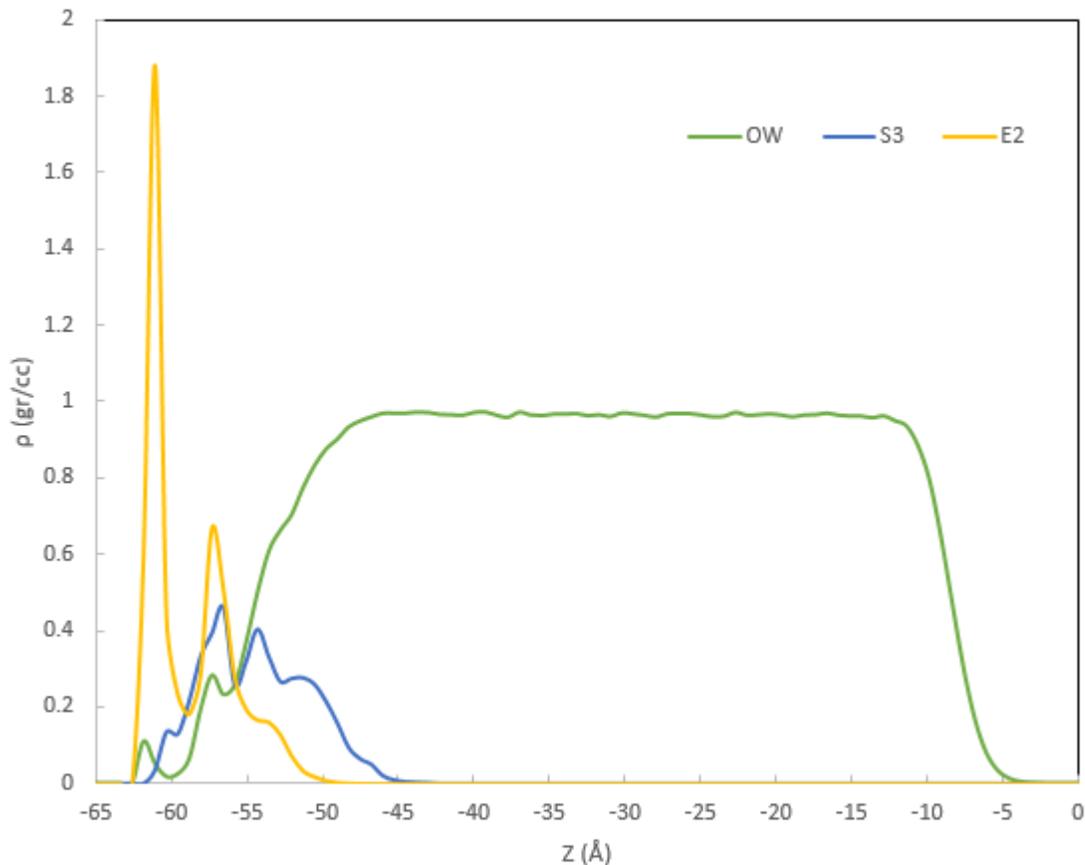


Figura 4. 2: Perfil de densidades de las moléculas de SDS sobre la superficie del grafito, el grafito está localizado a la izquierda del gráfico en el eje y . La línea verde representa al agua (OW), la azul a los azufres de la cabeza del SDS (S3) y la línea amarilla corresponde a la cola del SDS (E2).

En la figura 4.2 se observa que el SDS se adsorbe cerca de la superficie del grafito por la cadena hidrocarbonada (línea amarilla). Incluso se pueden notar dos picos en el perfil de la cola que corresponden a dos capas bien definidas sobre el grafito, (eso se puede observar también de la figura 4.1). Por otro lado el grupo polar del SDS se agrega cerca de la superficie del grafito, rodeando a las colas del SDS y creando una interfase con el agua (línea azul de la figura 4.2).

Para caracterizar a la micela también se analizaron la longitud de la cola, la cual se calculó midiendo la distancia entre el primer carbono y el décimo segundo carbono de la cola del SDS, que corresponde a la parte hidrofóbica.

La longitud promedio de las colas fue calculada por la siguiente ecuación:

$$Long_{prom} = \frac{1}{N} \frac{1}{C} \sum_1^{N,C} \Delta r_i \quad (4.2)$$

Donde N es el número de moléculas de SDS y C es el número de configuraciones del último nanosegundo de simulación.

$$\Delta r_i = \sqrt{(\Delta X)_i^2 + (\Delta Y)_i^2 + (\Delta Z)_i^2} \quad (4.3)$$

Donde ΔX es la distancia del último al primer átomo de carbono de la cola del SDS en la coordenada X. Para el caso de ΔY y ΔZ las definiciones son iguales.

La longitud promedio de las colas tiene un valor de 11.58 Å, en comparación con el valor, de 13.87 Å que es el valor de la longitud de la cola en su configuración trans, lo que indica que las colas pueden no estar completamente “estiradas” o que no conservan su estructura lineal.

Para reforzar la tendencia de la longitud de la cola se realizaron también estudios para determinar la conformación trans-gauche, que es una medida que indica el ángulo de torsión o diedro de las cadenas. Esta cantidad indica que mientras más se modifique el ángulo de torsión entre los átomos de la cola, menor debería ser la longitud de la cola.

En el caso de la cola de SDS, los ángulos de torsión se definen a partir de cuatro átomos, los cuales conforman a la cola, estos átomos se toman por el orden en el cual están ordenados, es decir, se toman los átomos 1,2,3,4 que se utilizan para formar el primer ángulo, los átomos 2,3,4,5 son utilizados para definir el segundo ángulo, y así con los 12 átomos de la cola, los cuales forman 9 ángulos de torsión.

Cuando una conformación trans (180°) se desvía $\pm 60^\circ$ se considera que el diedro presenta un defecto gauche (32). Este defecto indica la tendencia de las colas del SDS a doblarse. En este caso se calculó la relación entre defecto gauche y conformación trans (gauche/trans) de tal forma que una relación gauche/trans grande, sugiere que la molécula de SDS no es lineal, si no que se encuentra “doblada”.

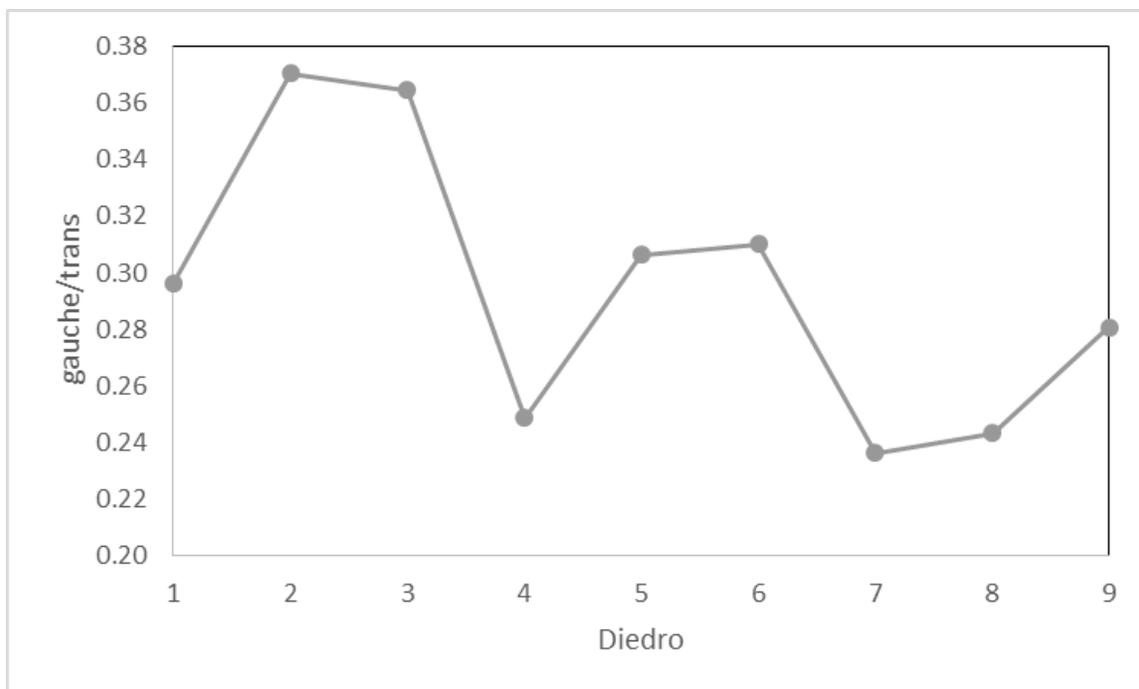


Figura 4. 3: Relación gauche/trans como función del ángulo diedro de la cola del SDS.

En la figura 4.3 se muestra la relación gauche/trans para cada uno de los nueve ángulos de torsión que conforman la parte hidrofóbica de la molécula de SDS. Los valores de la relación gauche/trans para los primeros diedros tienen un valor de 0.30 y 0.35, lo que indica que esta parte de la cola es la que se encuentra más torcida o doblada y conforme se llega al final de la cola esta relación está por debajo de 0.30, que indica que el extremo se encuentra menos torcido. Esto se ve reflejado en la longitud de la cola que es menor a la longitud cuando se tiene una conformación trans.

También se calculó el diámetro del hemicilindro, tomando como referencia la posición de los azufres que conforman a la cabeza del SDS. En este caso, se tomó como referencia el plano XZ, del cual se ajustaron los puntos a una circunferencia y se encontró un diámetro de 22.52 Å.

Para obtener la altura de la micela, se determinó a partir del perfil de densidad del grupo de la cabeza del SDS, midiendo la distancia entre el primer y último punto de dicho perfil. Para este caso se obtuvo un valor de 19.6 Å.

En resumen la micela presenta una forma de hemicilindro, con un diámetro de $22.52 \pm 0.41 \text{ \AA}$, una altura de $19.6 \pm 0.68 \text{ \AA}$ y una longitud promedio de las colas de $11.58 \pm 0.13 \text{ \AA}$. Estos datos se compararon con resultados obtenidos de la referencia (32) los cuales son parecidos a los que se reportan y nos indican que las simulaciones están hechas de manera correcta.

Para estudiar la manera en la cual se ordenan las moléculas de agua alrededor del surfactante se analizó la función de distribución radial ($g(r)$).

La función de distribución radial o función de correlación de pares abreviada como $g(r)$ está definida como

$$g(r) = \frac{\langle n(r, r+\Delta r) \rangle V}{4\pi r^2 \Delta r N} \quad (4.4)$$

donde $n(r, r + \Delta r)$ indica el número de partículas que hay en una capa entre r y $r + \Delta r$, teniendo como origen una determinada partícula. La función de distribución de pares es proporcional a la probabilidad de encontrar dos partículas separadas por una distancia $r + \Delta r$.

La función $g(r)$ se puede ver también como la probabilidad de encontrar otras moléculas en un elemento de volumen dado a una distancia fija desde una molécula i . El número diferencial de moléculas dN en un elemento de volumen esférico $dr = 4\pi r^2 dr$ a una distancia entre r y $r+dr$ desde una molécula central es

$$dN = \rho g(r) 4\pi r^2 dr \quad (4.5)$$

La figura 4.4 muestra la función de distribución $g(r)$ para el azufre del SDS y el oxígeno de la molécula de agua. Se eligió el azufre de la parte polar de SDS, ya que es la parte central de la molécula, por el otro lado de la molécula de agua se tomó al oxígeno por ser la parte central.

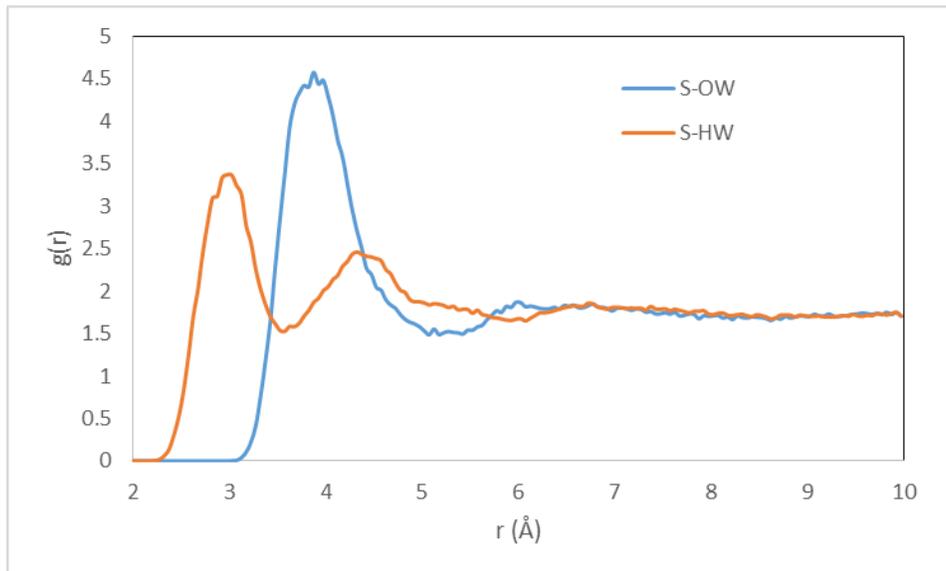


Figura 4. 4: Función de distribución radial del azufre de la cabeza del SDS y moléculas de agua.

Se muestra que los oxígenos del agua están localizados a una distancia aproximada de 4 Å del átomo de azufre considerado como el centro de la cabeza, la cual se considera como la primera capa de solvatación. También una segunda capa se puede distinguir a una distancia aproximada de 6 Å del átomo de azufre.

La $g(r)$ del azufre del SDS con el hidrógeno del agua muestra dos picos definidos los cuales indican que los hidrógenos están apuntando a la cabeza del SDS.

Además a partir de la primera capa de solvatación que se observa de la $g(r)$ azufre-hidrógeno, se observa la formación de enlaces de hidrógeno entre los oxígenos de la cabeza del SDS y los hidrógenos del agua. Tal como se observa en los picos de la figura 4.5. En la misma figura 4.5 Se observa que la distancia a la cual se encuentra el primer pico de la distribución radial O2-HW corresponde a una distancia de 1.82 Å.

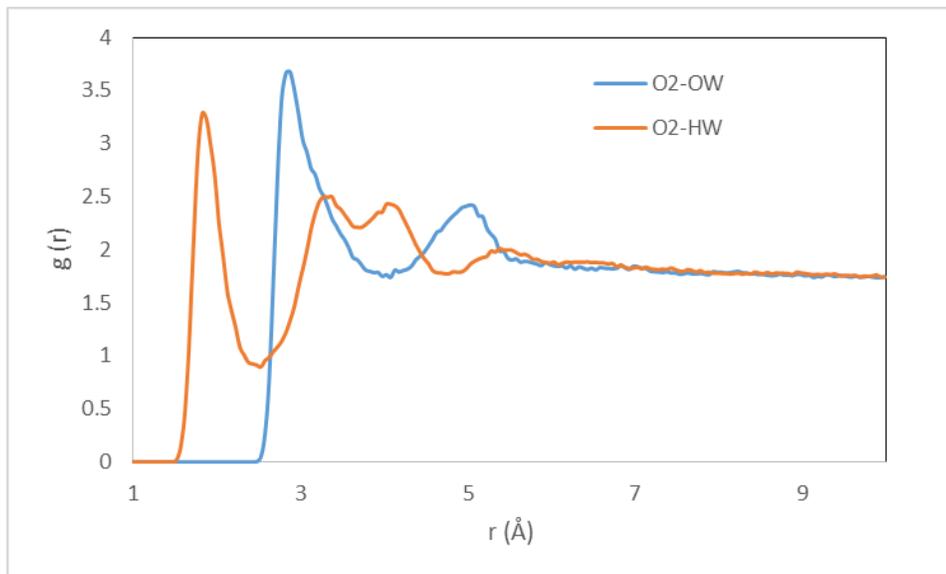


Figura 4. 5: Función de distribución radial del oxígeno de la cabeza del SDS y moléculas de agua.

4.2 DETERMINACIÓN DE LA TENSIÓN SUPERFICIAL DE LA ADRENALINA.

Para este sistema se llevó a cabo una simulación en el ensamble NVT con el fin de poder determinar una propiedad física de la adrenalina y ver si el campo de fuerza de la adrenalina es adecuado. Para este cálculo se construyó un sistema agua-vapor con las moléculas de adrenalina en la interfase.

En este caso se usó una concentración de adrenalina de $\chi=0.012$ y se corrieron 6 nanosegundos en los cuales a cada nanosegundo de simulación se calculó la tensión superficial del sistema.

La tensión superficial (γ) de un sistema que presenta dos interfases se obtiene a partir del cálculo del tensor de presión (36) (37).

$$\gamma = \frac{Lz}{2} \langle P_{zz} - \frac{P_{xx} + P_{yy}}{2} \rangle \quad (4.6)$$

Donde Lz es la longitud de la celda en el eje z , $\langle \dots \rangle$ representa el promedio sobre diferentes configuraciones y $P_{\alpha\alpha}$ son los $\alpha\alpha$ componentes diagonales del tensor de presión. El factor $\frac{1}{2}$ fuera de la expresión proviene de las dos interfases las cuales son simétricas.

En la figura 4.6 se muestra la evolución de la tensión superficial del sistema como función del tiempo de simulación.

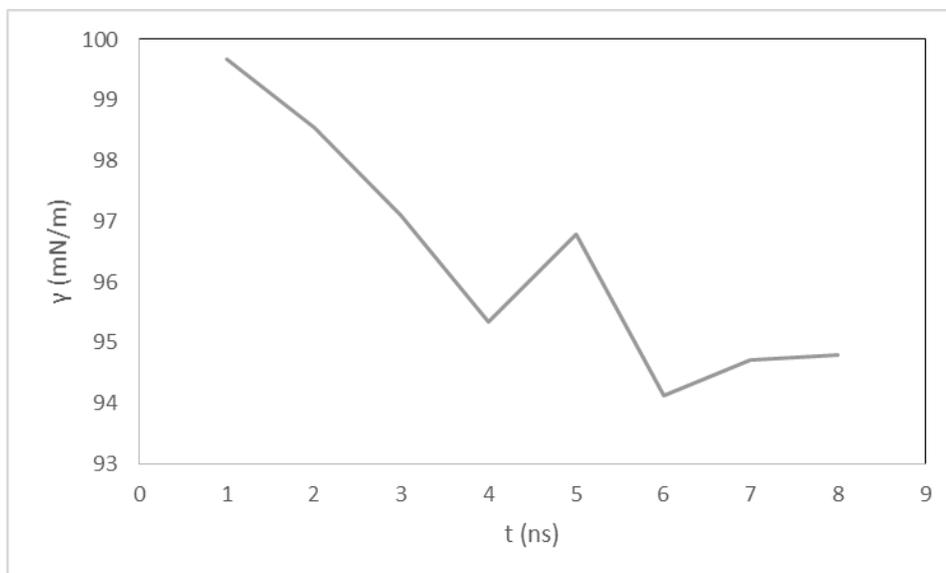


Figura 4. 6: Evolución de la tensión superficial del sistema.

A partir de estos datos se calculó un valor promedio de tensión superficial a partir de los últimos nanosegundos de simulación el cual es de 94.55 ± 0.21 mN/m. Se realizó una revisión bibliográfica para encontrar el valor de la tensión superficial de la adrenalina, del cual se encontró un valor teórico de 59.9 mN/m. Así entonces, únicamente se pudo determinar que nuestro modelo reducía la tensión superficial como debería suceder. La tensión superficial del modelo SPC es de 110 mN/m (36) y cuando se agregan las moléculas de adrenalina resulto ser de 94.55 mN/m.

Para comparar este valor obtenido con el del agua, se tomó en cuenta la tensión superficial del agua SPC el cual es de 110 mN/m, la tensión superficial del modelo SPC difiere de la tensión superficial experimental del agua debido a que los parámetros del modelo no se encuentran optimizados para reproducir la tensión experimental (36), se asume que cuando se agregan moléculas de adrenalina al sistema la tensión superficial disminuye.

Ahora se estudiarán los sistemas en presencia de las moléculas de adrenalina.

4.3 SISTEMAS SDS-GRAFITO-AGUA ADRENALINA.

Para este caso se simuló cuatro sistemas, en los cuales se mantuvo constante la concentración de SDS y lo único que se varió fue la concentración de adrenalina. Estas simulaciones se realizaron para determinar cómo se comporta el SDS en presencia de la adrenalina y la manera en la cual esta última se adsorbe sobre la micela formada por el SDS.

A continuación se muestra una secuencia de imágenes del sistema durante el tiempo total de simulación de 20 nanosegundos. La secuencia de imágenes muestra cómo se va formando una estructura micelar y además como la adrenalina se va adsorbiendo sobre la micela del SDS.

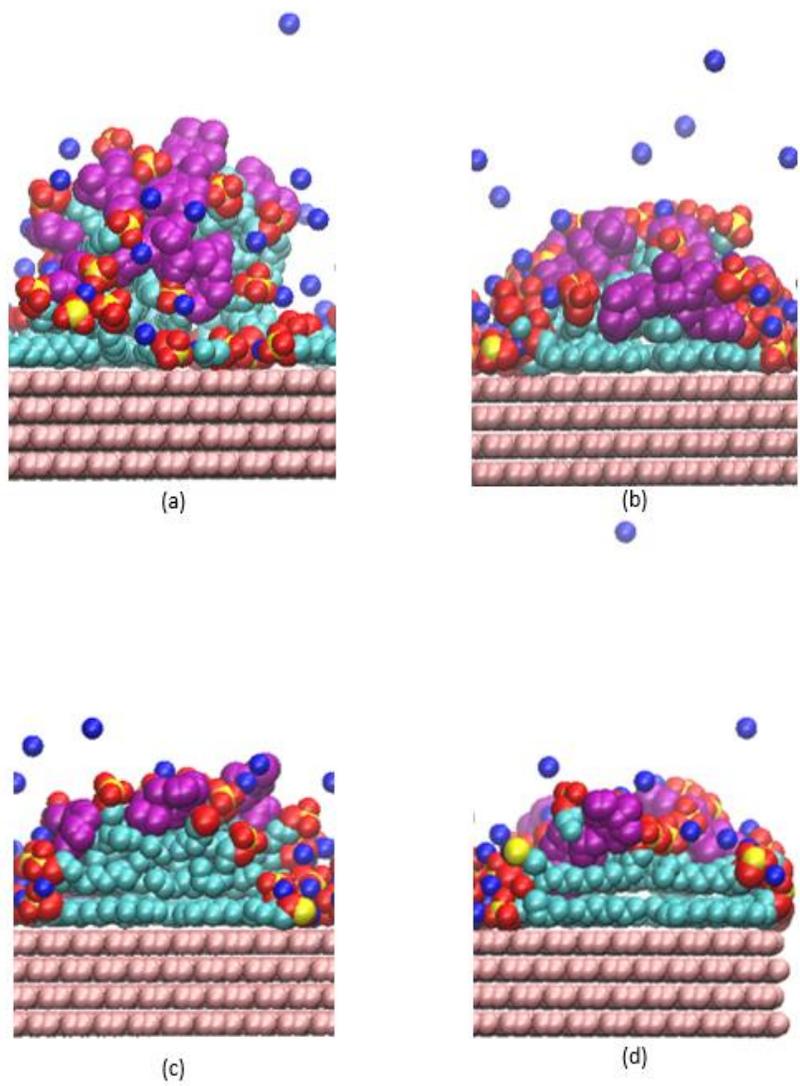


Figura 4. 7: Evolución del sistema con una $\chi=0.0029$ a diferentes tiempos de simulación. a) 1 ns, b) 5 ns, c) 10 ns y d) 20 ns, los átomos rojos y amarillos corresponden al oxígeno y azufre de la cabeza del SDS, en cian la cola del SDS, en azul el ion sodio y la adrenalina de color morado.

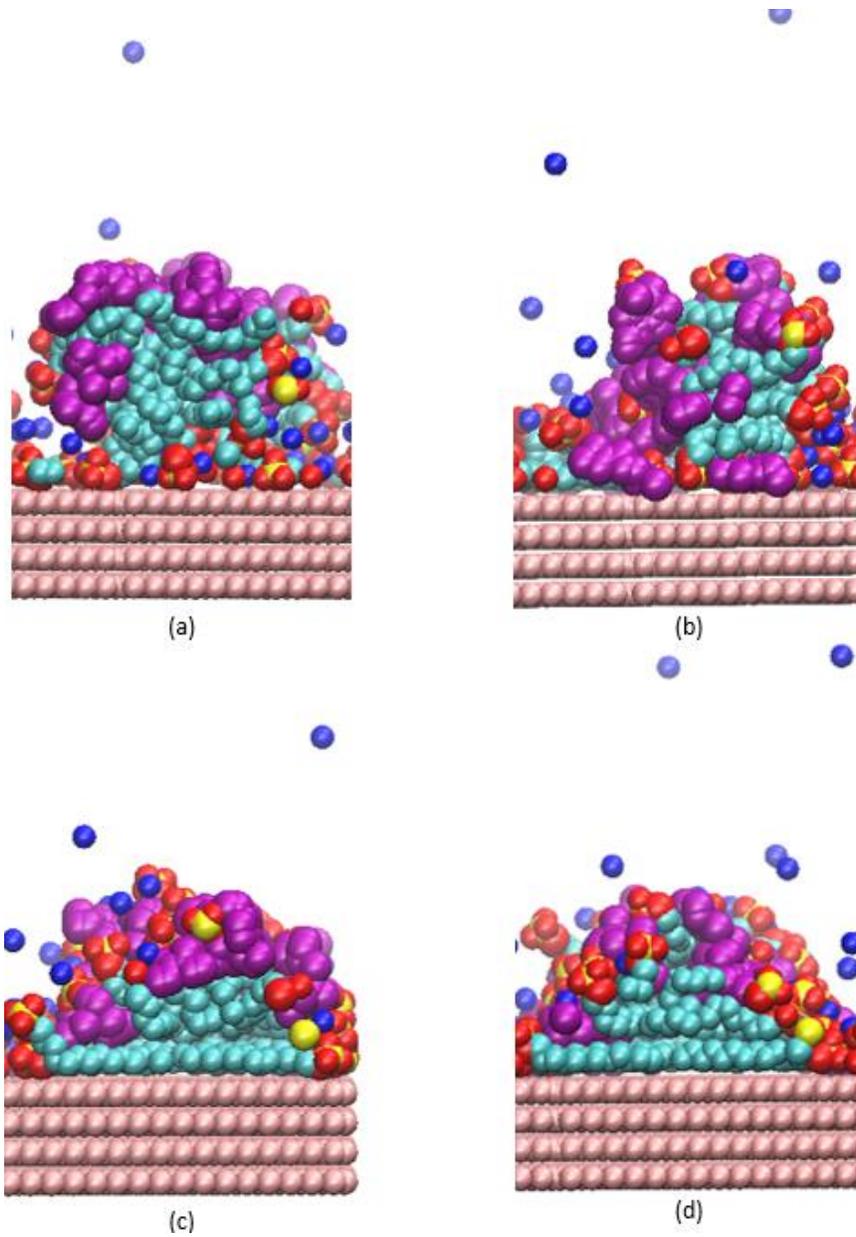


Figura 4. 8: Evolución del sistema con una $\chi=0.0043$ a diferentes tiempos de simulación. a) 1 ns, b) 5 ns, c) 10 ns y d) 20 ns, los átomos rojos y amarillos corresponden al oxígeno y azufre de la cabeza del SDS, en cian la cola del SDS, en azul el ion sodio y la adrenalina en color morado

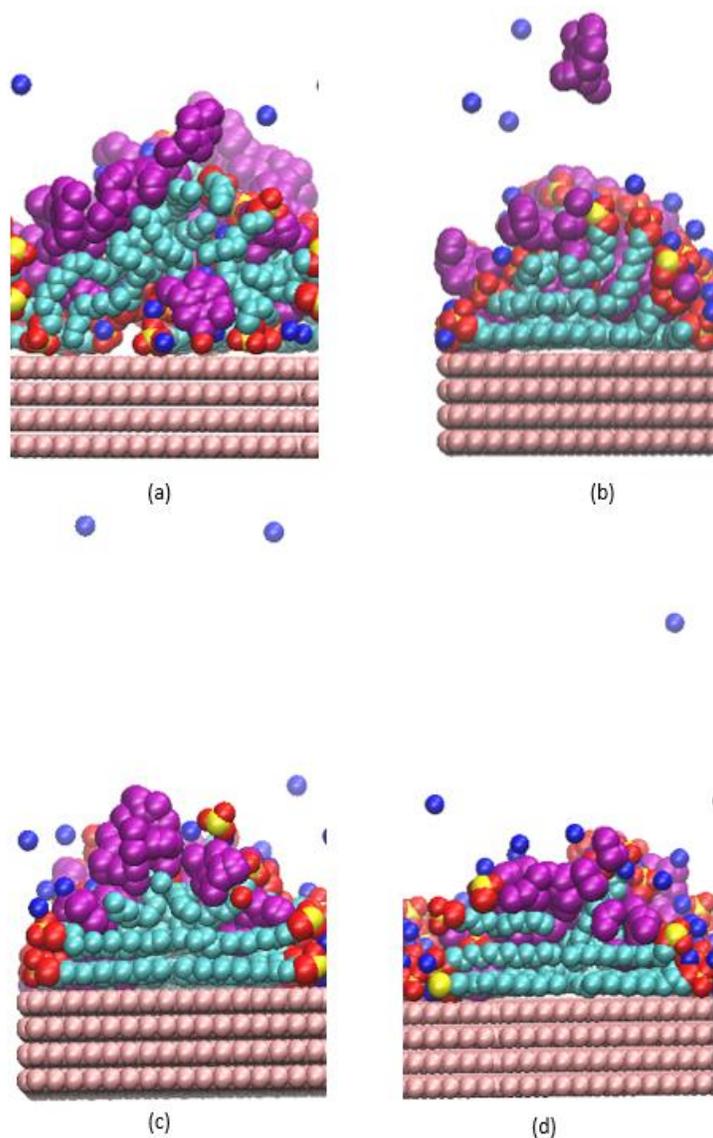


Figura 4. 9: Evolución del sistema con una $\chi=0.0059$ a diferentes tiempos de simulación. a) 1 ns, b) 5 ns, c) 10 ns y d) 20 ns, los átomos rojos y amarillos corresponden al oxígeno y azufre de la cabeza del SDS, en cian la cola del SDS, en azul el ion sodio y la adrenalina de color morado

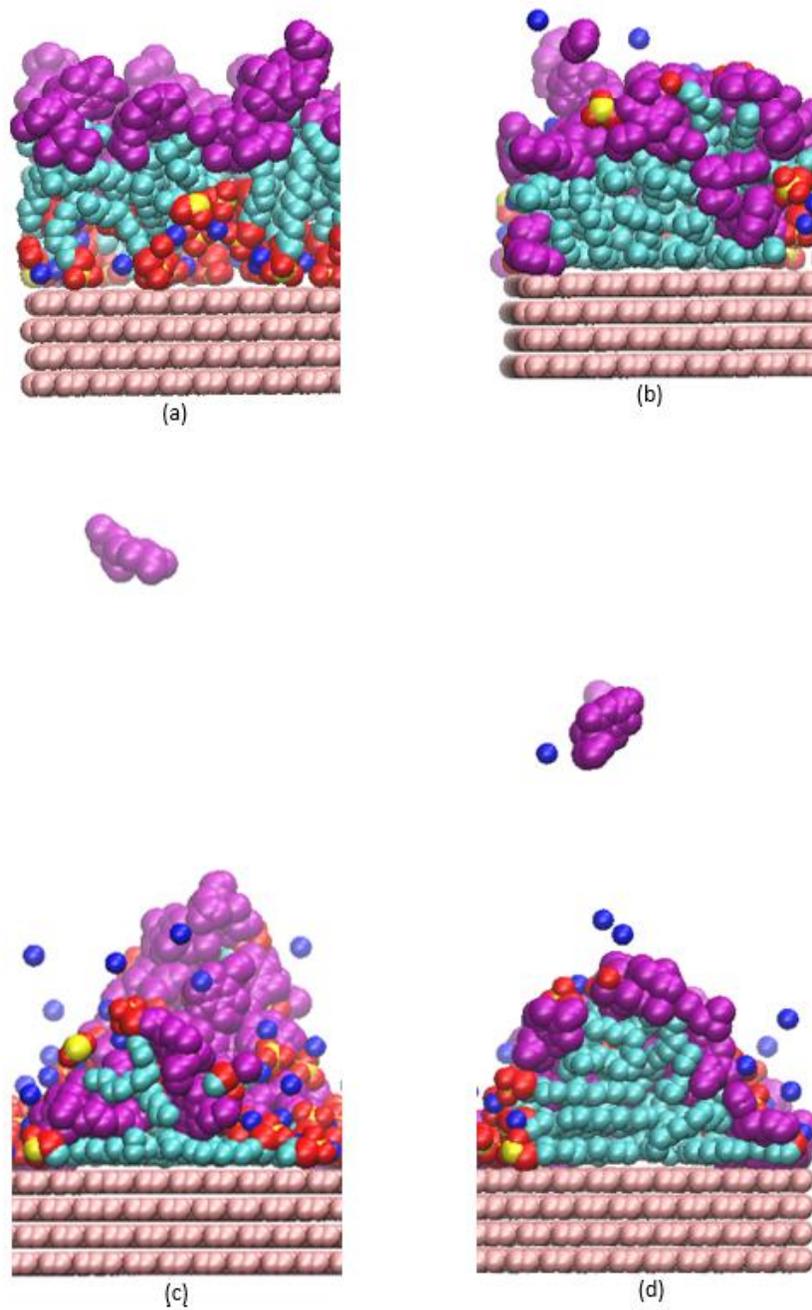


Figura 4. 10: Evolución del sistema con una $\chi=0.0073$ a diferentes tiempos de simulación. a) 1 ns, b) 5 ns, c) 10 ns y d) 20 ns los átomos rojos y amarillos corresponden al oxígeno y azufre de la cabeza del SDS, en cian la cola del SDS, en azul el ion sodio y la adrenalina de color morado.

Las figuras correspondientes al primer nanosegundo (figuras 4.7 (a), 4.8 (a), 4.9 (a) y 4.10 (a)) de simulación de los cuatro sistemas muestran que a partir de ese instante la cabeza del SDS comienza a interactuar con la adrenalina mientras que las colas son repelidas a la superficie del grafito por donde comienzan a agregarse. Después de 3 nanosegundos de simulación (figuras 4.7 (b), 4.8 (b), 4.9 (b) y 4.10 (b)) ya se comienza a formar la micela hemicilíndrica en casi todos los sistemas excepto para la concentración de $\chi_{adr}=0.0044$, en este caso las moléculas de SDS se acomodan de tal manera que las colas del SDS se van agrupando cerca del grafito que son repelidas por el agua.

Pasados los 10 ns (figuras 4.7 (c), 4.8 (c), 4.9 (c) y 4.10 (c)) se distingue la forma de hemicilindro de la micela para todos los sistemas. En el caso de las adrenalinas sobre la micela se observa que estas se comienzan a agrupar de forma paralela a los SDS, o sea que se insertan entre las moléculas de SDS. Sin embargo estas se acomodan de tal forma que la parte polar de la adrenalina quede cerca de la cabeza del SDS y la parte lineal de la adrenalina quede dentro de la micela cerca de la cola del SDS.

Una vez alcanzados los 20 nanosegundos de simulación (figuras 4.7 (d), 4.8 (d), 4.9 (d) y 4.10 (d)), se observa que las micelas de SDS ya muestran una forma hemicilíndrica, además de que el SDS se organiza en capas cerca de la superficie del grafito. Por el otro, las moléculas de adrenalina se encuentran insertadas entre las moléculas de SDS, como se observa en las imágenes. En general todas las moléculas de adrenalina se adsorben sobre el SDS, con excepción del caso de la máxima concentración de adrenalina en donde se nota que una molécula no fue adsorbida, posiblemente porque la superficie del SDS se saturó de adrenalinas. Es interesante notar que debido a la interacción de los grupos polares de la adrenalina con las cabezas del SDS las primeras no penetran totalmente al interior de la micela de SDS, sino que estas se quedan entre la interfase de la micela.

Tal como se ha indicado previamente la adrenalina se organiza en forma de capas paralelas tal como lo hacen las primeras capas de SDS sobre la superficie del grafito. La forma en que las diferentes moléculas del sistema se arreglan sobre la superficie se puede caracterizar mediante los perfiles de densidad de cada especie.

La figura 4.11 muestra los perfiles de densidad para las cuatro concentraciones de adrenalina.

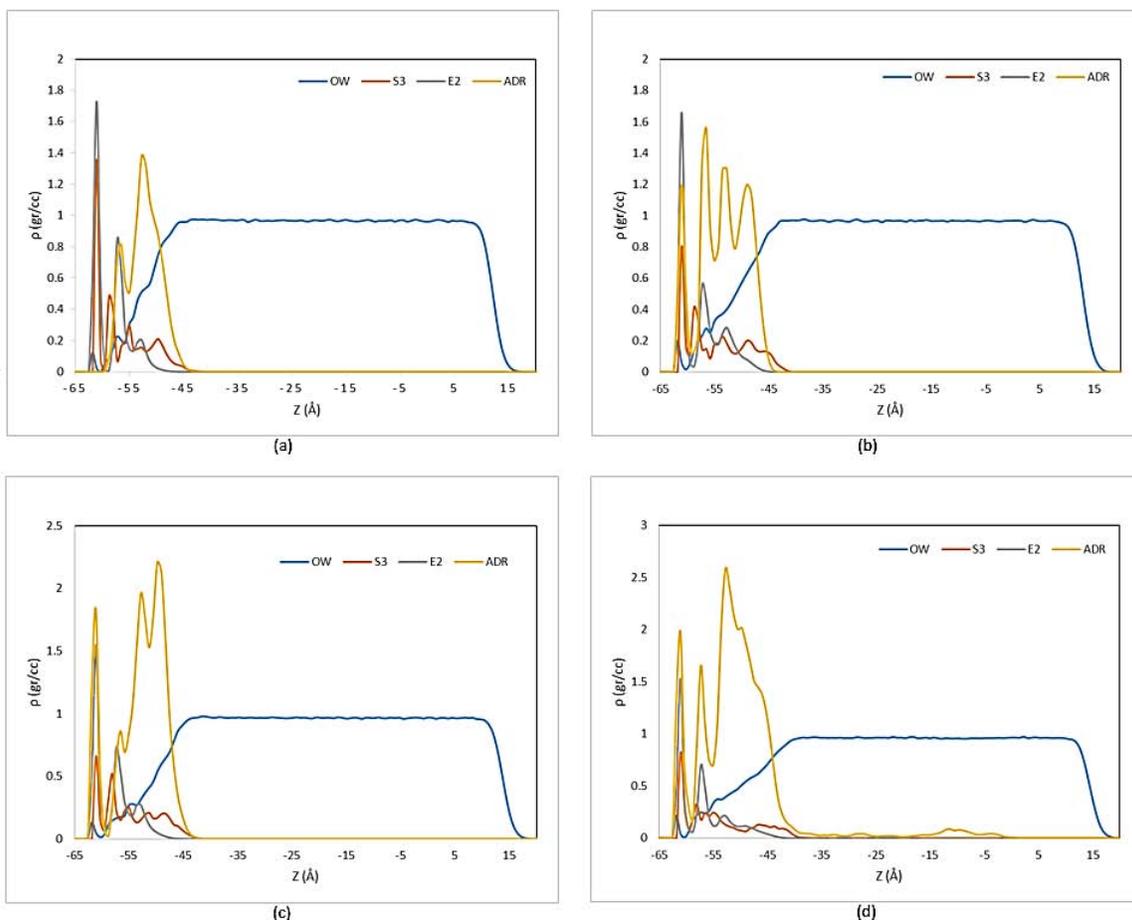


Figura 4. 11: Perfiles de densidad de las cuatro sistemas (a) $\chi=0.0029$, (b) $\chi=0.0044$, (c) $\chi=0.0059$ y (d) $\chi=0.0073$, la superficie de grafito se encuentra localizada en la parte derecha del eje y.

Tal como se observa en las figuras la micela de SDS se encuentra agregada sobre el eje z. Se nota en las gráficas de densidad dos picos bien definidos para las cabezas (línea roja) y la cola del (línea gris) SDS (a 7.5 Å de la superficie del grafito), lo que indica que se formaron dos capas de surfactante. La primera capa totalmente paralela a la superficie de grafito. Después de -55 Å se pueden observar picos de menor altura indicando que en esta zona los SDS tienen otro arreglo. Por otro lado, el perfil de la adrenalina (línea amarilla) indica que esta se ordena de forma paralela entre la segunda capa y los SDS que se encuentran sobre estas. De las figuras también se puede observar que la adrenalina se encuentra entre la micela del SDS y rodeada de moléculas de agua.

El mismo comportamiento del SDS se puede observar en la figura 4.11 (b) en la cual las moléculas de SDS se agregan en forma de capas en la región cercana a la superficie del grafito. El perfil de densidad de la adrenalina (línea amarilla), presenta cuatro picos definidos que aparecen en las mismas posiciones que los picos más marcados del SDS, lo que apunta que la adrenalina se está organizando de manera paralela a los SDS.

Para la concentración de 0.0059 (figura 4.11(c)) se tiene lo siguiente. De lado izquierdo de la gráfica, se observan 3 picos (líneas rojas y gris) casi en la misma posición, sugiriendo que el SDS se forma de manera paralela a la superficie del grafito. Por otro lado, los perfiles de la adrenalina (línea amarilla) ya no muestra picos definidos, se puede decir que se tiene un pico de mayor longitud en dirección z, se tiene un pico más ancho que se divide en tres subpicos sugiriendo que la adrenalina se comienza a agrupar sobre la parte superior de la micela.

Para la máxima concentración $\chi=0.0073$ (figura 4.11 (d)), el SDS presenta el mismo comportamiento. Se observa que las colas y las cabeza se encuentran alineadas en capas mientras que la adrenalina de igual manera se encuentra organizada en capas tal como se indica en la gráfica 4.11 (d). Se puede apreciar un pico para la cola del SDS que es de menor altura y de igual forma para la cabeza del SDS. En esta zona las moléculas ya no se acomodan en capas si no que tienen otro tipo de arreglo más aleatorio ya que no se observan picos definidos. La adrenalina en cambio muestra un pico amplio de 15 Å sobre la superficie de grafito indicando que las moléculas de adrenalina están concentradas en esta parte y de que están en la parte superior de la micela del SDS.

Para comprender de mejor manera como la adrenalina se organiza dentro de la micela se realizaron estudios de las funciones de distribución radial ($g(r)$). Para estos casos, se graficó las $g(r)$'s de los átomos de la cabeza del SDS (S3 y O2), la cola de SDS (E2) y el agua (OW, HW) con átomos de la parte polar de la adrenalina (HO, OH) y de la parte no polar (NT, CT). Esto se realizó con la finalidad de conocer que átomo interactúa con otro y saber por qué parte de la molécula se está absorbiendo la molécula de adrenalina.

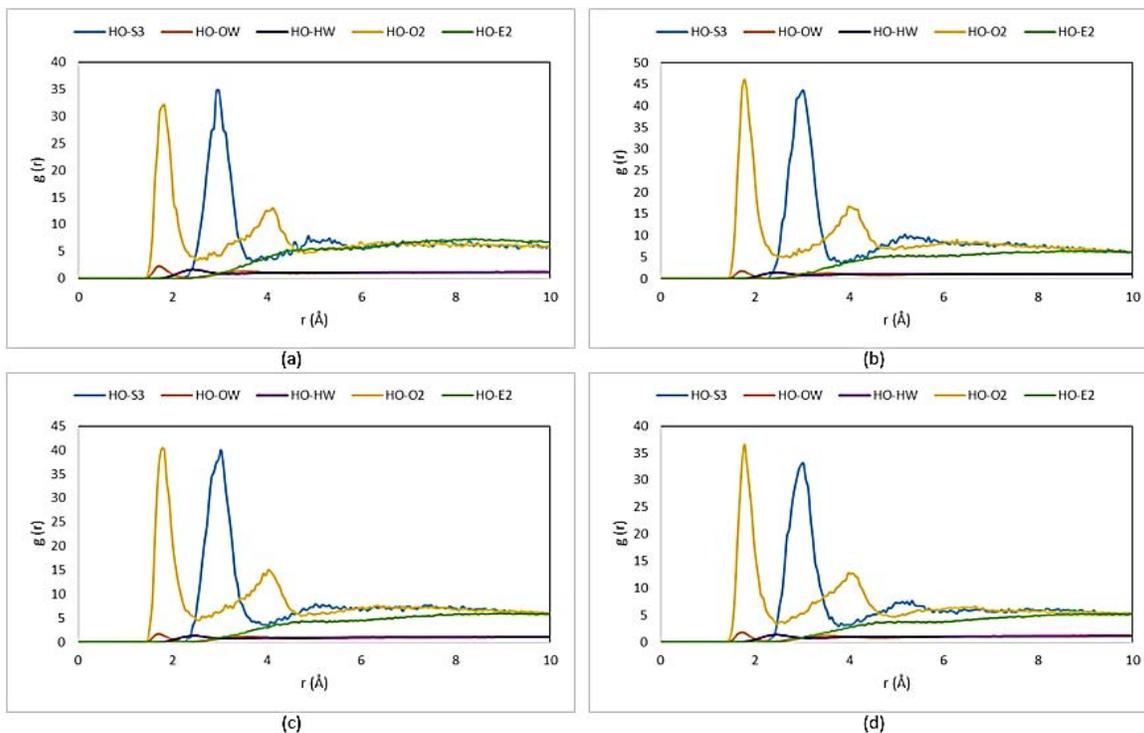


Figura 4. 12: Función de distribución radial del HO de la adrenalina con el átomo S3, O2 y OS del SDS y OW y HW del agua, de las cuatro concentraciones de adrenalina (a) $\chi=0.0029$, (b) $\chi=0.0044$, (c) $\chi=0.0059$ y (d) $\chi=0.0073$.

La figura 4.12 muestra la $g(r)$ del HO en cuatro casos. En todos los casos se observa que el pico más grande es debido a la cercanía de los oxígenos de la cabeza del SDS (línea amarilla) con el grupo HO. También se observa una fuerte interacción del azufre (S3) con este mismo grupo (línea azul). Se puede notar que en las gráficas que las moléculas de agua también se encuentran cerca de las adrenalinas (líneas naranjadas y moradas), por ejemplo el pico de la interacción HO-OW se encuentra a una distancia de 1.7 Å.

La diferencia notable entre las cuatro gráficas es la altura de las $g(r)$'s como se observa la $g(r)$ HO-S3 debido a la distinta concentración de adrenalinas que hay en los distintos sistemas, por ejemplo en las gráficas 4.12 (a) y 4.12 (d) los máximos son menores que los máximos de las figuras 4.12 (b) y 4.12 (c). En los primeros casos hay muy pocas adrenalinas que pueden interactuar con el SDS debido a la poca concentración. Para las concentraciones de $\chi_{adr}=0.0044$ y $\chi_{adr}=0.0059$ la mayoría de las adrenalinas están interactuando con los SDS y no se están agrupando entre sí.

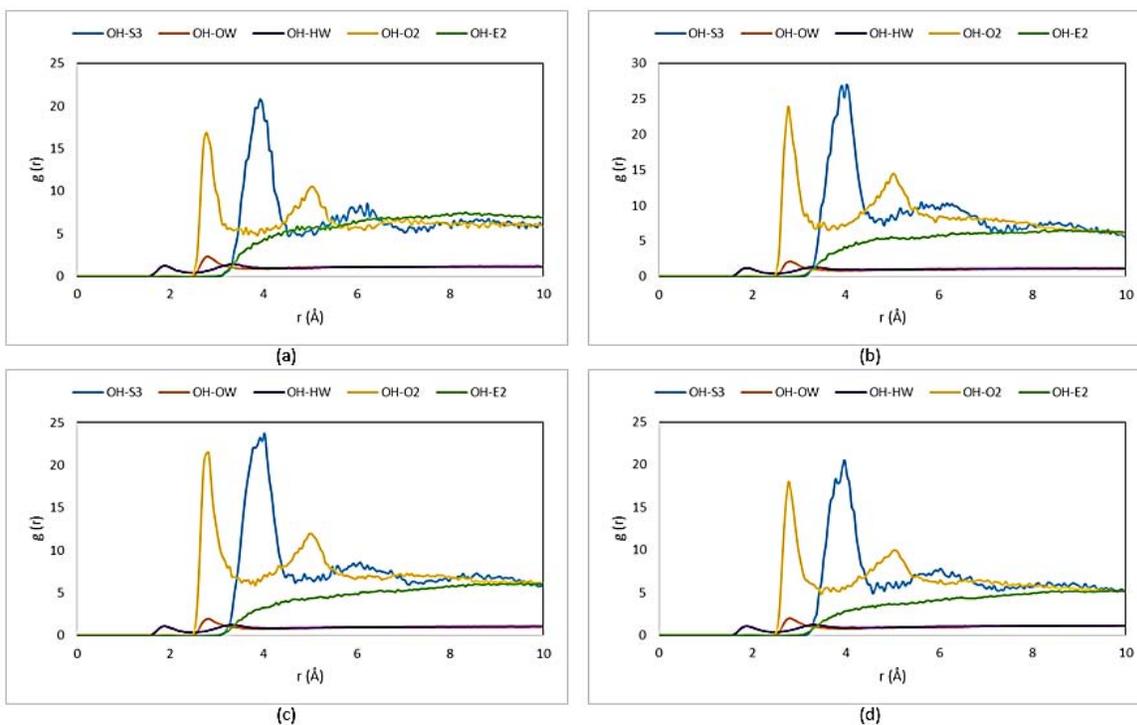


Figura 4. 13: Función de distribución radial del OH de la adrenalina con el átomo S3, O2 y OS del SDS y OW y HW del agua de las cuatro concentraciones de adrenalina (a) $\chi=0.0029$, (b) $\chi=0.0044$, (c) $\chi=0.0059$ y (d) $\chi=0.0073$.

Se observa que en las $g(r)$'s del OH (figura 4.13), el primer pico en aparecer corresponde al hidrógeno del agua sugiriendo que la adrenalina forma algunos enlaces de hidrógenos con el agua en menor medida que con la cabeza del SDS.

En la figura 4.14 se presentan los resultados de la $g(r)$ del grupo amino de la adrenalina (átomos CT, NT) con los grupos S3, O2, OS y E3 del SDS y con la molécula de agua (HW,OW).

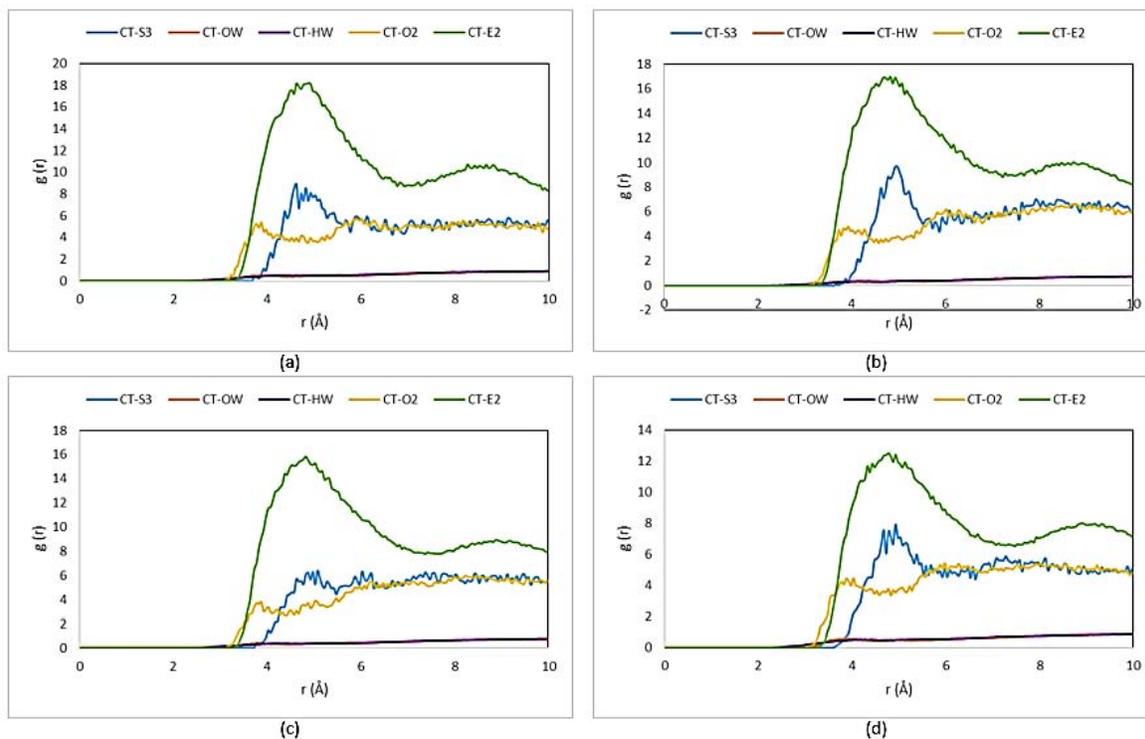


Figura 4. 14: Función de distribución radial del CT de la adrenalina con el átomo S3, O2 y OS del SDS y OW y HW del agua de las cuatro concentraciones de adrenalina (a) $\chi=0.0029$, (b) $\chi=0.0044$, (c) $\chi=0.0059$ y (d) $\chi=0.0073$.

Tal como se puede apreciar en la figura 4.14, el hidrógeno y oxígeno del agua (línea morada y naranja) se encuentran retiradas de la parte del grupo amino de la molécula de adrenalina, lo que indica que no hay mucha interacción entre las moléculas de agua y el grupo amino de la adrenalina.

El pico más alto de las $g(r)$ corresponde a las gráficas del grupo CT con E2 (línea verde), lo que señala que estos átomos de esta parte de la adrenalina se encuentran rodeados en su mayoría por los átomos de la cola del SDS, indicando que esta parte de la adrenalina está apuntando a las colas del SDS.

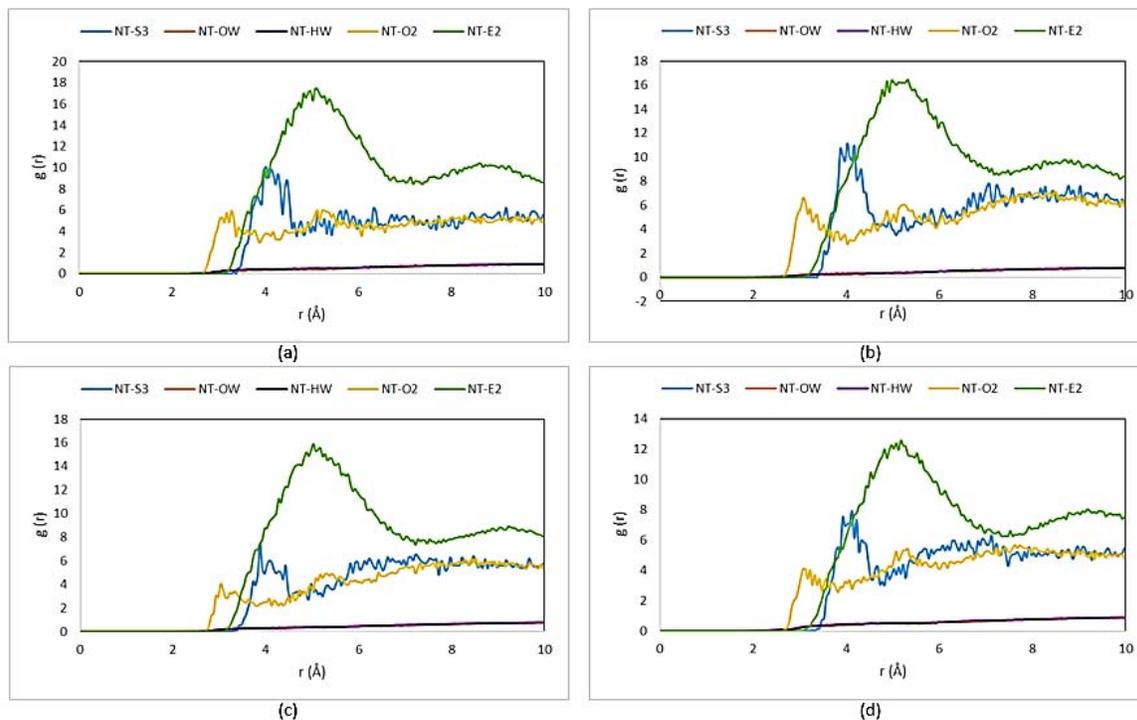


Figura 4. 15: Función de distribución radial del NT de la adrenalina con el átomo S3, O2 y OS del SDS y OW y HW del agua, de las cuatro concentraciones de adrenalina (a) $\chi=0.0029$, (b) $\chi=0.0044$, (c) $\chi=0.0059$ y (d) $\chi=0.0073$.

La distribución del átomo NT de la adrenalina y los demás átomos del SDS se muestra en la figura 4.15. Los primeros picos que se notan son los que corresponden a los oxígenos de la cabeza del SDS (línea amarilla), indica que este átomo está apuntando hacia la cabeza del SDS. El pico más alto corresponde a las gráficas de NT-E2 (línea verde), el cual se encuentra localizado a una distancia de casi 4 Å en comparación con los otros que están a una distancia de casi 5 Å. De las gráficas también se puede observar que la probabilidad de encontrar a un átomo de la cabeza del SDS cerca del grupo NT es menor que el de un átomo de la cola.

De todos estos cálculos se puede decir que las moléculas de adrenalina son adsorbidas por la micela del SDS de tal manera que los grupos HO y OH de la adrenalina se encuentran cerca a las cabezas del SDS y el grupo amino se encuentra insertada dentro de la micela del SDS.

4.4 INFLUENCIA DE LA ADRENALINA SOBRE LA MICELA DE SDS

Es importante notar que al agregar moléculas de adrenalina al sistema conformado por agua-SDS sobre una superficie de grafito, la forma de la micela no cambia. En todos los casos se obtiene una micela con forma de hemicilindro. Lo que se ve afectado por la adición de la adrenalina es la longitud de la cola del SDS, es mayor cuando se tienen moléculas de adrenalina. Por otro lado también se observa que al agregar adrenalina al sistema el diámetro de la micela va disminuyendo y la altura de la micela va aumentando.

La tabla 4.1 resume los datos obtenidos de las micelas en las diferentes simulaciones. En la longitud de la cola del SDS no se observa alguna tendencia en cuanto a la adición de la adrenalina. Tal vez este parámetro no depende mucho de la concentración de adrenalina. La longitud en todos los casos es menor a la longitud del SDS en su configuración trans (13.87 Å) o sea que la cadena de la cola se encuentra estirada.

	longitud cola SDS Å	Diámetro Å	Altura Å
SDS-agua	11.58±0.14	21.53±0.42	19.60±0.69
SDS- $\chi_{adr}=0.0029$	12.79±0.19	19.28±0.19	21.18±0.35
SDS- $\chi_{adr}=0.0059$	12.21±0.19	17.02±0.19	23.59±0.66
SDS- $\chi_{adr}=0.0044$	12.24±0.18	17.47±0.28	24.27±0.75
SDS- $\chi_{adr}=0.0073$	12.31±0.15	16.44±0.31	25.55±0.65

Tabla 4.1 Parámetros que se obtuvieron de las micelas

La figura 4.16 muestra la proporción que se tiene en el número de defecto gauche sobre los diedros trans. Se observa que cuando no se tiene adrenalina en el sistema la relación mayor que cuando se agregan moléculas de adrenalina.

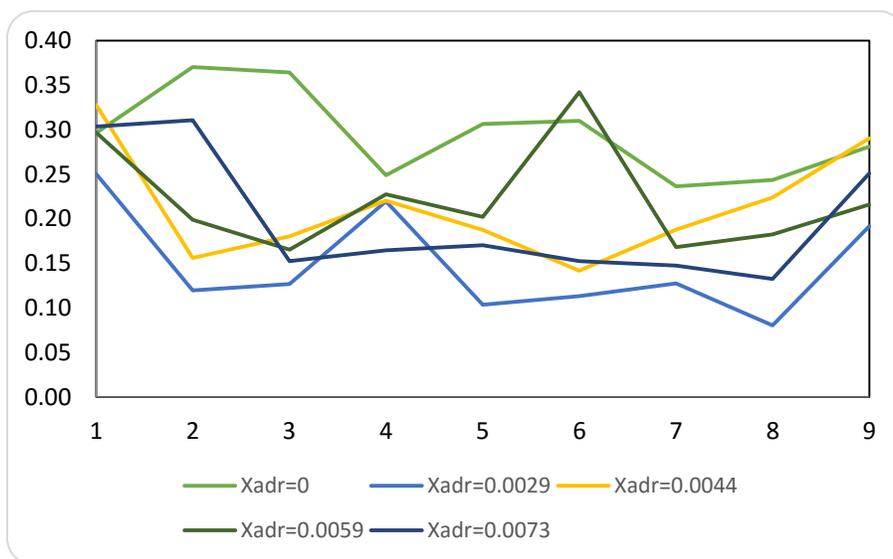


Figura 4. 16: Relación gauche/trans de la cola del SDS para los sistemas simulados.

La gráfica 4.17 y 4.18 son gráficas de $g(r)$ del oxígeno del agua con los átomos de la cabeza. Para todos los casos los picos se encuentran en la misma posición, pero el valor de la $g(r)$ para los sistemas con adrenalina es menor, lo que indica que la adrenalina interactúa mucho más con la cabeza del SDS que con el agua o sea que tienen más adrenalinas alrededor que agua.

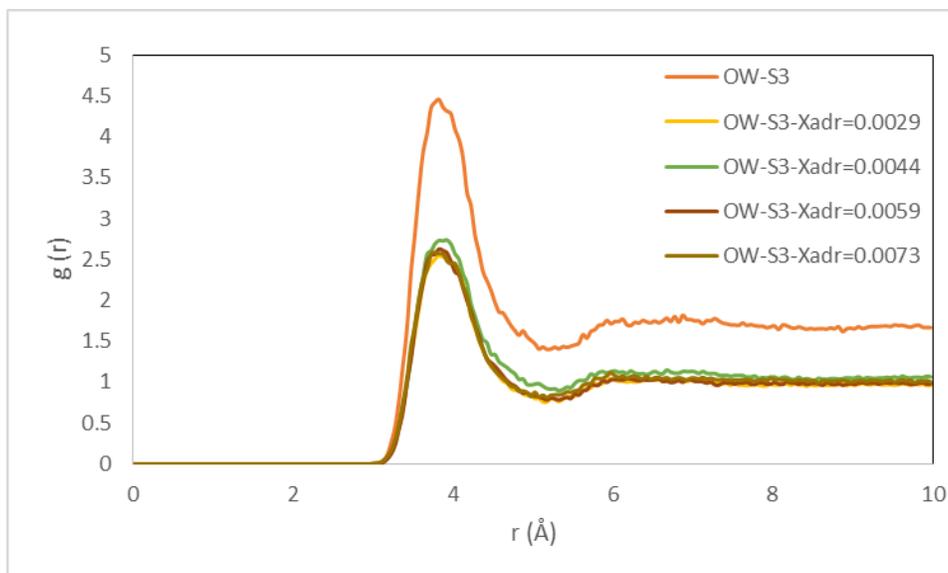


Figura 4. 17: Función de distribución radial del azufre (S3) de la cabeza del SDS y el oxígeno del agua y distintas concentraciones de adrenalina.

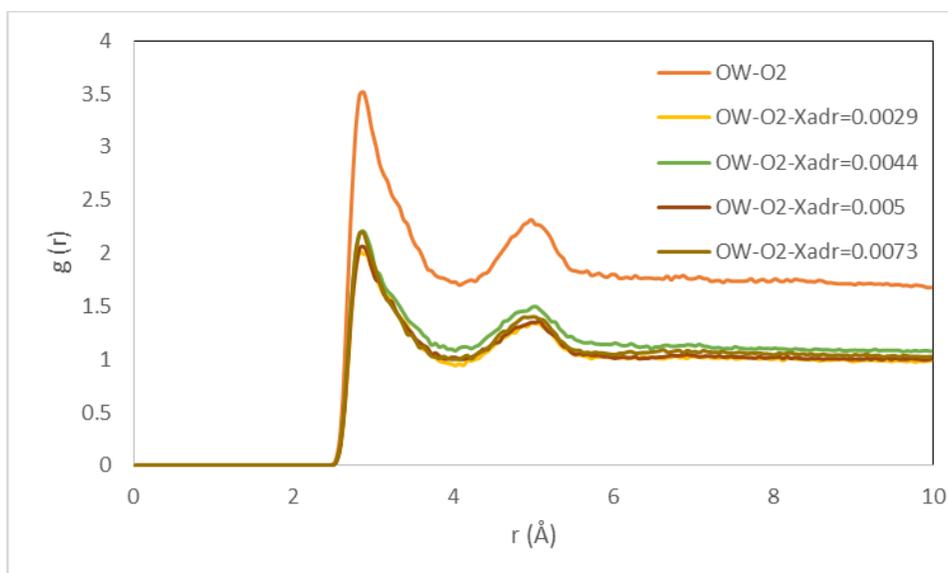


Figura 4. 18: Función de distribución radial del oxígeno (O2) de la cabeza del SDS y el oxígeno del agua y distintas concentraciones de adrenalina.

Las funciones de $g(r)$ del hidrógeno del agua con las cabezas del SDS presenta el mismo comportamiento en cuanto a la forma de las gráficas, la adrenalina provoca que la cabeza del SDS tenga menos moléculas de agua rodeándolas. De igual manera se observa que el hidrógeno sirve de puente con los oxígenos de la cabeza del SDS (figuras 4.19 y 4.20).

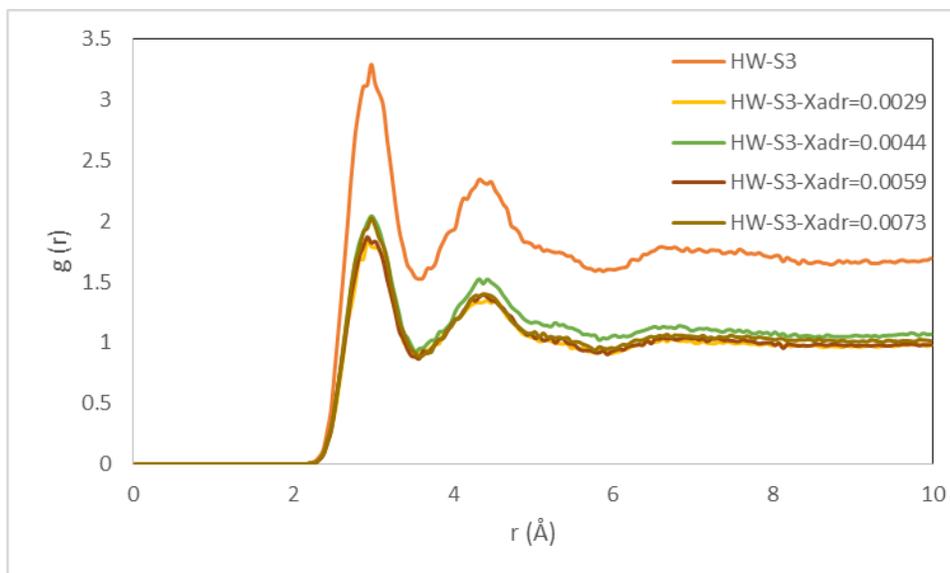


Figura 4. 19: Función de distribución radial del azufre (S3) de la cabeza del SDS y el hidrógeno del agua y distintas concentraciones de adrenalina.

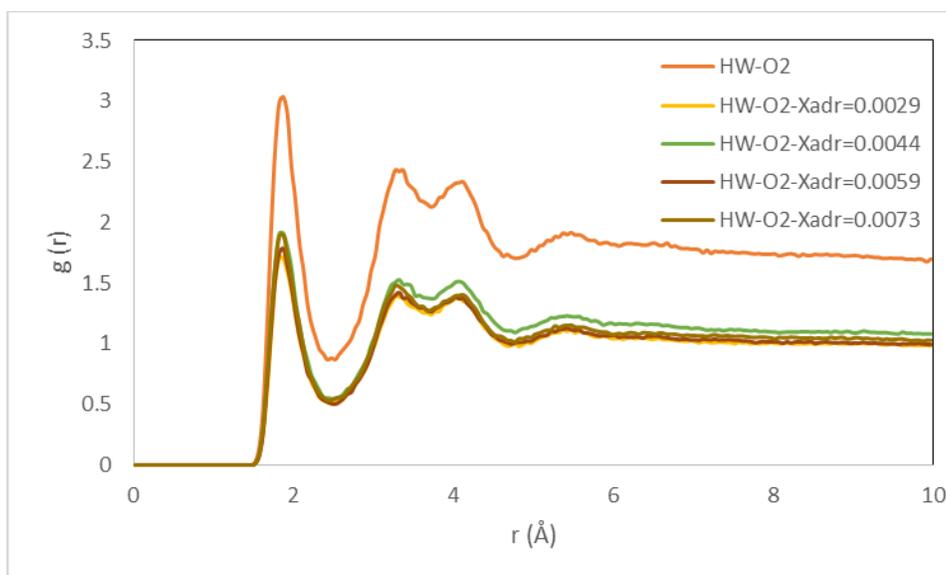


Figura 4. 20: Función de distribución radial del azufre (S3) de la cabeza del SDS y el hidrógeno del agua y distintas concentraciones de adrenalina.

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES

En este trabajo se llevaron a cabo simulaciones computacionales para estudiar la interacción de un surfactante y un neurotransmisor (adrenalina). Hasta el momento, en la literatura se han encontrado algunos estudios experimentales de estos sistemas, sin embargo, de dichos experimentos no ha sido posible determinar la forma precisa de como las moléculas de adrenalina se absorben sobre los agregados moleculares de surfactantes ni de la estructura de las micelas sobre una superficie sólida.

Así entonces, del presente trabajo se desprenden las siguientes conclusiones.

1. Para el estudio del sistema surfactante-adrenalina se propuso un campo de fuerzas para la molécula de adrenalina apoyado en los parámetros que se encontraron en las referencias bibliográficas. Se encontró que este campo de fuerzas reproduce de manera cualitativa el comportamiento de la adrenalina con el surfactante.
2. Con el campo de fuerzas propuesto se realizaron simulaciones de tensión superficial para validar el modelo. Debido a que no fue posible hallar datos experimentales de la tensión entonces se buscó el comportamiento cualitativo del sistema, esto es que la adrenalina redujera a la tensión superficial de la interfase líquido/vapor.
3. Diversos experimentos de identificación de adrenalina han encontrado que las moléculas de SDS forman un agregado micelar sobre un electrodo de grafito. Este comportamiento se observó de misma manera en la simulación computacional.
4. Existen también datos experimentales que sugieren la formación de un complejo de inclusión entre micelas de surfactantes y moléculas de adrenalina, sin embargo, no ha sido posible determinar la forma de dichos complejos. De las simulaciones computacionales se encontró una posible estructura de este complejo, en donde las moléculas de adrenalina se adhieren a las moléculas de SDS y que están unidas por las partes polares de ambas moléculas.
5. Los sistemas de adrenalina-agua-SDS mostraron que la micela de SDS no cambio su forma hemisférica al aumentar la concentración de adrenalina. Sin embargo al aumentar la concentración de adrenalina la altura del agregado aumenta y el diámetro disminuye.
6. A partir de los perfiles de densidad de los sistemas se observó que la adrenalina se inserta de forma paralela a las capas de SDS que forman la micela. Además de las distribuciones radiales de los átomos de la adrenalina (HO, CT y NT) se identificó que parte de la molécula se encuentra rodeadas de surfactante SDS. La cabeza polar del SDS (SO^{-}_4) interactúan con la parte de la adrenalina que contiene el grupo OH. La otra parte de la molécula de adrenalina que contiene al grupo terminal amina se encuentra en el interior de la micela del SDS.
7. La parte que corresponde al grupo catecol (que corresponde al anillo de la adrenalina y los grupos OH) por la parte de los hidroxilos se encuentran cerca de las cabezas del SDS y de las moléculas de agua. Por otro lado, se observó que la parte terminal de la molécula de adrenalina está rodeada de las colas del surfactante.

TRABAJO A FUTURO

Como complemento a este trabajo de tesis se proponen los siguientes puntos.

- Optimizar los parámetros del campo de fuerzas de la adrenalina ya que al parecer aún no se cuenta con trabajos anteriores que involucren neurotransmisores.
- En este trabajo se utilizó una sola concentración de SDS, por lo que se propone trabajar con bajas y altas concentraciones de surfactantes para estudiar el efecto sobre la adsorción de adrenalina.
- Una vez optimizado el campo de fuerzas hay que tratar de adaptarlos a las otras dos catecolaminas que son la dopamina y la noradrenalina para poder simular estos sistemas y ver si se comportan de manera similar a la adrenalina.

6. APÉNDICE A. PARÁMETROS DE INTERACCIÓN EN EL MODELO

Como se mencionó en el capítulo 3, los parámetros utilizados para definir los potenciales intra e intermoleculares se obtuvieron de trabajos ya publicados mientras que para el caso de la adrenalina, se recurrió a las referencias bibliográficas de donde se obtuvieron los parámetros de interacción.

6.1 PARÁMETROS INTRAMOLECULARES DEL AGUA

Se utilizó el modelo *simple point charge model* (SPC) (33), (38), para simular las interacciones entre las moléculas de agua.

Los parámetros del modelo SPC se representan en la tabla A.1.

átomo	OW	HW,
Distancia a H Å	1.000	1.633
q_e	-0.8200	0.4100

Tabla A.1 Parámetros del agua para un modelo SPC

6.2 PARÁMETROS INTRAMOLECULARES DEL SDS

En la figura A.2 se muestra la forma de la molécula del SDS, con los átomos etiquetados para describir las constantes numéricas empleadas en el campo de fuerza. En la figura A1 se muestra un esquema de los átomos que componen a la molécula del SDS y sus posiciones dentro de la misma (32).

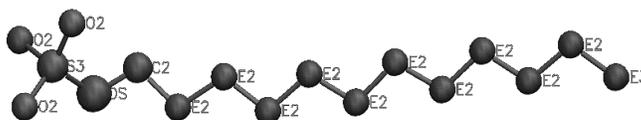


Figura A. 1 Molécula de SDS utilizada en el modelo.

6.2.1 Potencial de enlaces

Los parámetros k_r y r_0 de la ecuación 2.16 del capítulo 2, que se usan en las simulaciones están en la tabla A.2 (32).

Enlace	k_r (Kcal/molÅ ²)	r_0 (Å)
S3-O2	900	1.46
S3-OS	600	1.58
OS-C2	600	1.42
C2-E2	620	1.530
E2-E2	620	1.530
E2-E3	620	1.530

Tabla A.2 Parámetros del potencial de enlace del SDS.

6.2.2 Potencial de ángulo de valencia

En la tabla se muestran dichos parámetros k_θ y θ_0 de la ecuación 2.17 (32).

Enlace	k_θ (Kcal/mol rad ²)	θ_0 (deg)
O2-S3-O2	102	115.4
O2-S3-OS	102	102.6
S3-OS-C2	124.30	109.50
C2-E2-E2	124.30	111
E2-E2-E2	124.30	111
E2-E2-E3	124.30	111

Tabla A.3 Parámetros del potencial de ángulo del SDS.

6.2.3 Potencial de ángulo de torsión

Aquí se utilizaron dos tipos de potencial, el potencial Ryckaert-Bellemans para las colas hidrocarbonadas y el potencial coseno para la cabeza polar. La forma de los potenciales se muestra a continuación.

$$U(\phi_{ijkn}) = A[1 + \cos(n\phi - \delta)]$$

$$U(\phi_{ijkn}) = A[a_0 + \sum_{i=1}^5 a_i \cos^i \phi]$$

Enlace	A (Kcal/mol rad ²)	δ (rad)	n
O2-S3-O2-C2	0.250	0.000	3.0000
S3-OS-C2-E2	0.725	0.000	3.0000
OS-C2-E2-E2	1.000	0.000	3.0000

Tabla A.4 Parámetros del potencial de ángulo de torsión para la cabeza del SDS.

Enlace	a_0	a_1	a_2	a_3	a_4
C2-E2-E2-E2	1.9872	0.0000	3.0000	0.5000	0.0000
E2-E2-E2-E2	1.9872	0.0000	3.0000	0.5000	0.0000
E2-E2-E2-E3	1.9872	0.0000	3.0000	0.5000	0.0000

Tabla A.5 Parámetros del potencial de ángulo de torsión para la cola del SDS.

6.2.4 Cargas atómicas

Las cargas de cada sitio de la molécula son (32), (39):

Tipo de átomo	Carga (e)
S3	1.2840
O2	-0.6540
OS	-0.4590
C2	0.1370
E2	0
E3	0

Tabla A.6 Cargas de los átomos del SDS.

Donde e es la carga del electrón que tiene un valor de $1.602176487 \times 10^{-19}$ C.

6.3 PARÁMETROS DE LA MOLÉCULA DE ADRENALINA.

A continuación se muestra una figura de la molécula de la adrenalina para ilustrar la posición de los átomos que componen la molécula de adrenalina.

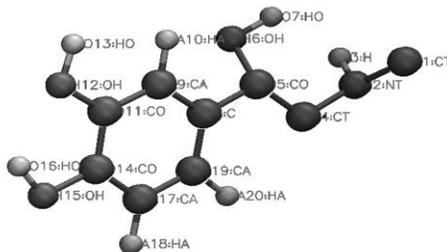


Figura A. 2 Posición y numeración de los átomos dentro de la molécula de adrenalina.

átomo	posición	átomo	posición
CT	1,4	HO	7,13,16
NT	2	C	8
H	3	CA	9,17,19
CO	5,11,14	HA	10,18,20
OH	6,12,15		

Tabla A.7 Posición de los átomos dentro de la molécula de adrenalina.

6.3.1 Potencial de enlaces

En la tabla se muestran los valores usados (34), (35) (40), (41).

Átomos enlazados	k_r (Kcal/molÅ ²)	r_{eq} (Å)
1-2, 2-4	900	1.470
2-3	895	1.000
4-5	800	1.530
5-6	800	1.430
5-8	1000	1.390
6-7, 12-13,15-16	750	1.000
11-12, 14-15	900	1.360

Tabla A.8 Parámetros del potencial de enlace de la adrenalina.

Los átomos que conforman al cuerpo rígido son los que ocupan las posiciones: 8, 9, 10, 11, 14, 17, 18, 19, 20.

6.3.2 Potencial de ángulo de valencia

Los parámetros utilizados para los potenciales de torsión se presentan en la siguiente tabla (34), (35) (40), (41).

Átomos enlazados	k_{θ} (Kcal/mol rad ²)	θ_{eq} (deg)
1-2-3, 1-2-4, 3-2-4	90	109.5
2-4-5	110	111
4-5-6, 4-5-8, 6-5-8 5-6-7	109.5	110
5-8-9, 5-8-19, 9-11-12, 15-14-17	100	120
12-11-14, 15-14-17	100	115
11-14-15	120	115
11-12-13, 14-15-16	95	109.5

Tabla A.9 Parámetros del potencial de ángulo de la adrenalina.

6.3.3 Potencial de ángulo de torsión

Los parámetros utilizados para los potenciales de torsión se presentan en la tabla A.10. (34), (35) (40), (41).

Enlace	A (Kcal/mol rad ²)	δ (rad)	n
5-4-2-1	0.90761	0.000	3.0000
8-5-4-2	1.40919	0.000	3.0000
4-5-6-7	0.31050	0.000	3.0000
4-5-8-19	0.09554	0.000	2.0000

Tabla A.10 Parámetros del potencial de ángulo de torsión la adrenalina.

6.3.4 Cargas atómicas

Es necesario asociarles cargas a cada uno de los átomos de la molécula. (41), (42).

átomo	Carga (e)	átomo	Carga (e)
CT	0.0	HO	0.398
NT	-0.280	C	0.00
H	0.280	CA	-0.100
CO	0.150	HA	0.1000
OH	-0.548		

Tabla A.11 Cargas de los átomos que conforman la adrenalina.

6.4 PARÁMETROS PARA POTENCIAL DE LENNARD-JONES

Potencial de LJ	ϵ Kcal/mol	σ Å
GR	0.05564	3.4
OW	0.15539	3.1659
HW	0	1.7818
S3	0.25	3.55
O2	0.2	3.15
OS	0.17	3
C2	0.118	3.905
E2	0.118	3.905
E3	0.175	3.905
NA	0.115	2.275
CT	0.067	3.52
NT	0.17	3.3
H	0	0
OH	0.17	3.12
HO	0	0
CA	0.07	3.55
HA	0.03	2.42

Tabla A.12 Parámetros del potencial intermolecular Lennard-Jones entre pares atómicos (32), (39), (40), (43), (44).

REFERENCIAS

1. *Selective Determination of Epinephrine in the Presence of Ascorbic Acid and Dopamine at Silver Doped Polyglycine Modified Electrode.* **Xia, Li, Meifeng, Chen y Xinying, Ma.** 2012, International Journal Of Electrochemical Science, Vol. 7, págs. 167-174.
2. *Selective Determination of Epinephrine in the Presence of Ascorbic Acide and Dopamine Using a Glassy Carbon Electrode Modified with Valine.* **Xia, Li, y otros.** 1, 2010, International Journal of Chemistry, Vol. 2, págs. 206-211.
3. *On the electrochemistry of dopamine in aqueous solution. Part I: The role of [SDS] on the voltammetric behavior of dopamine on a carbon paste electrode.* **Corona-Avenidaño, S y Alarcón-Ángeles, G.** 609, 2007, Journal of Electroanalytical Chemistry, págs. 17-26.
4. *Simultaneous Electrochemical Determination of Adrenaline and Ascorbic Acid: Influence of [CTAB].* **Corona-Avenidaño, S. y Alarcón-Ángeles, G.** 12, 2009, Journal of The Electrochemical Society, Vol. 156, págs. J375-J381.
5. *The Effect of the [SDS] on the Electrochemical Response of Adrenaline at Acid pH.* **Espinoza-Castañeda, M. y Corona-Avenidaño, S.** 1, 2009, ESC Transactions, Vol. 20, págs. 167-173.
6. *¿Qué sabe Ud. Acerca de... Dinámica Molecular?* **Lozano-Aponte, Jorge.** 1, 2014, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 45, págs. 86-88.
7. **Ponce Mejía, T.** *Fundamentos psicopedagógicos.* México : Red Tercer Milenio., 2012.
8. **Samper, H.** *Psicobiología Hoy.* Manizales : Universidad de Manizales, 1996.
9. **Brailowsky, S.** *Las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología.* México : Fondo de Cultura Económica, 1995.
10. **García, J.** *Hormonas: Mensajeros químicos y comunicación celular.* México : Fondo de Cultura Económica, 1987.
11. **Velasco, A. y San Román, L.** *Farmacología Fundamental.* México : McGraw Hill-Interamericana, 2003.
12. **Schulz, B. P.** , *Electroquímica de Sistemas con Surfactantes, Curso de Posgrado, Centro Universitario de Ciencias e Ingenierías, Departamento de Ingeniería Química, Universidad de Guadalajara.* 1988.
13. *The reliability of molecular weight determinations by dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis.* **Weber, K. y Osborn, M.** 16, 1969, J. Biol. Chem., Vol. 244, págs. 4406-4412.
14. **Milton, J. Rosen.** *Surfactants and Interfacial Phenomena.* Segunda. s.l. : John Willey & Sons, 1989.
15. *Constitution and Properties of surface-active substances. II Sorption of anionic surface-active substances on textile fibers.* **Kölbel, H. y Hörig, K.** 71, 1959, Angew. Chem., págs. 691-697.

16. *Equilibrium adsorption isotherms for wool/detergent systems: II. The adsorption of sodium hexadecyl sulfate by wool.* **Griffith, June C. y Alexander, A. E.** 3, 1967, Journal of Colloid and Interface Science, Vol. 25, págs. 317-321.
17. **Wakamatsu, T. y Fuerstenau, D. W.** . *Adsorption from Aqueous Solution.* Washington, DC : American Chemical Society, 1968.
18. *Influence of surfactants on the colloidal chemical behavior of highly dispersed silica in polar and nonpolar solvents.* **Rupprecht, H. y Liebl, H.** 250, 1972, Kolloid Z.Z. Polym., Vol. 7, págs. 719-723.
19. *Reactions of surfactants with montmorillonite: adsorption mechanisms.* **Law, J. P. Jr. y Kunze, G. W.** 3, 1966, Soil Sci. Soc. Am. Proc., Vol. 30, págs. 321 -327.
20. *Interactions responsible for the selective adsorption of nonionic organic compounds on alumina. Comparisons with adsorption on silica.* **Snyder, L. R.** 2, 1968, J. Phys. Chem., Vol. 72, págs. 489-494.
21. *Adsorption of alkylbenzene sulfonate surfactants at the alumina-water interface.* **Dick, S. G., Fuerstenau, D. G. W. y Healy, T. W.** 3, 1971, J. Colloid Interface Sci. , Vol. 37, págs. 595-602.
22. **Moroi, Y.** *Micelles Theoretical and Applied Aspects.* New York : Springer Science, 1992.
23. *Use of Neural Network In Procees Thermodynamics, diffusion, and process control and simulation applications.* **Otero, F.** 4, 1998, Cienc. Tecnol. Futuro, Vol. 1, págs. 49-64.
24. **Hiemenz, P. C. y Rajagopalan, R.** *Principles of Colloid and Surface Chemistry.* New York : Marcel Dekker, 1997.
25. **Guitierrez, Gonzalo.** <http://www.fis.unam.mx/>. [En línea]
<http://www.fis.unam.mx/~ramon/CursoDF/Material%20Didactico/Clase060413/ELEMENTOS%20E%20SIMULACION%20COMPUTACIONAL.pdf>.
26. **Allen, M. y Tildesley, D.** *Computer Simulations of Liquids.* Oxford : Oxford Science Publications, 1980.
27. **Frenkel, D. y Smit, B.** *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications.* s.l. : Academic Press, 1996.
28. **Sadus, R. J.** *Molecular Simulations of Fluids.* s.l. : Elsevier, 2002.
29. **Smith, W., Forester, T. R. y Todorov, I. T.** The DL POLY 2 User Manual 2.20. 2009.
30. **Rodriguez, T.** Una descripción molecular del escalamiento termodinámico en fluidos (Tesis de Doctorado). UAM, México : s.n., 2013.
31. **Salgado Blanco, D. I.** *Simulaciones Computacionales de una Mezcla de Surfactentes (SDS/SPAN) en una Interfaz H2O/CCl4/H2O (Tesis de Maestría).* UNAM : s.n., 2010.
32. *Self-Aggregation of the SDS Surfactant at a Solid-Liquid Interface.* **Dominguez, H.** 16, 2007, J. Phys. Chem. B, Vol. 111, págs. 4054-4059.

33. **Berendsen, H. J. C., y otros.** Interaction models for water in relation to protein hydration. [ed.] Bernard Pullman. *Intermolecular Forces*. s.l. : Reidel Publishing Company, 1981, págs. 331-342.
34. *Molecular Dynamics Simulation of Dopamine Diffusion within and Permeation through POPC Phospholipid Bilayer Membrane.* **Zhang, J. W., y otros.** 1, 2014, *Acta Phys. Chim. Sin.*, Vol. 30, págs. 183-193.
35. *PRODRG: a tool for high-throughput crystallography of protein-ligand complexes.* **Schüttelkopf, A. W. y van Aalten, D. M. F.** 2004, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.*, Vol. D60, págs. 1355–1363.
36. *Surface tension of the most popular models of water by using the test-area simulation method.* **Vega, C. y de Miguel, E.** 126, 2007, *J. Of Chem. Physic*, pág. 154707.
37. *Molecular dynamics simulations of the surface tension of ionic liquids.* **Gonzalez-Melchor, M., Bresme, F. y Alejandre, J.** 122, 2005, *J. Chem. Phys.*, pág. 104710.
38. *The missing term in efective pair potentials.* **Berendsen, H. J. C., Grigera , J. R. y Straats, T. P.** 24, 1987, *The journal of Physical Chemistry*, Vol. 91, págs. 6269-6271.
39. *Mixtures of Sodium Dodecyl Sulfate/Dodecanol at the Air/Water Interface by Computer Simulations.* **Domínguez, H. y Rivera, M.** 21, 2005, *Langmuir*, págs. 7257-7262.
40. *OPLS All-Atom Model for Amines: Resolution of the Amine Hydration Problem.* **Rizzo , R. C. y Jorgensen, W. L.** 20, 1999, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 121, págs. 4827-4836.
41. *A Biomolecular Force Field Based on the Free Enthalpy of Hydration and Solvation: The GROMOS Force-Field Parameter Sets 53A5 and 53A6.* **Oostenbrink, C., Villa, A. y Mark, A. E.** 13, 2004, *J. Comput Chem.*, Vol. 25, págs. 1656-1676.
42. *Practical Considerations for Building GROMOS-Compatible Small-Molecule Topologies.* **Lemkul, J. A., Allen, W. J. y Bevan, D. R.** 12, 2010, *J. Chem. Inf. Model.*, Vol. 50, págs. 2221-2235.
43. *A New Force Field Molecular Mechanical Simulation of Nucleic Acids and Proteins.* **Weiner, S. J., Kollman, P. A. y Case, D. A.** 3, 1984, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 106, págs. 765-784.
44. *A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Aand Organic Molecules.* **Cornell, W. D., Cieplak, P. y Bayly, C. I.** 19, 1995, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 117, págs. 5179-5197.
45. **Sidney, Yip.** *Handbook of Materials Modeling*. s.l. : Springer, 2005.