



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA

Trabajo de Tesis Doctoral

**INTERACCIÓN DE SOLUTOS NO POLARES EN AGUA:
PROPIEDADES TERMODINÁMICAS Y
ESTRUCTURALES**

Lic. Ferrara Carlos Gastón
Director: Dr. José Raúl Grigera

2011

A mi Mama, a Mariel, a Santi y Tato

A Emi

Al Profesor Emérito, Dr. José Raúl Grigera, o Raúl a secas, porque dentro de lo que es su sana costumbre, soy otro de los que rescato y le dio una oportunidad de hacer lo que le gusta cuando ya se creía *afuera de las canchas*. Por ser paciente, eterno formador, de una extraordinaria inquietud científica, incansable y más que nada una excelente persona. Por toda la paciencia y confianza, gracias.

A dos personas que me empujaron en dos etapas distintas a ser o continuar siendo físico. Al ingeniero aeronáutico Pedro Armengol, que me *exprimió* en la escuela, logrando algo que nunca debe haber sospechado, y es que llegue interesarme la física. A Luis Epele, por que cuando había desistido, me empujo en el momento justo para que siga.

A Osva, porque casi sin conocerme puso su voto de confianza (y su firma!) para que pueda conseguir mi beca de doctorado. Porque con algunas idas y vueltas, parece que estamos en camino a formar un buen equipo de trabajo. Por último y en criollo, por ser un buen tipo.

A Ariel, Ivana y Ramiro, que me aguantan todos los días en la oficina, con una paciencia envidiable, la cual pongo a prueba continuamente y que a pesar de mi eterno esmero no logro encontrarle fin.

A mis compañeros del IFLYSIB. Andrés, que sin su ayuda inicial no hubiese arrancado jamás, a Luis por contribuir en grande a mi pobre conocimiento de fortran, a Manu que es nuestro referente de Linux, a Las Chicas que ya se han acostumbrado a mí y casi no reniegan con mis pedidos y Lola que ha engordado algo más que nuestro espíritu.

A mis amigos, *Nano, Mochilita, Nicola, Ruso, Javi, Fala, Viri, Cabezón y Serg* que siempre están. Nicola, gracias por preocuparte por que yo siga, también me empujaste más de una vez para que llegue.

A la Universidad Nacional de La Plata, que me dio lugar para que me haga un camino, a pesar de que me perdí más de una vez y que me deja todos los días, aunque diga solo nueve horas semanales, hacer algo que realmente me gusta, enseñar. Al Conicet, que sin su contribución no lograríamos hacer todo lo que hacemos e intentamos.

A la FUNDACIÓN ESTENSSORO, que permitió con su confianza y financiamiento que alguien que estaba fuera del sistema, pudiese hacer lo que realmente le gusta e interesa.

Muchas gracias estimados miembros de la fundación!

INDICE

Capítulo 0 – Introducción	1
A. Referencias.....	4
Capítulo 1 – Agua	
A. Composición y Estructura.....	5
B. Interacciones moleculares de corto y largo alcance.....	6
B.1- Interacciones Electroestáticas (largo alcance).....	7
B.2- Interacciones entre moléculas no polares.....	8
I- Repulsión (corto alcance).....	8
II- Dispersión (corto alcance).....	9
B.3- Enlace Hidrogeno (corto alcance).....	11
C. Hielo.....	12
D. Agua Líquida.....	13
D.1- Propiedades del agua líquida.....	13
D.2- Estructura del agua líquida.....	15
D.3-Modelos de simulación para el agua.....	18
E. Referencias.....	21
Capítulo 2: Soluciones acuosas de solutos no polares	
A. Introducción.....	22
B. Termodinámica de Transferencia.....	23
C. Referencias.....	28
Capítulo 3 : Materiales y métodos	
A. Introducción.....	29
A.1- Las simulaciones desarrolladas son clásicas.....	29

A.2 – Los electrones se encuentran en el estado energético fundamental.....	30
A.3 – Los campos de fuerzas son aproximados.....	30
A.4 – El campo de fuerzas es aditivo y analiza solo interacciones de a pares.....	30
A.5 – Las interacciones de largo alcance son tratadas con radios de corte....	31
A.6 – Las condiciones de contorno no resultan naturales.....	31
B. Algoritmo general utilizado en dinámica Molecular.....	33
C. Cálculos de energía libre.....	46
C.1- Introducción.....	46
C.2- Cálculos de energía libre en GROMACS.....	48
D. Formación de agregados.....	50
D.1- Clasificación de los agregados.....	50
D.2- Tamaño de los agregados.....	51
E. Referencias.....	52

Capítulo 4: Resultados y discusión – Parte I – Transición de fase

A. Introducción.....	53
A.1- Detalle computacional general.....	55
B. Concentración y diámetro.....	56
C. Efectos de la temperatura y presión sobre la solubilidad.....	65
D. Transición de fase como función de la temperatura y presión.....	75
E. Importancia del agua en la formación de agregados.....	86
F. Discusión.....	87
G. Referencias	90

Capítulo 5: Resultados y discusión – Parte II – Cálculos de energía libre

A. Introducción.....	91
B. Sistemas medidos y criterios de elección para el cálculo.....	92

C. Calculo de energía libre para asociar una partícula no polar a un agregado.....	96
D. Discusión.....	102
E. Referencias.....	104

Capitulo 6: Resultados y discusión – Parte III – Comportamiento del agua en la vecindad de una pared no polar

A. Introducción.....	105
B. Resultados.....	108
B.1- Coeficiente de auto difusión en agua “bulk” y en agua proximidades de la pared hidrofóbica e hidrofílica.....	108
B.2- Energía de activación para agua “bulk” y en agua proximidades de una pared hidrofóbica e hidrofílica.....	111
B.3 – Densidad para agua “bulk” y en agua proximidades de una pared hidrofóbica e hidrofílica.....	112
B.4- distribución de puentes de hidrogeno para agua “bulk” y en agua proximidades de la pared hidrofóbica e hidrofílica.....	113
C. Discusión.....	118
D. Referencias.....	121

Capitulo 7: Conclusión.....

A. Referencias.....	126
---------------------	-----

Anexo.....

INTRODUCCION

La interacción hidrofóbica desde sus orígenes recientes, su comportamiento atípico y su presencia en sistemas de muy diferente tipo hace que su estudio sea extremadamente interesante.

La que quizás sea la primer mención e interpretación del efecto hidrofóbico fue hecha por Frank y Evans [1] en 1945 quienes hablan del comportamiento anómalo de la entropía de vaporización de solutos no polares en agua, así como el gran efecto de la temperatura sobre el comportamiento de estos solutos no polares en agua. Lo que resulta interesante de este trabajo es que realmente hacen una interpretación del efecto a través de conjuntos de datos experimentales obtenidos de trabajos de diversos autores. Ellos postulan la existencia de estructura en torno al soluto no polar, sugiriendo la formación de “icebergs” y que estos aumentan su tamaño cuando aumenta el tamaño de soluto no polar. También logran conectar a partir de un trabajo de Butler [2] que la solubilidad de las sustancias polares disminuye si presentan grupos no polares. Notablemente mencionan sentirse tentados a especular sobre factores de este tipo en sistemas del origen biológico, donde las soluciones acuosas tienen sustancias que poseen grupos no polares. Lo interesante de este último comentario, es que es precursor de lo que consideramos como la formulación actual de la interacción hidrofóbica, la cual es introducida por primera vez por Kauzmann [3] en 1959, con un argumento orientado al rol que juegan estas fuerzas en el plegamiento de las proteínas.

A pesar de que el efecto hidrofóbico hizo su presentación en sociedad hace algo más de 6 décadas, no existe una comprensión completa del fenómeno en todos sus aspectos como tampoco modelos que lo describan correctamente en plenitud. La ventaja que presenta el intentar en la actualidad construir un modelo para describir este efecto es que se cuenta con una gran cantidad de resultados experimentales que permiten contrastar el modelo.

Aunque resultemos reiterativos, el efecto hidrofóbico tiene más de un aspecto que no está dilucidado correctamente o que los modelos no describen adecuadamente [4].

Uno de estos, el cual no es descrito correctamente por los modelos, es la dependencia de la energía libre de formación de agregados con el número de partículas que conforman el agregado.

Habitualmente para estudiar la interacción hidrofóbica mediante simulación computacional es común usar como modelo una solución diluida de partículas no polares en agua o metano en agua, pero algunos de estos modelos presentan el inconveniente de no poder conformar agregados, favoreciendo en cambio la asociación de pares. Los resultados experimentales [5-6] muestran claramente que la asociación de las partículas no polares en agua se ve favorecida, e incluso se

favorece aun más con el aumento de la temperatura. En realidad la dificultad con estos modelos no pasa únicamente por la posibilidad de conformar agregados, que en principio puede ser atribuible al modelo de agua utilizado, sino que también presentan otras limitaciones, una de ellas es la imposibilidad de reflejar el comportamiento de la asociación con la temperatura.

Además de los problemas que presentan los modelos de simulación para describir correctamente los resultados experimentales, podemos sumar la propuesta de modelos teóricos ajustados en base a modelos de simulación incorrectos. Un ejemplo de esto es el modelo propuesto por Raschke, Tsai y Levitt [4], donde el modelo de simulación muestra un fuerte incremento de la energía de asociación a medida que aumenta el tamaño del agregado, efecto contrario a lo determinado experimentalmente, por lo tanto el modelo teórico propuesto en base a estos resultados es necesariamente erróneo.

Nuestro modelo de simulación refleja correctamente la formación de agregados en todas las condiciones de concentración, así como su dependencia con la temperatura y muestra una fuerte coincidencia con modelos teóricos para la transferencia de solutos no polares entre soluciones acuosas.

Uno de los aspectos más interesantes que presenta la interacción hidrofóbica e inspiración de parte de nuestro trabajo, es la búsqueda de lo que se puede denominar como “una ley de fuerzas” que la describa apropiadamente. Después de 30 años de búsqueda de esta ley, que describa correctamente a esta interacción, se ha llegado a la conclusión de que hay más preguntas que respuestas.

Experimentos recientes para grandes superficies hidrofóbicas muestran un rango de interacción desde 10 a 650 nm [7-9], lo cual está en amplia contradicción con medidas hechas unas décadas atrás en donde la interacción entre dos superficies hidrofóbicas en solución acuosa mostraban un rango de interacción que comprendía desde el contacto hasta los 8 o 10 nm, y se hacía referencia a esta como de largo alcance. El alcance de la interacción hidrofóbica actualmente es motivo de controversia.

Estas nuevas medidas experimentales presentan una gran dificultad, y es que las superficies hidrofóbicas utilizadas en las medidas experimentales presentan contribuciones a la interacción de distinto tipo, que dada la complejidad de la superficie hace que sea difícil discriminar cada una de las contribuciones, además de la dificultad agregada por el hecho de que la solución que no es de agua pura. La sugerencia hecha por los autores de estas medidas, para construir una ley de fuerzas es que se la debe pensar como compuesta de tres regímenes diferentes: uno de largo alcance que abarca desde valores comprendidos desde los 10 o 20 nm hasta varios cientos de nm de la superficie, producido indirectamente por la interacción hidrofóbica, una segunda región en donde se

denomina a la interacción como *interacción hidrofóbica pura de largo alcance*, que comprende la región desde los 15 nm hasta 1 o 1,5 nm de la superficie y por último la región que comprende desde el contacto con la superficie hasta 1 o 1,5 nm, denominando a la interacción en esta última región como *interacción hidrofóbica pura de corto alcance*.

Esta nueva propuesta de separar cuales son los factores que producen la interacción hidrofóbica en 3 regímenes evidentemente plantea varios puntos que pueden ser controversiales, aunque desde nuestro punto de vista lo convierte en una visión extremadamente interesante. El sistema que hemos propuesto para analizar la influencia de una pared hidrofóbica sobre el agua en las cercanías puede contribuir a validar esta propuesta, así como también puede aportar sobre el análisis del alcance de la interacción hidrofóbica pura.

Está claro que la simulación computacional puede aportar al esclarecimiento de los mecanismos responsables de la interacción hidrofóbica así como a la formación de modelos teóricos, pero el aporte solo es válido si los modelos de simulación muestran una profunda concordancia con los resultados experimentales.

Nuestro trabajo en principio buscó construir modelos de simulación que concuerden con los resultados experimentales y no presenten ninguna de las limitaciones antes mencionadas. Una vez construidos estos modelos, procuramos contribuir sobre algunos de los aspectos que no están claramente dilucidados de la interacción hidrofóbica y que aun son motivo de controversia.

A. Referencias

- [1] H. S. Frank, M. W. Evans. *J. Chem. Phys.* **13**, 507 (1945).
- [2] Butler: Citado por H. S. Frank, M. W. Evans. *J. Chem. Phys.* **13**, 507 (1945).
- [3] W. Kauzmann. *Adv. Protein Chem.* **14**, 1-63 (1959).
- [4] T. M. Raschke, J. Tsai, M. Levitt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 5965–5969 (2001).
- [5] R. B. Hermann. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 4144–4145 (1977).
- [6] J. A. Reynolds, D. B. Gilbert, C. Tanford. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **71**, 2925 (1974).
- [7] M. U. Hammer, T. H. Anderson, A. Chaimovich, M. S. Shell, J. Israelachvili. *Faraday Discuss.* **146**, 299 (2010)
- [8] E. E. Meyer, K. J. Rosenberg, J. Israelachvili. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **103**, 15739 (2006).
- [9] X. Y. Zhang, Y. X. Zhu, S. Granick. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 6736 (2001)

EL AGUA

Dado que nos referiremos a soluciones acuosas es pertinente describir someramente algunas de las propiedades de dicha sustancia. Por lo tanto en este capítulo vamos a tratar de hacer un breve repaso de algunas de sus propiedades más importantes a fines de tener condiciones de referencia para cuando iniciemos el estudio de soluciones acuosas de solutos no polares.

A. Composición y Estructura del Agua

El agua natural es una mezcla de varias formas isotópicas; esto se entiende a partir de todas las formas isotópicas estables que se conocen para el hidrogeno y para el oxigeno.

El isotopo más común de las formas estables del hidrogeno es ^1H (el cual usando un lenguaje en desuso lo podemos llamar *protio*), la segunda forma isotópica más abundante es ^2H (llamado deuterio “D”) y el tercero, de carácter radioactivo, es ^3H (se lo llama habitualmente tritio, “T”). En el caso del oxigeno existen tres isotopos naturales y que son los más estables, el ^{16}O que es el más abundante, el ^{17}O y el ^{18}O , aunque hay mas isotopos de carácter artificial. La abundancia con que se observa cada isotopo en la naturaleza lo podemos resumir en la tabla siguiente (Tabla 1-1) [1]:

Isotopo	Rango variación Fracción Molar
^1H	0,999816–0,999974
^2H	0,000026–0,000184
^{16}O	0,99738–0,99776
^{17}O	0,00037–0,00040
^{18}O	0,00188–0,00222

Tabla 1-1. Fracción Molar de los isotopos de Hidrogeno y Oxigeno

Viendo la cantidad de isotopos naturales para cada átomo que compone el agua, se puede concluir que tenemos varias docenas posibles de especies isotópicas para el agua, pero la abundancia con que aparecen en la naturaleza hace que el agua se encuentre mayoritariamente en la forma H_2^{16}O (99,73%) y en menor cantidad H_2^{18}O (0,2%) o HDO (0,03%) [2].

Las características de la estructura del agua se han podido determinar en su fase gaseosa

mediante espectroscopia vibracional y rotacional. Esta información nos permite modelar al agua como un triángulo isósceles (ver Fig.1-1) con las dimensiones dadas en la Tabla 1-2.

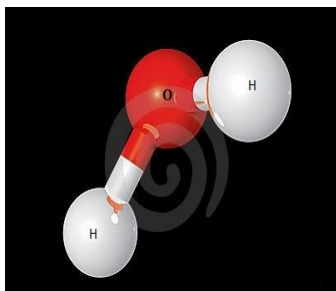


Fig.1-1

Longitud enlace O-H (nm)	H ₂ O
Molécula libre	0,09575
Molécula con puente de H	0,097-0,101
Angulo HOH	H ₂ O
Molécula libre	104,474 °
Molécula con puente de H	105 ° - 109 °

Tabla 1-2. Longitudes de enlaces y ángulos del modelo geométrico del agua

Estos núcleos lejos están de ocupar posiciones fijas unos con respecto a otros, sino que vibran en torno a sus posiciones de equilibrio, incluso a 0° K. Estas vibraciones se pueden describir en términos de un conjunto básico de vibraciones, llamados modos normales [3]

B. Interacciones moleculares de corto y largo alcance

La descripción macroscópica de un sistema (en términos generales y no solamente para el agua) básicamente depende de las interacciones a nivel microscópico. Una descripción precisa implicaría todas las interacciones colectivas de todas las moléculas. Esta metodología dada la cantidad de moléculas presentes en un sistema es impracticable, razón por lo cual solo se considera en los modelos las interacciones de a pares y aditivas.

Considerar solo las interacciones de a pares es una aproximación válida para el cálculo de algunas propiedades macroscópicas, pero falla en la descripción cuando las interacciones no aditivas están presentes y son significativas. Para salvar este inconveniente lo que se hace es incorporar correcciones a los potenciales que tomen en cuenta estos efectos, incluyendo contribuciones no-aditivas, es decir las que no se pueden obtener con la suma de las interacciones de pares (los llamados potenciales efectivos).

A fines de tener las herramientas necesarias vamos a describir algunos de los tipos de

interacciones entre pares de moléculas.

B.1 Interacciones electrostáticas (largo alcance)

Cuando decimos que la interacción electrostática es de largo alcance es un concepto que se puede comprender mejor cuando evaluamos la energía puesta en juego debida a dos iones que interactúan. Consideremos el caso de dos iones aislados, uno de Cl^- y otro de Na^+ , en contacto. La energía potencial entre estos dos iones en vacío es de $-8,36 \cdot 10^{-19} \text{J}$, que es aproximadamente 200kT (donde k es la constante de Boltzmann y T consideramos a la temperatura ambiente, 25°C). Esta energía es del orden de magnitud de la energía puesta en juego en un enlace covalente. La energía generada por la interacción coulombiana de dos iones es del orden de kT cuando los iones se encuentran a una distancia de 56 nm .

Las fuerzas de origen electrostático tienen la particularidad de estar presentes incluso en el caso en que la partícula posee una carga total nula. Cuando la partícula no posee simetría en la distribución de cargas origina lo que conocemos con el nombre de momento dipolar. De hecho esta asimetría en muchos casos produce la presencia no solo de momentos dipolares, sino también de lo que se conoce como momentos de orden superior (cuádruplos, octupólos, etc.) los cuales nos permiten describir mejor el comportamiento de la molécula frente a interacciones y a partir de mediciones experimentales obtener información de la estructura de la molécula.

La presencia de dipolos permanentes genera una energía de interacción que depende de la distancia entre los centros de los dipolos y su orientación relativa. Cuando tenemos un sistema compuesto por moléculas polares las orientaciones relativas de las moléculas dependen de dos factores contrapuestos: del campo eléctrico generado por las moléculas polares que tienden a alinear los dipolos con el campo y la energía térmica que tiende a que las moléculas se orienten al azar. La evidencia experimental [5] confirma que a temperaturas bajas o moderadas el comportamiento de un gas polar es muy distinto de uno no polar.

La energía potencial media (U_{med}^{dip}) entre dos dipolos en vacío, se obtiene promediando sobre todas las orientaciones posibles según el factor de Boltzmann desarrollado en series de potencia de $1/\text{kT}$, quedándonos la energía de interacción dipolar de la forma:

$$U_{med}^{dip} = -\frac{2}{3} \frac{\mu_i^2 \mu_j^2}{(4\pi\epsilon_0)^2 kT r^6} + \dots \quad (1.1)$$

Se ve claramente en la expresión anterior que para una rotación rápida de la molécula la energía varía con una potencia de cuarto orden para el momento dipolar, lo que muestra que si se trata de una sustancia con un momento dipolar del orden de 1 debye o menos la contribución de las fuerzas polares a la energía total es pequeña, pero en el caso de tener una molécula de momento dipolar mayor (como el caso del agua) la contribución a la energía total de la interacción dipolo-dipolo no es despreciable, aunque esta expresión nos muestra una contra cara, y es que a altas temperaturas la interacción dipolo-dipolo es de corto alcance.

En cuanto a los momentos de orden superior vale la pena destacar que la bibliografía no es tan extensa como en el caso de los dipolos, así como el número de experimentos desarrollados para determinarlos es mucho menor. En nuestro caso no sometemos a discusión sus contribuciones a la energía total de un sistema compuesto por moléculas polares, ya que la contribución a la energía hecha por los momentos cuadrupolares va como r^{-10} , lo que significa que los efectos que puede producir sobre las propiedades termodinámicas en general son ínfimos [2-4].

B.2 Interacciones entre moléculas no polares

I. Interacciones de repulsión (corto alcance)

Estas fuerzas aparecen debido a la superposición de los orbitales moleculares. En el caso en que la interacción se produzca entre moléculas cuyos posibles enlaces estén tomados (de esta manera se excluyen las fuerzas de atracción) solo se puede producir, de acuerdo al principio de exclusión de Pauli, fuerzas de repulsión. Los potenciales de repulsión se pueden representar de distintas maneras, de consideraciones teóricas se puede ver que el potencial de repulsión debe ser de una forma exponencial que depende de la distancia intermolecular, pero es conveniente representarlo por alguna expresión más simple, como la que mostramos a continuación:

$$U_{rep}(r) = \frac{C_n}{r^n} \quad (1.2)$$

donde r es la distancia intermolecular, C_n una constante positiva, la cual está relacionada con la estructura de las moléculas interactuantes y n es una constante positiva que generalmente adopta los valores 9 o 12.

II. *Interacciones de dispersión (corto alcance)*

La explicación adecuada para el desconcierto que generaba el comportamiento de una molécula no polar como el argón, la cual presentaba grandes desviaciones con respecto a lo esperado para un gas ideal a presiones moderadas llegó en 1930 de la mano de London, el cual demostró que las moléculas denominadas no polares, eran no polares cuando se analizaba su comportamiento en un cierto periodo de tiempo, ahora cuando el tiempo de análisis se reducía se observaba las oscilaciones de los electrones en torno al núcleo, los cuales originaban una distorsión de la distribución electrónica suficiente grande como para causar un momento dipolar temporal. Este momento dipolar, con magnitud y dirección muy cambiantes, tiene un valor medio nulo en un período de tiempo, sin embargo su valor medio cuadrático no es nulo. Estos dipolos que varían rápidamente producen un campo eléctrico que induce dipolos en las moléculas vecinas. El resultado de esta inducción es una fuerza atractiva denominada fuerza dipolo inducido-dipolo inducido o también conocidas como *fuerzas de London*.

Esta energía entre moléculas no polares es independiente de la temperatura y varía según una serie de potencias de la inversa de la distancia entre ambas, siendo el término principal el de la sexta potencia de la distancia entre ambas. La forma de este término es:

$$U_{disp} = \frac{-C_6}{r^6} \quad (1.3)$$

Si el término principal del potencial tiene esa forma la fuerza atractiva varía según la inversa de la séptima potencia. Esta disminución pronunciada de la fuerza atractiva al aumentar la distancia explica por qué es mucho más fácil fundir o vaporizar una sustancia no polar que una sustancia iónica, para la cual la fuerza atractiva dominante varía con el inverso del cuadrado de la distancia de separación.

Cuando tenemos en cuenta tanto las fuerzas atractivas como las repulsivas entre moléculas no polares se suele suponer que la energía potencial total es la contribución de dos potenciales de la forma siguiente:

$$U(r) = \frac{A}{r^n} - \frac{B}{r^m} \quad (1.4)$$

donde A, B, n y m son constantes positivas, y $n > m$. Esta ecuación fue propuesta por primera vez por Mie en 1903, aunque se suele usar habitualmente la expresión de Lennard-Jones (1.5) dada su buena respuesta para describir la interacción entre moléculas esféricas no polares, siempre y

cuando se utilicen los parámetros apropiados. La expresión para el potencial de Lennard- Jones es:

$$U_{LJ}(r) = \frac{C_{12}}{r^{12}} - \frac{C_6}{r^6} \quad (1.5)$$

A modo de ejemplo mostramos la grafica 2-2 que representa el potencial de Lennard-Jones para un dímero de Argón:

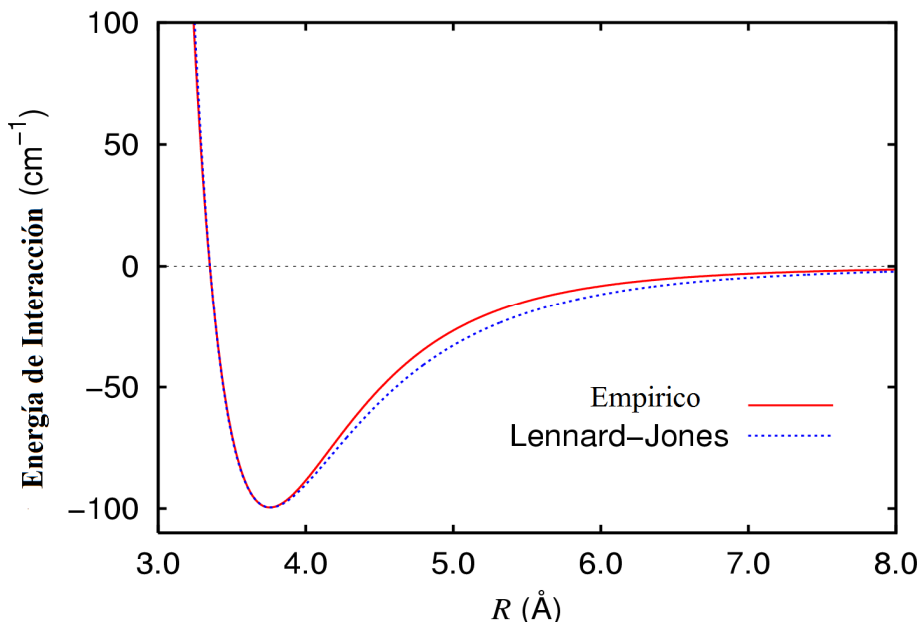


Fig.1-2. Potencial de Lennard-Jones para el Argón obtenido empíricamente y de forma experimental

Se suele expresar el potencial de Lennard-Jones (LJ) en términos del diámetro de colisión (σ) que es igual a la distancia de separación de las partículas cuando el potencial de interacción es nulo y de la profundidad del pozo de potencial (ε). La expresión en estos términos nos queda:

$$U_{LJ}(r) = \frac{4\varepsilon\sigma^{12}}{r^{12}} - \frac{4\varepsilon\sigma^6}{r^6} \quad (1.6)$$

B.3 Enlace de Hidrogeno o Puente de Hidrogeno (corto alcance)

En el caso de esta interacción vamos a poner un poco mas de énfasis en su descripción ya que juega un rol central en los sistemas que estudiamos, así como también lo hace en la formación de estructuras de interés biológico.

Se define un enlace de hidrogeno como el que ocurre entre dos átomos (o centros) X e Y, electronegativos, que en circunstancias adecuadas pueden compartir un protón H^+ . El enlace se

puede esquematizar de la siguiente forma:



Para definir la existencia de un puente de hidrogeno vamos a establecer un grupo de condiciones mínimas que deben cumplirse entre los grupos [2-4] [7-10]:

- Un puente de hidrogeno se forma entre un grupo donador ($X - H$) del protón y un grupo aceptor (Y) donde X es un átomo electronegativo e Y que es el grupo aceptor es un sitio con alta densidad electrónica.
- En la mayoría de los casos el enlace es lineal y altamente localizado. El ángulo del enlace $X - H \cdots Y$ puede variar considerablemente con la consecuencia de un debilitamiento del enlace [7-8].
- La distancia para el enlace $X - H \cdots Y$ en un puente de hidrogeno es menor que la suma de los radios de van der Waals de los elementos.
- Los puentes de hidrogeno se pueden producir entre átomos de la misma molécula o entre moléculas.
- En un puente de hidrogeno un enlace covalente $X - H$ interactúa con el aceptor Y , el enlace covalente se debilita y las propiedades del grupo aceptor Y se modifican. En los casos en que se rompe el enlace covalente se produce una transferencia de protones.

Si buscamos de alguna manera un criterio de comparación para comprender un poco mejor el enlace de hidrogeno podemos hacerlo desde el punto de vista energético. La energía de un enlace covalente suele estar comprendida en un intervalo comprendido entre 200 y 400 kJ/mol, mientras que la energía de un enlace de puente de hidrogeno se encuentra en el intervalo de 4 a 41 kJ/mol. Esta diferencia energética nos muestra porque es más fácil romper un enlace de hidrogeno y porque a altas temperaturas alcanza con la energía cinética de las moléculas para romper estos débiles enlaces. Este debilidad energética de los enlaces de hidrogeno tiene el contrapunto de que los enlaces de hidrogeno presentan un fenómeno de cooperatividad, es decir que favorecen la formación de otros enlaces.

Una descripción más completa del enlace de puente de hidrogeno [9] nos mostraría que esta interacción está compuesta por interacciones de tipo electrostáticas, de dispersión, de transferencia de carga y de repulsión de tipo esférica.

Por último para formarnos una mejor idea de la contribución de los puentes de hidrogeno

presentamos los datos experimentales de algunas propiedades termodinámicas de dos isómeros: el éter dimetílico y el alcohol etílico, los cuales poseen la misma fórmula, C_2H_6O pero los puentes de hidrogeno fuertes solo aparecen en el alcohol [4]. La presencia de los puentes de hidrogeno en el alcohol como muestra la tabla 1-3 hace que los valores del punto de ebullición, entalpia de vaporización y la constante de Trouton sean sensiblemente mayores que los del éter. También la presencia de los puentes hace que el etanol sea completamente soluble en agua, mientras que el éter es sólo parcialmente soluble.

	Etanol	Éter Dimetílico
Punto de ebullición normal ($^{\circ}C$)	78	-25
Entalpía de vaporización en el punto de ebullición normal ($kJ\ mol^{-1}$)	42,6	18,6
Constante de Trouton ($J\ mol^{-1}K^{-1}$)	121	74,9
Solubilidad en agua a $18\ ^{\circ}C$ y 1bar (g100g)	∞	7,12

Tabla 1-3. Datos experimentales sobre la contribución de los puentes de hidrogeno para dos isómeros

C. *Hielo*

Como hielo reconocemos a la fase solidad del agua, el cual no presenta una única forma, de hecho la forma que adopta depende del proceso que produce el cambio de fase. Nuestro interés no está centrado en la fase solida del agua ni mucho menos, pero si nos interesa para tener como referencia que todas las formas de hielo presentan un oxigeno conectado mediante puentes de hidrogeno con cuatro vecinos. Cada oxigeno posee dos puentes como dador y otros dos como receptor de protones, como se ve en la Fig. 1-3.

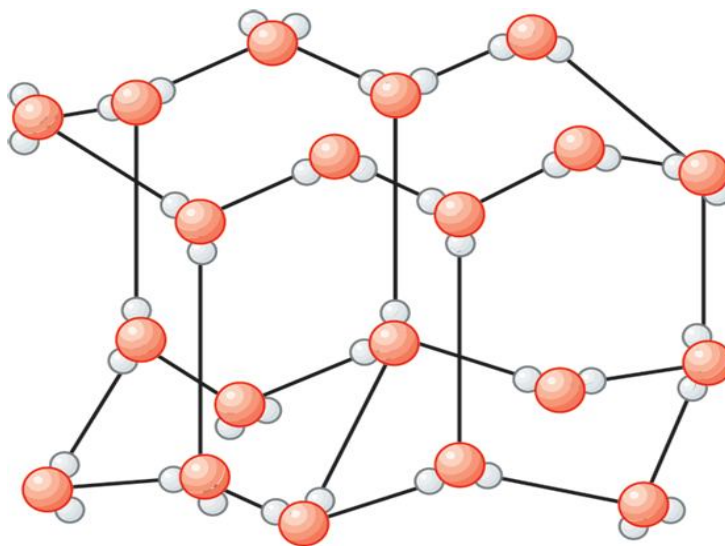


Fig.1-3. Estructura hexagonal del hielo más común en la naturaleza llamado I_h , en condiciones normales de temperatura y presión

Cuando se lo somete a presiones se puede producir una deformación de la estructura, de hecho en alguna de sus formas (hielo VII y VIII) el número de puentes de hidrógeno se conserva, pero aumenta el número de primeros vecinos.

D. Agua Líquida

La descripción que pretendemos hacer en este capítulo es una breve reseña sobre las propiedades del agua en sus tres fases, pero la que más nos interesa es el comportamiento en la fase líquida.

D.1 Propiedades del agua líquida

La primer propiedad que vamos a mencionar es la densidad, sobre la se ve que a diferencia de la mayoría de los líquidos en los cuales se produce una disminución al pasar de su fase sólida a la líquida, en el agua por el contrario se produce un aumento. Cuando se halla en la fase líquida aumenta su densidad hasta llegar a las 4°C (fig.1-4), temperatura a la cual se halla el máximo de densidad y a partir de ese punto a medida que aumenta la temperatura la densidad disminuye. Vale la pena aclarar que este comportamiento se conserva mientras la presión sea moderada.

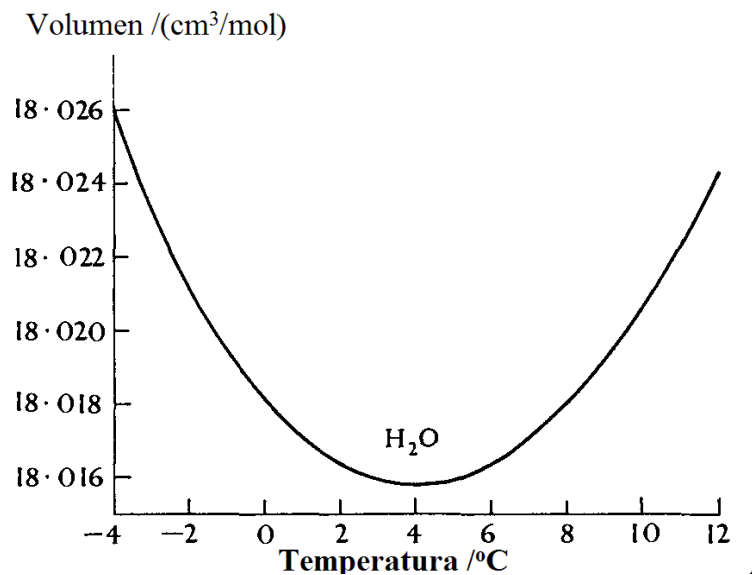


Fig.1-4. Volumen molar del agua a 1 bar de presión basado en referencia [3]

El agua posee otras propiedades cuyo comportamiento es distinto a la mayoría de los líquidos, como es el caso del coeficiente de compresibilidad isotérmica, el cual disminuye a medida que aumenta la temperatura, desde 0 a 46 °C y a partir de esa temperatura comienza a aumentar. Otras propiedades termodinámicas como la capacidad calorífica, la entalpia o entropía muestran comportamientos notables y distintivos, pero solo hacemos mención de ello sin desarrollar.

Si clasificásemos las propiedades del agua nos encontraríamos con otra categoría que correspondería a las propiedades que se llaman habitualmente de carácter dinámico. En este caso vamos a hacer hincapié en una sola propiedad, a modo de repaso, como es el coeficiente de difusión (D). Tiene la virtud de que es posible de medirlo de manera independiente y lo podemos relacionar con el tiempo de relajación (τ), a través de la siguiente expresión:

$$\tau = \frac{\langle r^2 \rangle}{12D} \quad (1.7)$$

donde $\langle r^2 \rangle$ es el desplazamiento medio cuadrático promedio. El coeficiente de auto difusión (agua en agua) medido por medio de un marcador radioactivo como el tritio y el agua a una temperatura de 25 °C tiene un valor de $2,57 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{seg}$.

D.2 Estructura del agua líquida

Estamos acostumbrados a usar el concepto de estructura en sólidos, pero también es posible encontrar estructura en un líquido como el agua. El concepto de estructura en un líquido lo podemos pensar en términos de los tres puntos siguientes:

- Que sea posible definir unidades estructurales en términos de distancias y ángulos de enlace
- Existe un número finito de estas estructuras
- El tiempo de vida de estas estructuras sea al menos mayor en un orden de magnitud que el período de vibración de las partículas en su posición de equilibrio.

Está claro que un cristal esto lo cumple, no así un vidrio. Para ayudar a definir la estructura en un líquido dado su carácter dinámico tenemos una herramienta extremadamente útil como son las llamadas *funciones de distribución radial*. Este método de origen netamente estadístico lo que hace básicamente es pararse en una posición coincidente con la de un átomo arbitrario del líquido, y trazando casquetes a diferentes distancias (cada vez mayores) a partir del átomo de referencia, se observa quienes son los que se encuentran en el primer casquete y se los cuenta y los clasifica en lo que se llama habitualmente como primeros vecinos. En el caso del agua se puede verificar mediante la función de distribución radial que cumple las dos primeras condiciones y la verificación de la última condición se puede comprobar mediante la técnica de relajación dieléctrica

A medida que los casquetes se posicionan más lejos vamos definiendo lo que llamamos como segundos vecinos, terceros vecinos y así sucesivamente. Este mismo mecanismo se repite cambiando el átomo de referencia, y así lo hacemos para todos los átomos. Es fácil ver que a medida que nos alejamos los casquetes son mayores, y el número de vecinos en cada casquete es mayor, por lo tanto para normalizar los gráficos lo que se hace es hacer el producto de la densidad por el volumen del casquete. La función $g(r)$, llamada función de distribución radial, representa la densidad de probabilidad de encontrar un número n de partículas en un dado intervalo. En la figura 5 mostramos la función de distribución del argón [11], a una temperatura de 91.8 K, obtenida por dos mecanismos, mediante cálculos (línea continua) y determinada experimentalmente por rayos x (línea punteada).

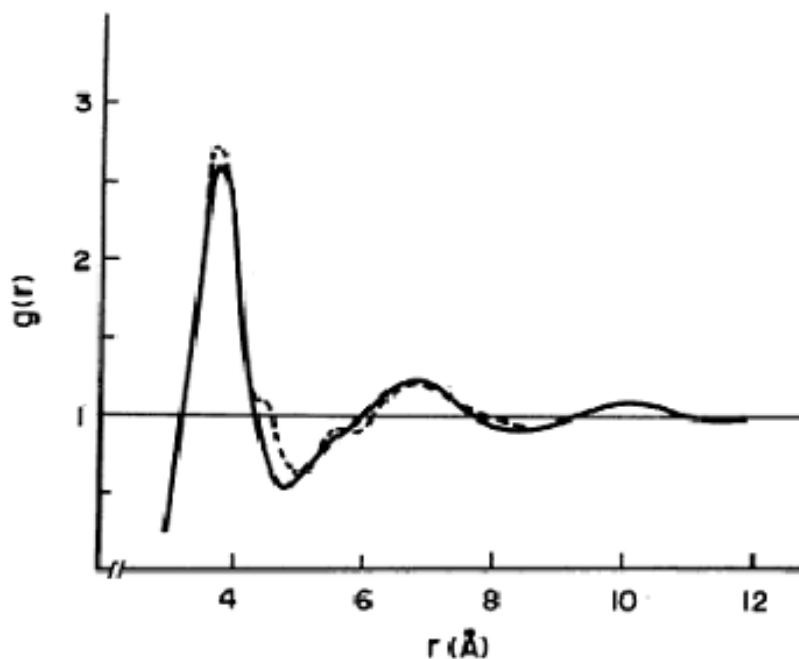


Fig. 1-5. Función de distribución radial para el argón líquido a 91.8 k [11]. La línea continua corresponde a la función de distribución obtenida mediante cálculos y la punteada por RX

En el caso del agua podemos obtener la función de distribución radial oxígeno-oxígeno que representa satisfactoriamente la estructura del agua y que puede ser obtenida por difracción de rayos x. En la figura 1-6 vemos las funciones de distribución radial para el agua y el argón, obtenidas por simulación, a una temperatura de 300 k y una presión de 1 bar, las cuales nos permiten inferir algunas conclusiones que nos muestran propiedades estructurales distintivas en ambos líquidos.

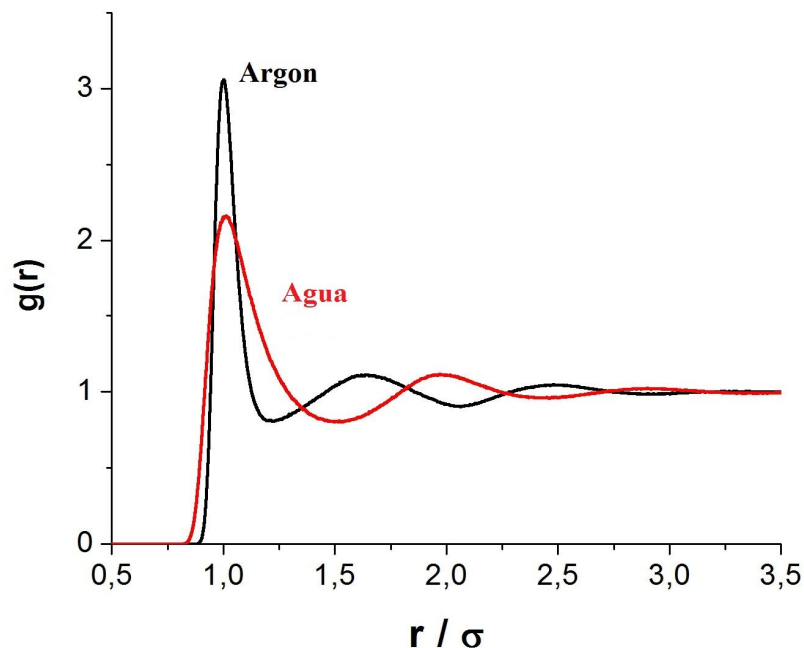


Fig.1-6. Función de distribución radial para argón y agua en fase líquida. La distancia para cada elemento está en relación a sus diámetros moleculares.

En principio de estas funciones de distribución nos muestran que el empaquetamiento para el argón y el agua es distinto, el primer pico que corresponde a primeros vecinos al integrarlo correctamente [2] nos muestra que el número de primeros vecinos es aproximadamente 10, mientras que para el agua es de 4,4. La aparición del segundo pico muestra que para el argón el empaquetamiento es compacto (hexagonal), no así el del agua, que presenta una estructura más abierta (tetraédrica) que está relacionada con la presencia de puentes de hidrógeno.

Esto se puede ver cuando observamos en la fig. 1-6, donde las distancias del primer y segundo pico inducen una estructura tetraédrica a corto alcance. Estas estructuras que poseen el agua (y el argón) evidentemente están condicionadas por algunas variables termodinámicas del sistema, y quizás el ejemplo más emblemático en este sentido puede ser la temperatura. En la figura 1-7 mostramos [3] como cambia la estructura del agua con la temperatura, y como el aumento de temperatura parece indicar un aumento en el número de primeros vecinos.

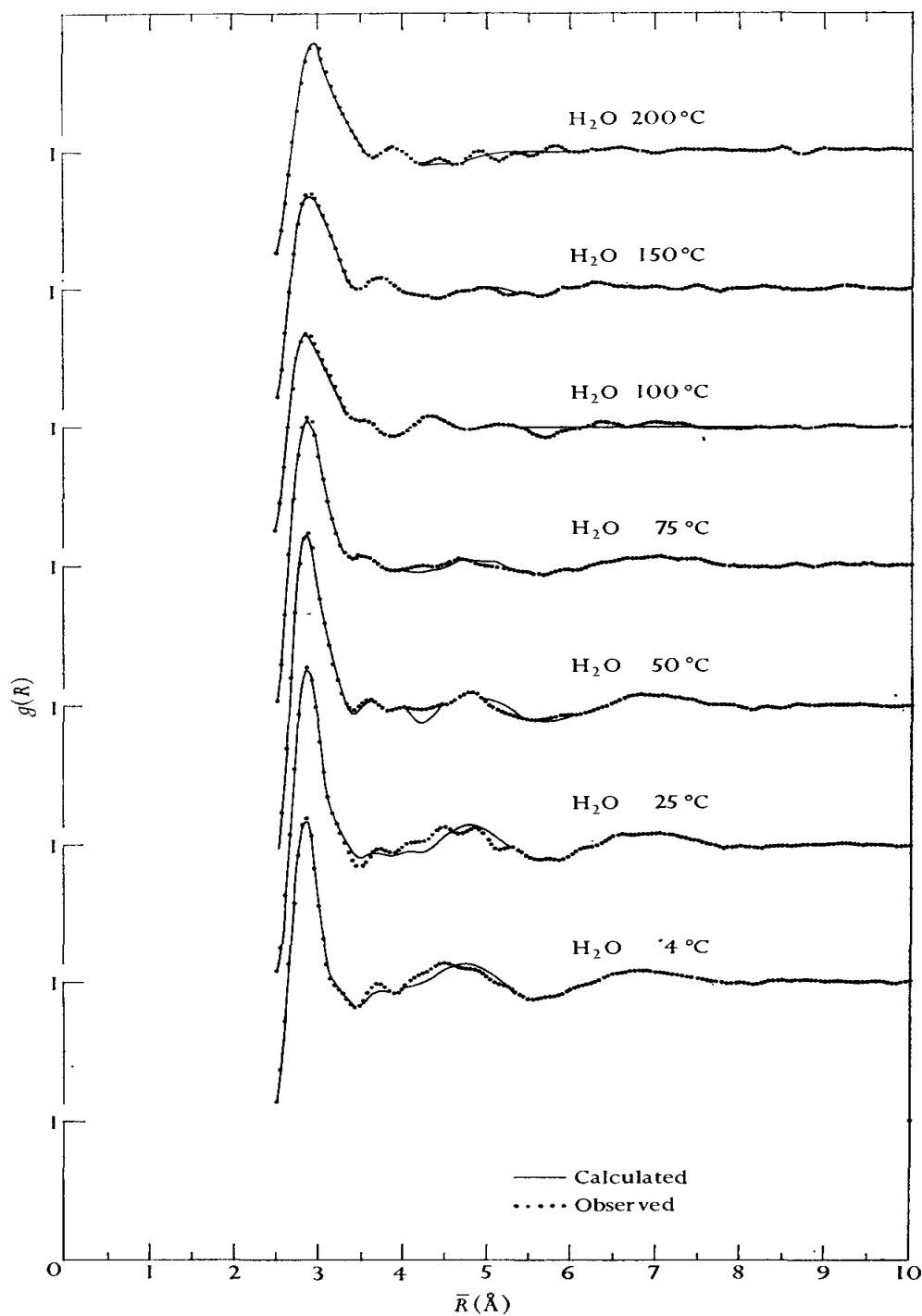


Fig.1-7. Función de distribución radial para agua líquida a 1 atmosfera de presión y distintas temperaturas, medido por Narten (1967) basada en referencia [3]

E. Modelos de Simulación para el agua

Dentro de nuestro repaso del comportamiento del agua vamos a mencionar, dado el rol fundamental que juega en nuestro trabajo las características de varios modelos de simulación para

el agua. Describir el comportamiento del agua implica construir un modelo cuyo potencial de interacción describa correctamente al menos en un cierto rango los resultados experimentales para el agua. Vamos a describir las características de tres de los modelos más usados en la actualidad, los cuales han sido y son objeto de análisis de validación continuos, así como en algunos casos de nuevas optimizaciones. [12] [13] [14]

Los tres casos corresponden modelos que geoméricamente son rígidos de potenciales efectivos, como muestra la Figura 1-8.

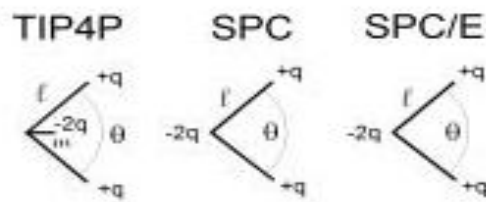


Fig.1-8 – Esquema de tres modelos rígidos de simulación para agua basado en figura de referencia [2]

Las características geométricas y electrostáticas de los modelos se describen en la tabla siguiente (Tabla 1-4).

	SPC	SPCE	TIP4P
$q_H (e)$	0,41	0,4238	0,52
$q_o (e)$	-0,82	-0,8476	0,0
$q_l (e)$	-----	-----	-1.04
$\epsilon_0 (kJ / mol)$	0,65017	0,65017	0,64895
$\sigma (nm)$	0,31556	0,31656	0,31536
$r_{oh} (nm)$	0,01	0,01	0,09572
$r_{ol} (nm)$	-----	-----	0,015
$\theta (grados)$	109,47	109,47	104,52

Tabla 1-4. Parámetros de interacción y geométricos de los tres modelos de agua más destacados

Como ya mencionamos la validación de los modelos está dada por su capacidad de reproducir ciertas propiedades experimentales, como son algunas de las cuales se muestran en la tabla 1-5, aunque insistimos con que la validación de estos modelos es continua y se han calculado mas propiedades y comparado con los resultados experimentales.

	SPC	SPCE	TIP4P	Experimental
$D / (10^{-9} m^2 s^{-2})$	$3,6 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,5$	2,4
ϵ	72 ± 7	70 ± 0	61 ± 7	78,3

Tabla 1-5. Calculo de propiedades del agua a 298 k y densidad $0,997 \text{ g/cm}^3$ para los tres modelos analizados y los respectivos valores experimentales.

Todos estos modelos tienen en común la particularidad de presentar un momento dipolar mayor que el de una molécula de agua aislada, esto es para compensar la falta de polarizabilidad de los mismos. En nuestro trabajo hemos utilizado el modelo SPC/E que uno de los más utilizados y está ampliamente validado [15] [16] [17] [18] [19].

F. Referencias

- [1] J.R.Loeter y autores. *Pure Appl. Chem.* IUPAC Technicl Report, vol. 75, N°6, 683–800 (2003).
- [2] J. Raul Grigera. *Temas de Biofisicoquimica*. EUDEBA, Buenos Aires (en prensa).
- [3] D. Eisenberg and W. Kauzmann. *The estructura and properties of wáter*. Oxford University Press, Oxford (1968)
- [4] J.M. Prausnitz y autores. *Termodinámica molecular de los equilibrios de fase*. Prentice Hall, Madrid (2000).
- [5] W. H. Keesom. *Proc. Acad. Sci. Amsterdam*. **18**, 636 (1915); *Phys. Z.* **22**, 129 (1921); **22**, 643 (1921).
- [6] T. L. Hill. *Introduction to Statistical Thermodynamics*. Addison-Wesley, Reading, Mass. (1960).
- [7] D. van der Spoel, P.J. van Maaren, P. Larsson, N. Timneanu. *J. Phys. Chem. B.* **110**, 4393-4398 (2006).
- [8] A. Luzar, D. Chandler. *Nature*. **379**, 55-57 (1996).
- [9] Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*. Cornell University Press, Ithica, NY (1960).
- [10] S. N. Vinogradov & R. H Linnell. *Hydrogen Bonding*. Van Nostrand Reinhold, NY (1971).
- [11] J.Y. Byoun, J. Mu Shik, H. Eyring. *PNAS*, 78, 6589-6591 (1981).
- [12] H. J. C. Berendsen, J. R. Grigera, and T. P. Straatsma. *J. Phys. Chem.* 91, 6269 (1987)
- [13] Berendsen, H. J. C. Postma, J. P. M. van Gunsteren & W. F. Hermans. *Intermolecular Forces*. (B. Pullmann, editor). Reidel, Dordrecht, (1981).
- [14] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, and M. L. Klein. *J. Chem. Phys.* **79**, 926 (1983).
- [15] J. Zielkiewicz. *J. Chem. Phys.* **123**, 104501 (2005).
- [16] C. Vega, J. L. F Abascal. *J. Chem. Phys.* **123**, 104504 (2005).
- [17] T. Bryk and A. D. J. Haymet, **vol. 30**, 131 (2004).
- [18] B. Hess, N. F. A. van der Vegt. *J. Phys. Chem. B.* **110**, 17616 (2006).
- [19] Z. Zhang, Z. Duan. *Phys. Earth Planet. Inter.* **149**, 335 (2005).

SOLUCIONES ACUOSAS DE SOLUTOS NO POLARES

A. *Introducción:*

Podemos definir a las sustancias hidrofóbicas como aquellas que son fácilmente solubles en solventes no polares, pero poco solubles en agua, en contraste con una gran cantidad de sustancias que interactúan fuertemente con el agua a nivel molecular.

La existencia de sustancias hidrofóbicas se conoce desde hace mucho tiempo, pero el mecanismo por el cual se produce el efecto hidrofóbico aun hoy es motivo de controversia.

Originalmente se creía que el efecto hidrofóbico era debido a la atracción entre partículas iguales exclusivamente (de no polar a no polar), pero posteriormente se comprendió que esto en realidad es solo una parte del mecanismo, que en realidad juega un rol menor. La parte principal de este efecto está en la contribución entrópica proporcionada por el agua de los alrededores, generada por la estructuración del agua de los alrededores.

Una primer mención e interpretación del efecto hidrofóbico que asigna un rol principal a las propiedades del agua es provista por Frank y Evans [1] los cuales hablan del comportamiento anómalo de la entropía de vaporización así como la importancia de la temperatura en este comportamiento. También hablan de la formación de “icebergs” en torno al soluto no polar y la medida de estos *icebergs* aumenta a medida que aumenta el tamaño de la partícula no polar.

A pesar de esta mención, la interpretación de la interacción que existe entre partículas no polares en agua en lo que consideramos su formulación actual fue introducida por primera vez por Kauzmann [2] en 1959, aunque su argumento estaba orientado al rol que juegan estas fuerzas en el plegamiento de las proteínas.

Para explicar un poco más este efecto, pensemos en la presencia de un soluto hidrofóbico o una partícula no polar en agua, cuya presencia cambia la estructura “normal” del agua de su entorno, haciendo que las moléculas de agua se reorganicen para tratar de mantener una estructura en cuanto a la formación de puentes de hidrogeno similar a la que posee el agua en su estado “bulk”, y en este intento se alcanza un orden de carácter local mayor que el que posee el agua en estado puro, el cual está claro que tiene asociado una disminución de la entropía.

Hay evidencia experimental [6-8] en la cual por medio de medidas de relajación dieléctrica, coeficientes de auto difusión o medidas espectroscópicas se confirma que en torno de sustancias de carácter hidrofóbico o con grupos hidrofóbicos hay una importante reducción de la movilidad de

las moléculas, con un claro cambio estructural del agua en esa región, comparado con el que presenta el agua “bulk”.

Esta breve descripción del fenómeno en si nos lleva a buscar una formalización de este efecto, y una manera de hacerlo es a través de la termodinámica como mostramos en el punto siguiente.

Vale la pena aclarar que la comprensión de efecto hidrofóbico de manera completa es de profundo interés en varias áreas de investigación, en particular en los sistemas biológicos, donde presenta un interés especial ya que se considera a la interacción hidrofóbica como una interacción altamente relevante en estos sistemas.

B. Termodinámica de Transferencia

Desde el punto de vista termodinámico colocar una partícula no polar en agua, es un proceso que viene acompañado de un aumento de la energía libre, aunque entrópicamente no es un proceso favorable para el sistema.

Las partículas no polares en agua tienen la particularidad de que su solubilidad decrece a medida que aumenta la temperatura, aspecto que resulta contrario a la experiencia que obtenemos con mezclas de otro tipo, aunque este aspecto distintivo de las mezclas de agua y solutos no polares nos ofrece otra herramienta para caracterizar un elemento hidrofóbico y también un importante mecanismo para comprender el efecto.

La solubilidad de una sustancia hidrofóbica en agua disminuye a medida que aumenta la temperatura, llegando a un mínimo [3], punto a partir del cual comienza a crecer con la temperatura, como muestra la Figura 2-1 [4].

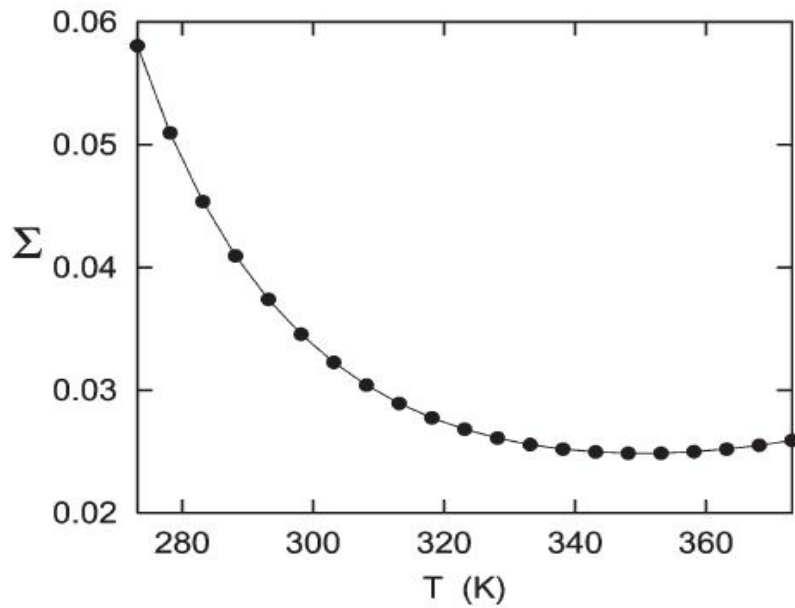


Fig.2-1. Coeficiente de Absorción de Ostwald (Σ) para metano en agua en función de la temperatura [4]

La figura precedente corresponde a una condición de mezcla donde la presión parcial del metano es de 1 atm, a bajas concentraciones de metano.

Termodinámicamente podemos plantear el problema analizando la energía libre de solubilización, que la definimos como la energía libre puesta en juego para transferir una partícula no polar desde su fase de vapor al agua:

$$\Delta G_{sol} = \Delta H_{sol} - T\Delta S_{sol} \quad (2.1)$$

siendo ΔG_{sol} la energía libre de Gibbs de solubilización, ΔH_{sol} la entalpía de solubilización, ΔS_{sol} la entropía de solubilización y T la temperatura absoluta.

En este caso vemos que $\Delta G_{sol} > 0$, es decir que la energía libre aumenta cuando aumenta la temperatura. Si pensamos que el proceso es para una pequeña variación de temperatura, podemos considerar como una buena aproximación que las variaciones de entalpía y entropía permanecen casi constantes, lo cual hace claro que el término $-T\Delta S_{sol}$ tiene que ser positivo. Esto nos está diciendo que ΔS_{sol} debe ser negativo, es decir se produce una disminución de la entropía del sistema, lo que es desde el punto de vista termodinámico un estado con mayor *orden* podríamos decir, haciendo un abuso de lenguaje [5].

La entropía de solubilidad tiene un término asociado denominado *entropía de mezcla*, el cual describe la pérdida de información que se produce cuando se mezclan especies. Esta contribución es

positiva ($S_{mezcla} > 0$) por lo tanto tenemos que tener algún otro termino en la entropía de solubilidad contribuyendo negativamente, de tal manera que produzca una variación de entropía de solubilidad negativa [5].

Si el problema se tratase de una cadena policarbonada podríamos pensar que la contribución negativa a la entropía se debe a una disminución en la movilidad de la cadena, pero el fenómeno se manifiesta incluso en gases monoatómicos como podría ser el Argón donde no hay posibilidad alguna de restringir la movilidad traslacional. Con estos argumentos y los resultados experimentales que confirman estos argumentos, no nos queda otra opción que pensar que el responsable del decrecimiento de la entropía de solubilización es el solvente [6-8].

Si podemos determinar la energía libre de solubilización a distintas temperaturas, podríamos tener la contribución entálpica y entrópica de solubilización.

Para reforzar el análisis termodinámico del efecto hidrofóbico veamos los resultados experimentales obtenidos para distintos hidrocarburos a 25 °C para la transferencia desde la fase líquida pura al agua mostrados en la tabla 2-1 [9-10].

Hidrocarburo	Δg^0 (kJ mol ⁻¹)	Δh^0 (kJ mol ⁻¹)	$T\Delta s^0$ (kJ mol ⁻¹)
Etano	16,3	- 10,5	- 26,8
Propano	20,5	- 7,1	- 27,6
<i>n</i> -Butano	24,7	- 3,3	- 28,0
<i>n</i> -Hexano	32,4	0	- 32,4
Benceno	19,2	+ 2,1	- 17,1
Tolueno	22,6	+ 1,7	- 20,9

Tabla 2-1 - Energía libre y contribuciones entálpicas y entrópicas a la solubilidad de distintos hidrocarburos a 25 °C [9]

Las mediciones de las contribuciones entálpicas y entrópicas para varios hidrocarburos de carácter hidrofóbico aportan al entendimiento del efecto hidrofóbico, ya que muestran claramente que el término dominante en la disminución de la variación de energía libre es el entrópico. Solo a modo de ejemplo podemos observar en la tabla 2-2 el caso del *n*-Butano, en el cual la disminución de la entropía representa el 85 % de la contribución a la energía libre de solubilización.

Como ya mencionamos el cambio desfavorable en la energía libre que se produce en la disolución de una partícula no polar en agua es resultado directo de cambios estructurales en torno a cada molécula de soluto.

Hasta ahora nuestra descripción solo ha incluido una sola partícula no polar y su disolución en agua, pero el interés real es la descripción y comprensión de cuando hay presente más de una partícula no polar.

Cuando pensamos en dos o más partículas no polares en agua es evidente que hay entre ellas una interacción del tipo de van der Waals, siendo esta interacción débil y de corto alcance. El comportamiento de las sustancias hidrofóbicas en agua no puede ser explicado en términos de esta única interacción, lo que lleva a pensar tiene que haber alguna interacción más presente, de un rol más central.

Como ya vimos la presencia de una partícula no polar en agua produce un descenso de la entropía del sistema, ya que las moléculas de agua de su entorno están más “ordenadas” que en el resto del agua “bulk”. Ahora bien, la presencia de dos o más partículas no polares, generaría la inmovilización parcial de muchas más moléculas de agua asociadas a la hidratación de cada partícula no polar lo cual no es una situación favorable entrópicamente. La situación más favorable desde el punto de vista termodinámico es que las partículas no polares se asocien presentando un área expuesta al agua (solvente) mucho menor, como muestra la Figura 2-2.

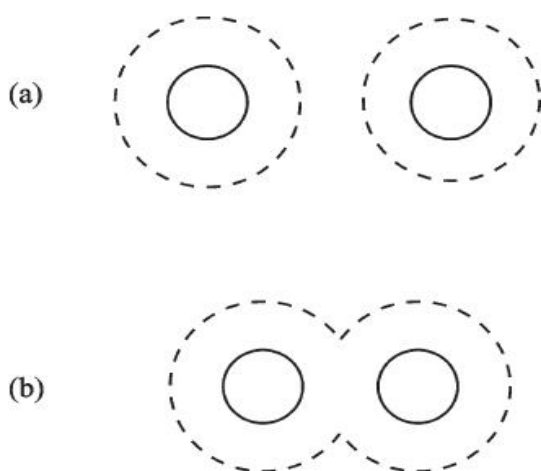


Fig. 2-2 – Esquema que muestra la situación favorable que produce la asociación de solutos no polares en agua, al ser el área expuesta al solvente menor

Al asociarse los solutos no polares fuerzan a que un determinado número de moléculas de agua que se hallaban en las esferas de hidratación y tenían una menor movilidad vuelvan a la región de mayor movilidad del agua, llamada agua “bulk”. Este resultado trae consigo un aumento de la movilidad promedio del agua y por lo tanto de la entropía del sistema [5].

Este proceso de asociación que es de carácter entrópico junto con las interacciones de van der Waals entre las sustancias hidrofóbicas es lo que se denomina habitualmente como interacción hidrofóbica.

Un aspecto interesante del análisis termodinámico de la asociación de las sustancias hidrofóbicas en agua es el cálculo de energía libre de formación de agregados. La relación que presenta la energía libre de formación de un agregado con el número de partículas que conforman un agregado no es clara y en muchos aspectos no está dilucidada. Hay varios modelos los cuales intentan describir esta relación con más o menos suerte [11], aunque ninguno de ellos analiza profundamente como depende la energía libre del agregado con la presión [12] o temperatura. Parte de nuestro trabajo está dedicado a generar un modelo que describa correctamente la dependencia de esta energía libre de asociación en términos de la presión y del número de partículas que conforman el agregado.

C. Referencias

- [1] H. S. Frank, *J. Chem. Phys.* **13**, 478, 493 (1945).
- [2] W. Kauzmann. *Adv. Protein Chem.* 14, 1-63 (1959).
- [3] S. Garde, A. Garcia, L. R. Pratt and G. Hummer, *Biophysical Chemistry*. **78**, 21-32 (1999).
- [4] B. Widom, P. Bhimalapuram and K. Koga. *PCCP*. **5**, 3085-3093 (2003).
- [5] J. Raul Grigera. *Temas de Biofisicoquímica*. EUDEBA, Buenos Aires (en prensa).
- [6] V. Goldammer, H. G. Hertz. *J. Phys. Chem.* **74**, 3734 (1970).
- [7] K. Hallenga, J. R. Grigera and H. J. C. Berendsen. *J. Chem. Phys.* **84**, 2381-2390 (1980).
- [8] Y. L. A. Rezus, H. J. Bakker. *Phys. Rev. Lett.* **99**, 148301 (2007).
- [9] J. M. Prausnitz y colaboradores. *Termodinámica molecular de los equilibrios de fase*, Prentice Hall, Madrid (2000).
- [10] C. Tanford. *The Hydrophobic effect: formation of micelles and biological membranes*. John Wiley and Sons, Durham (1973).
- [11] T. M. Raschke, J. Tsai, M. Levitt. *PNAS*. **98**, 5965-5969 (2001).
- [12] T. Ghosh, A. Garcia, S. Garde. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 10997-11003 (1980).

MATERIALES Y METODOS

A. Introducción

A continuación realizamos un breve repaso de la técnica de Dinámica Molecular y sus fundamentos, como así también las ventajas y limitaciones que presenta dicha técnica en la actualidad. En particular en la descripción de los fundamentos solo nos referimos a los necesarios para la producción de todo el trabajo realizado.

Las simulaciones por Dinámica Molecular (DM) resuelven las ecuaciones de Newton para un sistema de N partículas que interaccionan entre sí:

$$m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial^2 t_i} = \mathbf{F}_i, \quad i=1 \dots N \quad (3.1)$$

Las fuerzas son las derivadas cambiadas de signo de una función potencial $V(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$:

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (3.2)$$

Las ecuaciones se resuelven simultáneamente en pequeños pasos. El sistema evoluciona durante algún tiempo, tomando el recaudo de que la temperatura y la presión permanezcan dentro de un rango estipulado alrededor de los valores requeridos, registrando también las coordenadas atómicas a intervalos regulares. Las coordenadas en función del tiempo representan la *trayectoria* del sistema.

Luego de los cambios iniciales, el sistema normalmente tenderá a alcanzar un *estado de equilibrio*. Las propiedades macroscópicas que pueden extraerse de los datos de salida, cuando se promedia sobre una *trayectoria de equilibrio*. En este punto vamos a realizar un repaso de las limitaciones que presentan las simulaciones realizadas con esta técnica [1-3].

A1. Las simulaciones desarrolladas son Clásicas

El uso de las ecuaciones de Newton para el movimiento implica automáticamente el uso de la “Mecánica Clásica” en la descripción del movimiento de los átomos. Esto es correcto para la mayoría de los átomos a temperaturas normales, pero existen excepciones. Los átomos de hidrógeno, al ser de masa tan pequeña, poseen movimiento de carácter esencialmente mecánico-cuántico. Por ejemplo, un protón puede moverse a través de una barrera de potencial por efecto

túnel, lo cual constituye una transferencia de protón a través de un puente de hidrógeno. Tal proceso no puede ser descrito correctamente por la mecánica clásica.

En la simulación por Dinámica molecular se soluciona este problema tratando a los enlaces covalentes y sus respectivos ángulos como restricciones topológicas o “constraints”.

Un motivo práctico para dicho tratamiento resulta del eventual aumento en el paso de integración, lo cual resulta esencial a la hora de permitir movimientos realistas, además de un recorrido completo del espacio configuracional.

A2. Los electrones se encuentran en el estado energético fundamental

En la Dinámica Molecular utilizamos campos de fuerzas conservativos, los cuales son función de las posiciones de los átomos solamente. Esto significa que los movimientos electrónicos no son tomados en cuenta: se supone que los electrones ajustan su dinámica instantáneamente al cambiar las posiciones atómicas (aproximación de *Born-Oppenheimer*), además de permanecer en un estado cuántico no excitado. En general esto constituye una buena aproximación. Aunque, por supuesto, no pueden ser tomados en cuenta los procesos de transferencia electrónica como así tampoco aquellos con estados electrónicos excitados. Por lo tanto las reacciones químicas en general se encuentran fuera del alcance de ésta técnica.

A3. Los Campos de Fuerza (CF) son aproximados

Las fuerzas son proporcionadas por los Campos de Fuerzas. Éstos no son verdaderamente parte del método de Dinámica Molecular y son susceptibles de modificaciones según se necesite, o bien avance el estado del conocimiento en la materia. Todos los campos de fuerzas utilizados poseen sus limitaciones, pero el utilizado en este caso se encuentra ampliamente validado para el tipo de sistemas analizado, como son las mezclas binarias.

A4. El Campo de Fuerzas es aditivo y analiza sólo interacciones de a pares

Esto significa que todas las fuerzas no-enlazantes resultan de la suma lineal de pares de interacciones no-enlazantes. Las interacciones no-enlazantes que no podemos describir por interacciones de a pares (quizás el ejemplo más importante lo constituye la interacción a través de la polarización atómica) son representados a través de los potenciales efectivos de pares. Éstos incorporan sólo contribuciones promedio a las interacciones no-enlazantes no descriptibles por

interacciones de a pares. Esto también significa que las interacciones de a pares no son puras; en otras palabras que no resultan válidas para pares aislados o para situaciones que difieran demasiado de aquellas para las cuales dichos sistemas fueron parametrizados.

De hecho, en la práctica los potenciales efectivos de pares resultan ser una muy buena aproximación, siempre que esta última precaución sea debidamente considerada.

A5. Las interacciones de largo alcance son tratadas con radios de corte

En el presente trabajo se han utilizado radios de corte o “cutoff”, tanto para las interacciones de Lennard-Jones como para las interacciones Coulómbicas. Debido a la convención de la mínima imagen (sólo una imagen de cada partícula en las condiciones periódicas de contorno es considerada para la interacción de a pares), el radio de corte utilizado no puede exceder la mitad de la dimensión más pequeña del sistema. Esto puede presentar problemas para el tratamiento de las interacciones Coulómbicas, tales como la acumulación de cargas en la frontera del radio de corte y/o errores muy groseros en los valores de energía.

Para el presente trabajo se utilizó el método de PME (Particle Mesh Ewald) [4] [5] en algunos sistemas para describir las interacciones a largo alcance y en otros el método de Reaction Field [6].

A6. Las condiciones de contorno no resultan naturales

Dado que los sistemas simulados son pequeños (incluso un sistema de 40.000 partículas resulta pequeño), un clúster de partículas tendrá una gran cantidad de frontera no deseada con su entorno (vacío). Esto debe ser evitado si queremos simular el seno o “bulk” de un sistema. Es así que se utilizan las condiciones periódicas de contorno (Fig. 3.1) para evitar las verdaderas interfaces. Pero dado que los líquidos no son cristales este tratamiento introduce un artefacto que tiende a exagerar la regularidad.

Si bien para sistemas grandes los errores cometidos son pequeños, para sistemas pequeños con gran correlación espacial interna las condiciones periódicas pueden incrementar dicha correlación. Este efecto se torna especialmente importante cuando se utiliza algún método de sumas continuas para el tratamiento de las interacciones electrostáticas de largo alcance (como las sumas de Ewald), ya que éstos son conocidos por introducir un ordenamiento extra en el sistema.

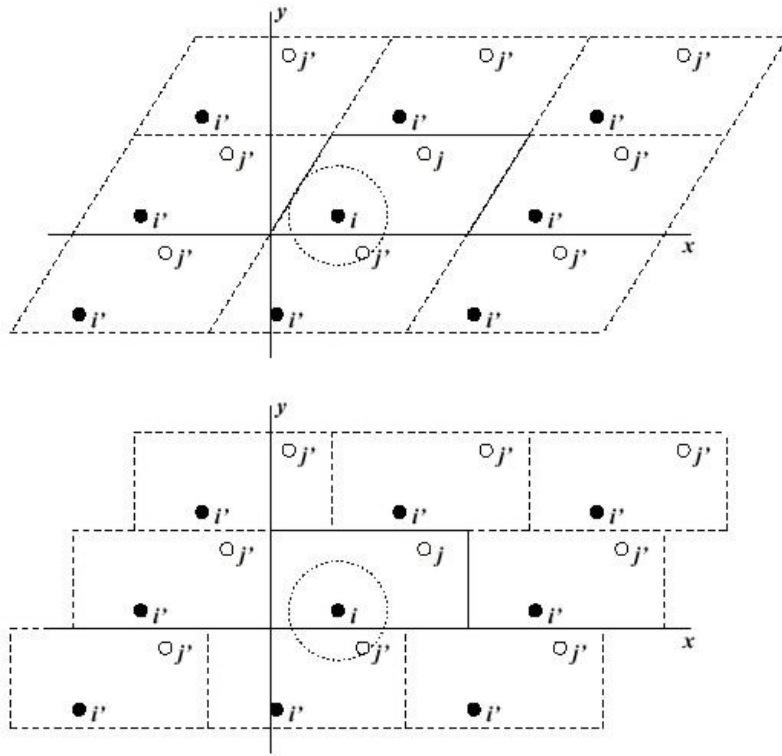


Figura 3-1. Condiciones periódicas de contorno en dos dimensiones

B. Algoritmo general utilizado en Dinámica Molecular [1-3]

ALGORITMO GLOBAL PARA DM

1. Ingreso de condiciones iniciales

Potencial de interacción V como función de las posiciones atómicas

Posiciones r de todos los átomos en el sistema

Velocidades v de todos los átomos en el sistema



Repetir 2, 3 y 4 el número requerido de veces

2. Cálculo de fuerzas

La fuerza sobre cualquier átomo

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_i}$$

Se computa a través del cálculo de la fuerza entre los pares de átomos no-enlazados:

$$\mathbf{F}_i = \sum_j \mathbf{F}_{ij}$$

Más las fuerzas debidas a interacciones enlazantes (las cuales pueden depender de 1, 2, 3 o 4 átomos), más las fuerzas de restricción y/o externas.

Se computan las energías cinética y potencial y el tensor de presión



3. Actualización de la configuración

Se simula el movimiento de los átomos resolviendo numéricamente las ecuaciones de movimiento de Newton

$$\frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i}$$

O bien

$$\frac{\partial \mathbf{r}_i}{\partial t} = \mathbf{v}_i ; \quad \frac{\partial \mathbf{v}_i}{\partial t} = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i}$$



4. Si se requiere: Paso de Salida

Escribir posiciones, velocidades, energías, temperatura, presión, etc.

1. El Campo de Fuerzas:

Un campo de fuerzas se compone de dos elementos claramente distinguibles:

- El conjunto de ecuaciones (las funciones potenciales) utilizadas para generar las energías potenciales y a partir de sus derivadas las fuerzas.
- Los parámetros utilizados en este conjunto de ecuaciones.

Dentro de un conjunto de ecuaciones pueden utilizarse varios conjuntos distintos de parámetros. Debe tenerse cuidado de que la combinación de ecuaciones y parámetros constituyan un conjunto auto consistente. En general debe tenerse mucho cuidado al hacer modificaciones *ad-hoc* de algún subconjunto de parámetros, ya que las distintas contribuciones a la fuerza total son normalmente interdependientes.

Las funciones potenciales pueden subdividirse en tres categorías:

- Potenciales no-enlazantes: de repulsión-dispersión (Lennard-Jones o Buckingham) y electrostáticas (Coulómbicas o Coulómbicas modificadas)
- Potenciales enlazantes: estiramiento del enlace covalente, ángulo de enlace, diedros impropios, y diedros propios.
- Potenciales especiales: restricciones de posición, restricciones de distancia, y restricciones de orientación.

Las funciones potenciales utilizadas en el presente trabajo son las siguientes:

Potenciales no-enlazantes:

Las interacciones no-enlazantes son aditivas de a pares y centro-simétricas:

$$V(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) = \sum_{i < j} V_{ij}(\mathbf{r}_{ij}) \quad (3.3)$$

$$\mathbf{F}_i = -\sum \frac{dV_{ij}(r_{ij})}{dr_{ij}} \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} = -\mathbf{F}_j \quad (3.4)$$

Las interacciones no-enlazantes contienen un término de repulsión, uno de dispersión, y un término Coulómbico. Los términos de repulsión y dispersión se encuentran combinados, ya sea en

el potencial de Lennard-Jones (o interacción 12-6) o en el potencial de Buckingham (o interacción exp-6). Adicionalmente, átomos cargados (parcialmente) actúan a través del término Coulómbico.

i. Interacción de Lennard-Jones:

El potencial de Lennard-Jones como ya mencionamos en el capítulo 1 entre un par de átomos puede escribirse de la siguiente manera:

$$V_{LJ}(r_{ij}) = \frac{C_{ij}^{(12)}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{ij}^{(6)}}{r_{ij}^6} \quad (3.5)$$

Los parámetros $C_{ij}^{(12)}$ y $C_{ij}^{(6)}$ dependen del par de átomos considerado para la interacción; consecuentemente los mismos se toman de una matriz de parámetros de Lennard-Jones.

La fuerza derivada de este potencial resulta por lo tanto:

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_{ij}) = \left(12 \frac{C_{ij}^{(12)}}{r_{ij}^{12}} - 6 \frac{C_{ij}^{(6)}}{r_{ij}^6} \right) \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (3.6)$$

El potencial de Lennard-Jones puede también ser escrito de la siguiente forma:

$$V_{LJ}(r_{ij}) = 4 \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3.7)$$

Consecuentemente, para construir la matriz de parámetros para las interacciones no-enlazantes de Lennard-Jones pueden utilizarse dos reglas de combinación:

$$C_{ij}^{(6)} = \left(C_{ii}^{(6)} * C_{jj}^{(6)} \right)^{1/2} \quad (3.8)$$

$$C_{ij}^{(12)} = \left(C_{ii}^{(12)} * C_{jj}^{(12)} \right)^{1/2} \quad (3.9)$$

O bien, alternativamente,

$$\sigma_{ij} = \frac{1}{2} (\sigma_{ii} + \sigma_{jj}) \quad (3.10)$$

$$\epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii} \epsilon_{jj})^{1/2} \quad (3.11)$$

ii. Interacción Coulómbica

La interacción Coulómbica entre dos partículas cargadas viene dada por:

$$V_c(r_{ij}) = f \frac{q_i q_j}{\epsilon_r r_{ij}} \quad (3.12)$$

Donde $f = \frac{1}{4\pi\epsilon_0}$, dicho potencial se encuentra graficado en la figura X.

La fuerza derivada de este potencial resulta por lo tanto:

$$F_i(r_{ij}) = f \frac{q_i q_j}{\epsilon_r r_{ij}^2} \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (3.13)$$

Vale la pena aclarar que no realizamos una descripción de los potenciales enlazantes puesto que no se utilizan en el presente trabajo.

2. Generalidades del cómputo de fuerzas :

Anteriormente en el presente capítulo dimos un esquema global de flujo para la Dinámica Molecular. Toda simulación en DM requiere como entrada un conjunto de coordenadas iniciales y, opcionalmente, las velocidades iniciales para todas las partículas involucradas. Las primeras suelen provenir de datos experimentales (cristalografía de rayos X, Resonancia Magnética Nuclear, etc.), mientras que las últimas suelen ser generadas inicialmente a partir de una distribución de Maxwell.

a. Condiciones iniciales

La topología y el campo de fuerzas

La topología, incluyendo la descripción completa del campo de fuerzas, debe ser provista. Estos elementos fueron descritos en detalle en la sección anterior. Toda esta información es estática y nunca resulta modificada durante la corrida.

Coordenadas y velocidades

Así, antes de comenzar una corrida se requieren las coordenadas y velocidades de las partículas, como así también las dimensiones de la caja de simulación. El tamaño de la caja queda determinado por tres vectores (nueve números) $\mathbf{b}_1, \mathbf{b}_2, \mathbf{b}_3$, los cuales representan los tres vectores que definen la caja periódica.

Si la corrida comienza en $t = t_0$, las coordenadas en $t = t_0$ deben ser conocidas. El algoritmo “leap-frog” o de salto de rana, utilizado para actualizar el paso de integración Δt , requiere que se conozcan las velocidades en $t = t_0 + \frac{\Delta t}{2}$. Si las velocidades $v_i, i = 1 \dots 3N$ no son conocidas, estas pueden generarse a partir de una distribución de Maxwell para una dada temperatura T :

$$p(v_i) = \sqrt{\frac{m_i}{2\pi kT}} \cdot e^{\left(-\frac{m_i v_i^2}{2kT}\right)} \quad (3.14)$$

donde k es la constante de Boltzmann y $p(v_i)$ es la probabilidad de que una partícula tenga una velocidad v_i .

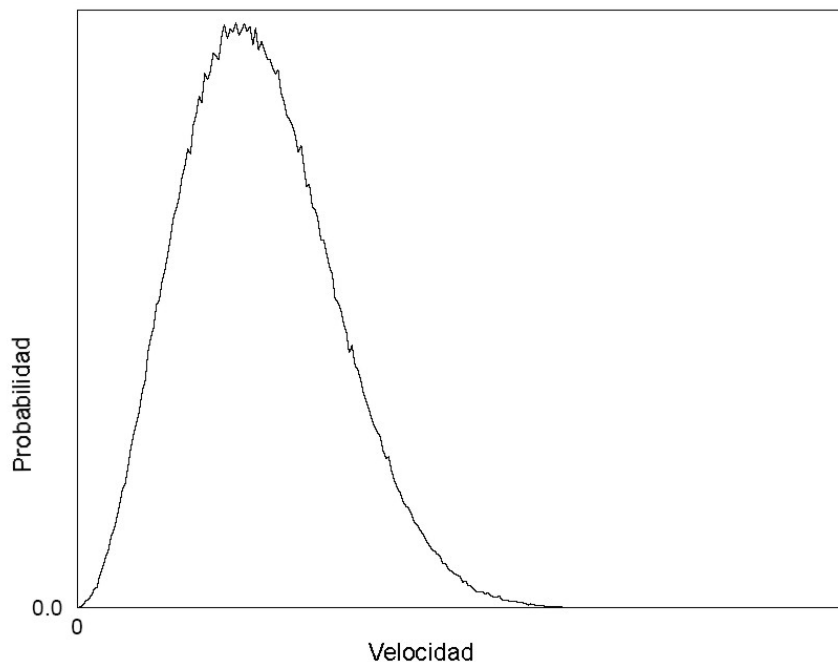


Fig.3-2. Distribución de Maxwell, generada a partir de números aleatorios para una temperatura T .

Movimiento del centro de masas

La velocidad del centro de masas normalmente se lleva a cero en cada paso. Normalmente no existe ninguna fuerza neta externa actuando sobre el sistema y la velocidad del centro de masas debería permanecer constante. En la práctica, de cualquier manera, el algoritmo de actualización desarrolla un cambio lento en la velocidad del centro de masas, y por lo tanto en la energía cinética total del sistema, especialmente cuando se acopla un baño térmico al mismo. Si estos cambios no se amortiguan, eventualmente se desarrolla un movimiento apreciable del centro de masas para corridas largas, lo cual resultará en una significativa mala interpretación de la temperatura. Lo mismo podría suceder con el movimiento de rotación global, pero solamente cuando se simula un cluster de partículas aislado. En sistemas periódicos con cajas llenas de partículas, el movimiento rotacional global se encuentra acoplado a otros grados de libertad y por lo tanto no ocasiona problemas.

b. Búsqueda de vecinos:

Las fuerzas son generadas por listas fijas (estáticas) de átomos, o bien por listas dinámicas. Estas últimas son siempre debidas a las interacciones no-enlazantes entre un par cualesquiera de partículas.

Generación de listas de pares

Las fuerzas entre pares no-enlazantes necesitan calcularse solamente para aquellos pares i,j para los cuales la distancia r_{ij} entre la partícula i y la imagen más cercana de la partícula j sea menor que un dado radio de corte R_c . Algunos de los pares de partículas que satisfacen este criterio deben ser excluidos de la lista, dado que su interacción ha sido totalmente tomada en cuenta por las interacciones enlazantes.

Para realizar dicha lista de vecinos deben hallarse todas las partículas que se encuentran cerca (dentro del radio de corte) de una dada partícula. Esta búsqueda involucra condiciones periódicas de contorno y por lo tanto la determinación de la imagen más cercana. Sin condiciones periódicas de contorno debe usarse un algoritmo simple $O(N^2)$. Con condiciones periódicas de contorno puede aplicarse una búsqueda tipo grilla, la cual resulta $O(N)$, y por lo tanto menos costosa en términos computacionales.

c. Cómputo de fuerzas

Energía potencial

Cuando se computan las fuerzas, también se computa la energía potencial para cada término de interacción. Por lo tanto la energía potencial total resulta de la suma de varias contribuciones, tales como Lennard-Jones, Coulomb, y las interacciones enlazantes.

Energía cinética y temperatura

La temperatura viene dada por la energía cinética total del sistema de N partículas:

$$E_{cin} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m_i v_i^2 \quad (3.15)$$

De aquí, la temperatura absoluta T puede ser computada utilizando:

$$\frac{1}{2} N_{gl} kT = E_{cin} \quad (3.16)$$

Donde k es la constante de Boltzmann y N_{gl} es el número total de grados de libertad, los cuales pueden calcularse a partir de:

$$N_{gl} = 3N - N_c - N_{com} \quad (3.17)$$

Donde N_c es el número de restricciones impuestas sobre el sistema. Cuando se realiza una simulación por Dinámica Molecular deben ser restados adicionalmente $N_{com} = 3$ grados de libertad, dado que las tres velocidades del centro de masas son constantes del movimiento, y normalmente se las hace valer cero. Cuando la simulación es realizada en vacío, puede restarse también la rotación alrededor del centro de masas, en este caso $N_{com} = 6$.

Cuando se utiliza más de un grupo de partículas acoplados independientemente al baño de temperatura, el número de grados de libertad para el grupo i es:

$$N_{gl}^i = (3N^i - N_c^i) \frac{3N - N_c - N_{com}}{3N - N_c} \quad (3.18)$$

La energía cinética puede ser escrita también como un tensor, lo cual resulta necesario frecuentemente para el cálculo de la presión, o bien para sistemas en donde se imponen fuerzas de corte:

$$\mathbf{E}_{cin} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m_i \mathbf{v}_i \otimes \mathbf{v}_i \quad (3.19)$$

La presión y el virial

El tensor de la presión \mathbf{P} se calcula como la diferencia entre la energía cinética \mathbf{E}_{cin} y el virial Ξ

$$\mathbf{P} = \frac{2}{V} (\mathbf{E}_{cin} - \Xi) \quad (3.20)$$

Donde V es el volumen de la caja de simulación. La presión escalar P , la cual puede utilizarse para el acoplamiento al baño de presión para sistemas isotrópicos, puede calcularse según:

$$P = \text{trace}(\mathbf{P})/3 \quad (3.21)$$

El tensor Ξ del virial se define como:

$$\Xi = -\frac{1}{2} \sum_{i<j} \mathbf{r}_{ij} \otimes \mathbf{F}_{ij} \quad (3.22)$$

d. Actualización de la configuración:

El algoritmo utilizado para la integración de las ecuaciones de movimiento es el denominado “leap-frog” o de salto de rana. Este algoritmo utiliza posiciones \mathbf{r} a tiempo t y velocidades \mathbf{v} a tiempo $t - \frac{\Delta t}{2}$; actualiza tanto posiciones como velocidades utilizando las fuerzas $\mathbf{F}(t)$ determinadas por las posiciones al tiempo t :

$$\begin{aligned}
 \mathbf{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) &= \mathbf{v}\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\mathbf{F}(t)}{m} \Delta t \\
 \mathbf{r}(t + \Delta t) &= \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \Delta t
 \end{aligned}
 \tag{3.23}$$

El algoritmo puede visualizarse en la Figura X. Es equivalente al algoritmo de Verlet:

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \Delta t) + \frac{\mathbf{F}(t)}{m} \Delta t^2 + O(\Delta t^4) \tag{3.24}$$

Este algoritmo es de 3^{er} orden en \mathbf{r} y es reversible en el tiempo. Las ventajas de este algoritmo y su comparación con otros algoritmos de integración temporal pueden encontrarse en la referencia.

Las ecuaciones de movimiento se modifican para incorporar el acoplamiento a los baños de presión y temperatura, además de ser extendidas para incluir la conservación de las restricciones, todo lo cual se describe a continuación.

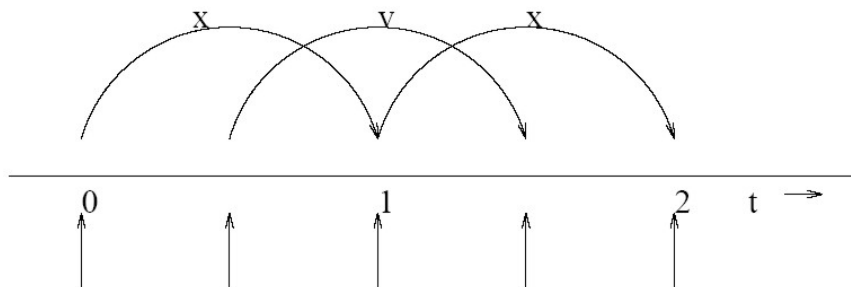


Figura 3-3: Método de integración de “leap-frog” o salto de rana. Recibe este nombre debido a que r y v saltan uno sobre el otro alternadamente al estilo del salto de rana.

e. Acoplamiento térmico:

Por varios motivos (deriva durante el equilibrado del sistema, deriva como resultado del truncado de fuerzas y errores de integración, calentamiento debido a fuerzas externas o de fricción), es necesario controlar la temperatura del sistema. Para esto puede utilizarse el esquema de acoplamiento débil de Berendsen [7] o el esquema de ensamble extendido de Nosé-Hoover [8] [9].

Acoplamiento térmico de Berendsen [7]

El algoritmo de Berendsen reproduce un acoplamiento débil a un baño térmico externo de una dada temperatura T_0 , con cinética de primer orden. El efecto de la aplicación de este algoritmo es el de corregir una desviación térmica de T_0 del sistema según:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{T_0 - T}{\tau} \quad (3.25)$$

Lo cual significa que una dada desviación térmica decae exponencialmente con una constante de tiempo τ . Este método de acoplamiento tiene la ventaja que la fuerza con la cual se encuentra acoplado el baño puede variarse, adaptándose a las necesidades del sistema: para llevar un sistema al equilibrio puede utilizarse una constante pequeña (0.01ps), mientras que para lograr corridas confiables de un sistema en equilibrio puede utilizarse una constante mucho mayor (0.5ps) en cuyo caso prácticamente no se afecta la dinámica conservativa.

El flujo de calor desde o hacia el sistema es realizado escalando a cada paso las velocidades de cada partícula mediante un factor $\lambda(t)$, dado por:

$$\lambda(t) = \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau_T} \left\{ \frac{T_0}{T(t - \Delta t/2)} - 1 \right\} \right]^{1/2} \quad (3.26)$$

El valor del parámetro τ_T es cercano al de la constante de acoplamiento τ , aunque no exactamente igual:

$$\tau = \frac{2C_V \tau_T}{N_{gl} k} \quad (3.27)$$

Donde C_V es la capacidad calorífica total del sistema, k es la constante de Boltzmann y N_{gl} es el número total de grados de libertad. La razón por la cual $\tau \neq \tau_T$ es que el cambio en la energía cinética causado por el escalado de las velocidades es parcialmente redistribuido entre las energías cinética y potencial, y por lo tanto el cambio en la temperatura resulta menos que el escalado de la energía. En la práctica, el valor de la relación τ/τ_T va desde 1 (gas) a 2 (sólido armónico) a 3 (agua). El término “constante temporal de acoplamiento térmico” se utiliza para el parámetro τ_T .

El algoritmo de Berendsen resulta estable hasta valores de $\tau_T \approx \Delta t$.

f. Acoplamiento de presión:

Análogamente al acoplamiento térmico, el sistema puede ser acoplado también a un “baño” de presión.

Para ajustar el valor de la presión del sistema puede utilizarse el algoritmo de Berendsen o el esquema de ensamble extendido de Parinello-Raman. Ambos pueden combinarse con cualquiera de los algoritmos para el acoplamiento térmico descritos con anterioridad.

Baróstato de Berendsen [7]

El algoritmo de Berendsen re-escala las coordenadas y los vectores de la caja a cada paso de la integración con la matriz μ , lo cual tiene un efecto sobre la presión de una cinética de relajación de primer orden hacia un valor de referencia dado de presión \mathbf{P}_0 :

$$\frac{d\mathbf{P}}{dt} = \frac{\mathbf{P}_0 - \mathbf{P}}{\tau_p} \quad (3.28)$$

La matriz μ de escalado viene dada por:

$$\mu_{ij} = \delta_{ij} - \frac{\Delta t}{3\tau_p} \beta_{ij} \{P_{0ij} - P_{ij}(t)\} \quad (3.29)$$

Aquí β es la compresibilidad isotérmica del sistema. En la mayoría de los casos esto será una matriz diagonal, con elementos iguales sobre la diagonal, cuyo valor resulta generalmente desconocido. Alcanza con tomar un valor aproximado del mismo dado que el valor de β solamente tiene influencia sobre la constante temporal no crítica de la relajación de la presión sin afectar el valor promedio de la presión.

Cuando el escalado es completamente anisotrópico, el sistema debe ser rotado de manera de cumplimentar con las restricciones de la caja. Esta rotación puede aproximarse en el primer orden del escalado, el cual es normalmente menor que 10^{-4} . La matriz de escalado μ' es:

$$\mu' = \begin{pmatrix} \mu_{xx} & \mu_{xy} + \mu_{yx} & \mu_{xz} + \mu_{zx} \\ 0 & \mu_{yy} & \mu_{yz} + \mu_{zy} \\ 0 & 0 & \mu_{zz} \end{pmatrix} \quad (3.30)$$

Las velocidades no se rotan ni se escalan.

El escalado de Berendsen puede también realizarse isotrópicamente, lo cual significa que puede utilizarse una matriz diagonal de tamaño $\text{trace}(\mathbf{P})/3$ en lugar de la matriz \mathbf{P} .

3. Algoritmo completo de actualización :

EL ALGORITMO DE ACTUALIZACION

Dadas:

Posiciones \mathbf{r} de todos los átomos a tiempo t

Velocidades \mathbf{v} a tiempo $t - \frac{\Delta t}{2}$

Aceleraciones \mathbf{F} / m sobre todos los átomos a tiempo t .

(Las fuerzas se computan sin tomar en cuenta ninguna restricción)

La energía cinética total y el virial.

⇓

1. Cómputo de los factores λ y μ de escalado

(Ecuaciones X e Y)

⇓

2. Actualización y escalado de velocidades: $\mathbf{v}' = \lambda(\mathbf{v} + a\Delta t)$

⇓

3. Cálculo de las nuevas coordenadas no-restringidas: $\mathbf{r}' = \mathbf{r} + \mathbf{v}'\Delta t$

4. Aplicación de algoritmo de restricción a las coordenadas:

restringir($\mathbf{r}' \rightarrow \mathbf{r}''; \mathbf{r}$)

⇓

5. Corrección de velocidades según restricciones: $\mathbf{v} = (\mathbf{r}'' - \mathbf{r}) / \Delta t$

⇓

6. Escalado de coordenadas y caja: $\mathbf{r} = \mu\mathbf{r}''; \mathbf{b} = \mu\mathbf{b}$

C. Cálculos de energía Libre

C.1 Introducción

Los cambios en la energía libre pueden ser calculados mediante simulaciones computacionales, aportando importante información de carácter termodinámico que puede ser inaccesible experimentalmente. Este mecanismo está bien fundamentado ya que estas técnicas computacionales, en general, están basadas en principios de mecánica estadística clásica.

Habitualmente para estos cálculos de energía libre hay dos mecanismos que se utilizan:

- Teoría de Perturbación Termodinámica (PT)
- Integración Termodinámica (TI)

Independientemente del mecanismo que elijamos para trabajar supongamos que queremos obtener la variación de energía libre entre dos estados A y B ($\Delta G = G_B - G_A$) de un sistema el cual se halla en equilibrio, con un ensamble NPT. Una forma de ligar estos estados inicial y final es a través de un mecanismo perturbativo, con el cual buscamos producir cambios en el Hamiltoniano (H) muy lentos. Estos cambios deben ser lo suficientemente lentos como para considerar que el sistema siempre se halla en equilibrio, de manera que el proceso total sea cuasi-reversible.

Este mecanismo perturbativo lo podemos lograr introduciendo parámetro de acoplamiento o bien llamada coordenada de reacción λ , el cual varía entre 0 y 1. El valor 0 lo adopta cuando el sistema se encuentra en el estado inicial y 1 cuando se halla en el estado final.

La diferencia de energía libre en este sistema entre el estado inicial A y el estado final B la podemos expresar:

$$\Delta G = G_B - G_A = -RT \ln \left\langle e^{-\Delta H/RT} \right\rangle_A \quad (3.31)$$

donde $\Delta H = H_B - H_A$ es la variación del hamiltoniano entre el estado final e inicial. El subíndice A en el promedio indica que se hace sobre el Hamiltoniano en el estado inicial. La expresión (3.1) es fundamental en los cálculos de energía libre por tratamientos perturbativos y es lo que conocemos como Perturbación Termodinámica (PT). Esta expresión se puede generalizar mas escribiendo el Hamiltoniano en función de λ [10-12]

$$H(\lambda) = \lambda H_B + (1 - \lambda) H_A \quad (3.32)$$

y reescribimos (3.1) en términos de λ como

$$\Delta G = G_B - G_A = -RT \ln \left\langle e^{-\Delta H^*/RT} \right\rangle_{\lambda} \quad (3.33)$$

donde

$$\Delta H^* = H_{\lambda+d\lambda} - H_{\lambda} \quad (3.34)$$

Como ya mencionamos una manera alternativa al método de perturbación termodinámica para el cálculo de la variación energía libre es usar lo que conocemos como Integración Termodinámica donde la variación de energía libre entre dos sistemas, uno inicial caracterizado por H_A cuándo $\lambda = 0$ y uno final por H_B cuando $\lambda = 1$ se puede escribir como:

$$\Delta G = \int_{\lambda=0}^{\lambda=1} \left\langle \frac{\delta H}{\delta \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda \quad (3.35)$$

Esta expresión requiere evaluar el promedio de la derivada del hamiltoniano con respecto a λ para varios valores de λ . Luego utilizando cualquier método de integración numérica podemos calcular la variación de energía libre.

Hay un tercer método que suele ser empleado para cálculos de energía libre, es el llamado de crecimiento lento (slow growth) en el cual se producen pequeñas variaciones del hamiltoniano en cada paso de integración de la simulación. La expresión para el cambio de energía libre utilizando este mecanismo se puede resumir en la siguiente ecuación:

$$\Delta G = \sum_{\lambda=0}^{\lambda=1} H_{n+1} - H_n \quad (3.36)$$

donde H_n es el hamiltoniano para un dado valor de λ y H_{n+1} es el hamiltoniano evaluado en el valor siguiente de λ . Este método no lo hemos puesto en pie de igualdad con los métodos anteriores ya que en el caso particular en que $\frac{\delta H}{\delta \lambda} = \frac{\Delta H}{\Delta \lambda}$ la expresión (3.6) se puede obtener a partir de (3.35) o (3.31) [11].

Vale la pena aclarar que la validez de estos mecanismos (y algún otro posible) está asociado con lo real que sea el hamiltoniano que usamos para aproximar al sistema, en general el punto de conflicto que presentan estos mecanismos es que ignoran el término que corresponde a la energía cinética, razón por la cual se deben de elegir con criterio los sistemas a analizar con este mecanismo.

C.2 Cálculos de energía libre en GROMACS

Los cálculos de energía libre realizados utilizando la técnica de Dinámica Molecular que presenta el paquete de GROMACS [1-3] usan el mecanismo de crecimiento lento (“slow-growth”) el cual en principio como vimos en el inciso anterior se puede obtener reescribiendo las expresiones para la Teoría de Perturbación Termodinámica (3.33) o la correspondiente a Integración Termodinámica (3.35).

Nosotros a partir de ahora nos vamos a referir a este método solamente como método de integración termodinámica ya que para los cálculos efectuados usamos la expresión (3.35), donde la integración numérica de dicha expresión la realizamos con el método de Simpson (ver Anexo 1).

En GROMACS la forma funcional que tienen cada uno de los potenciales con λ es diferente [1-3], en particular las interacciones no-enlazantes. Mostramos únicamente como se modifica el potencial de Lennard-Jones ya que es el único que tiene interés práctico para nosotros, la expresión perturbativa para este potencial es:

$$V_{LJ}(r) = \frac{(1-\lambda)C_{12}^A + \lambda C_{12}^B}{r^{12}} - \frac{(1-\lambda)C_6^A + \lambda C_6^B}{r^6} \quad (3.37)$$

Cuando el cálculo de energía libre implica hacer crecer una partícula de la nada o hacerla desaparecer completamente las ecuaciones perturbativas dependientes λ para el potencial de Lennard-Jones o Coulombico generan problemas en la convergencia. Básicamente el problema es cuando las partículas han desaparecido o están a punto de desaparecer, donde la energía de interacción es lo suficientemente débil como para que las partículas que se hallan muy cercas unas de otras generen fluctuaciones muy grandes en los valores medidos de $\delta V/\delta \lambda$. Para evitar estos problemas, estas singularidades en los potenciales, se modifican los llamados potenciales regulares de Lennard-Jones y de Coulomb, introduciendo lo que se llama habitualmente potencial de “soft-core”, el cual limita los valores de las energía y fuerzas envueltas para los valores de λ comprendidos entre 0 y 1.

La expresión para el potencial de “soft-core” tiene la forma:

$$V_{SC}(r) = (1-\lambda)V^A(r_A) + \lambda V^B(r_B) \quad (3.38)$$

con

$$\begin{aligned} r_A &= (\alpha\sigma_A^6\lambda^p + r^6)^{1/6} \\ r_B &= (\alpha\sigma_B^6(1-\lambda)^p + r^6)^{1/6} \end{aligned} \quad (3.39)$$

donde V^A y V^B son los potenciales normales (o a veces llamados de “hard-core”) de van der Waals o electrostáticos en los estados A ($\lambda = 0$) y B ($\lambda = 1$), p la potencia soft-core y α que es el llamado parámetro de “soft-core” [13]. En la figura 3-4 mostramos la interacción soft-core para algunos valores particulares de los parámetros.

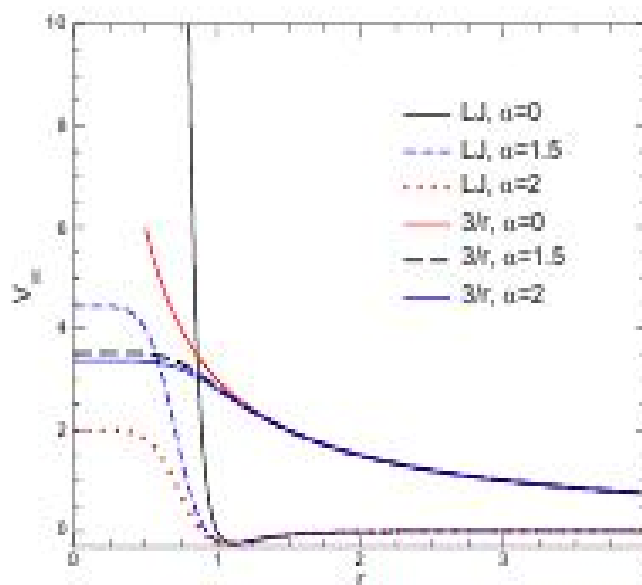


Fig.3-4. Interacción de “Soft-core” para $\lambda = 0.5$ y con $p = 2$ and $C_{12}^A = C_{12}^B = C_6^A = C_6^B = 1$

D. Formación de Agregados

El concepto de clúster o agregado en sistema de partículas lo podemos definir o pensar como una partición del sistema en subsistemas donde todas las partículas que pertenezcan a este ultimo poseen una *conexión*.

En principio podemos decir que dos partículas están *directamente conectadas* [14] en un instante si entre ellas existe alguna relación que establece una unión. Así mismo se dice que dos partículas están *indirectamente conectadas* si entre ellas se puede establecer un camino determinado por las uniones entre pares de partículas directamente conectadas. De esta manera vemos que cada partícula puede pertenecer a un solo agregado o clúster.

En el presente trabajo se utilizó un criterio de conectividad directa instantáneo, es decir no exigimos un tiempo de duración a la conexión, sino que se evalúa para cada “frame” analizado.

El criterio instantáneo utilizado para definir la conectividad directa es de carácter puramente geométrico, llamado criterio de Stillinger [15] el cual se basa solamente en la distancia entre las dos partículas involucradas. Este criterio considera que dos partículas están directamente conectadas si su separación es menor que una cierta distancia, la cual se elige de acuerdo a la problemática planteada. En nuestro caso elegimos como criterio de conectividad, es decir que dos partículas se hallan conectadas si la distancia entre sus centros es menor o igual que una vez y media su diámetro ($1,5\sigma$).

D1. Clasificación de los Agregados Instantáneos

La clasificación e identificación de las partículas que componen los agregados una vez definido el criterio de conectividad se realizó utilizando el algoritmo de Stoodard [16].

D2. Tamaño de los Agregados

Para definir el tamaño medio (en cantidad de partículas) de un clúster finito podemos primero definir la probabilidad de encontrar un clúster compuesto de s partículas de la siguiente manera:

$$w_s = \frac{n(s) \cdot s}{N} \quad (4.34)$$

donde $n(s)$ es el número de agregados consistentes de s partículas (frecuencia) y N el número total de partículas. El cociente $n(s)/N$ en este caso lo podemos pensar como una frecuencia relativa.

Así definida la probabilidad w_s cumple la condición de normalización, es decir:

$$\sum_{s=1}^N w_s = 1 \quad (4.35)$$

De esta manera, el tamaño promedio del clúster [17] lo podemos definir como:

$$S = \frac{\sum_{s=1}^N s^2 n(s)}{\sum_{s=1}^N sn(s)} \quad (4.36)$$

E. Referencias

- [1] H. J. C. Berendsen, D. van der Spoel, R. van Drunen. *Comp. Phys. Comm.* **91**, 43 (1995).
- [2] E. Lindahl, B. Hess, D. van der Spoel. *J. Mol. Mod.* **7**, 306 (2006).
- [3] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29**, 992 (1990).
- [4] U. Essmann, L. Perera, M. L. Berkowitz, T. Darden. *J. Chem. Phys.* **103**, 8577- 8592 (1995).
- [5] T. Darden, D. York, L. Pedersen. *J. Chem. Phys.* **98**, 10089 (1993).
- [6] I. G. Tironi, R. Sperb, P. E. Smith, W. F. van Gunsteren. *J. Chem. Phys.* **102**, 5451 (1995).
- [7] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, A. DiNola, J. R. Haak. *J. Chem. Phys.* **81**, 3684 (1984).
- [8] S. Nosé. *Mol. Phys.* **52**, 255-268 (1984).
- [9] W. G. Hoover. *Phys. Rev. A.* **31**, 1695-1697 (1985).
- [10] D. E. Smith, A. D. J. Haymet. *J. Chem. Phys.* **98**, 6445 (1993).
- [11] P. Kollman, *Chem. Rev.* **93**, 2395-2417 (1993).
- [12] W. L. Jorgensen, C. J. Ravimohan. *J. Chem. Phys.* **83**, 3050 (1985).
- [13] T. C. Beutler, A. E. Mark, R. C. van Schaik, P. R. Greber, W. F. van Gunsteren. *Chem. Phys. Lett.* **222**, 529-539 (1994).
- [14] T. L. Hill. *J. Chem. Phys.* **23**, 617 (1955).
- [15] F. H. Stillinger. *J. Chem. Phys.* **38**, 1496 (1963).
- [16] S. D. Stoddard, *J. Comp. Phys.* **27**, 291 (1978).
- [17] Dietrich Stauffer. *Introduction to Percolation Theory*. Taylor & Francis, London (1994).

RESULTADOS Y DISCUSION

PARTE I - TRANSICIONES DE FASE

A. *Introducción:*

La interacción hidrofóbica ha sido ampliamente estudiada, sin embargo quedan todavía algunos aspectos por dilucidar y que son aun hoy motivo de controversia.

Uno de los aspectos que es sumamente interesante de la interacción hidrofóbica es su dependencia con la temperatura, el cual es totalmente atípico, mostrando un incremento de la interacción con el aumento de la temperatura en un gran rango de valores de esta última [1]. Este comportamiento se halla bien caracterizado experimentalmente, pero la descripción termodinámica de los modelos no es completa. Otro de los aspectos de gran interés es el comportamiento de la interacción hidrofóbica con la presión, el cual ha sido menos estudiado [2] si comparamos con la dependencia con la temperatura, pero es de altísimo interés diversas áreas de investigación.

El efecto hidrofóbico es netamente microscópico y se hace difícil relacionarlo desde el punto de vista termodinámico con los resultados experimentales ya que estos son de carácter macroscópico, por lo tanto una manera alternativa de investigar la interacción hidrofóbica y su dependencia con algunas variables termodinámicas es construyendo modelos. Los modelos teóricos han posibilitado y ayudado a avanzar en la comprensión del efecto hidrofóbico y tienen la ventaja de que pueden ser validados si observamos que concuerdan con los resultados obtenidos experimentalmente.

En nuestro caso en una primera instancia iniciamos el análisis de algunos de estos aspectos de la interacción hidrofóbica utilizando la técnica de Dinámica Molecular (a partir de ahora para referirnos a esta técnica abreviaremos con la sigla habitual MD) junto con un modelo simple de mezcla binaria, compuesto por partículas de Lennard-Jones en agua explícita. Para evitar reiteraciones aclaramos que en todos los casos en que la mezcla binaria está compuesta por agua, utilizamos el modelo de agua SPCE [3] ya que aunque suene reiterativo, de los modelos vigentes es uno de los que consta de una mayor validación. La sencillez del modelo de mezcla elegido para trabajar y de la técnica, nos permite realizar simulaciones bajo diferentes condiciones de tamaño y concentración de soluto, así como modificaciones de las condiciones de temperatura y presión, incluso hasta el mismo solvente.

A modo de adelanto o resumen simple de los resultados, lo que observamos a lo largo de las distintas simulaciones de esta mezcla es que de acuerdo a las características del soluto, o su

concentración o la temperatura y presión del sistema, se produce la formación de agregados (se lo llama también de manera habitual “clúster”) o el sistema permanece desagregado. El tamaño del agregado así como las partículas que componen el mismo lo determinamos usando el criterio de Stillinger para la conectividad directa entre partículas, donde el radio de conectividad empleado es de 1,5 veces el diámetro del soluto. Para que sea más ilustrativa la situación sobre lo que consideramos un sistema agregado o desagregado, mostramos en las figuras 4-1 y 4-2 dos sistemas bajo condiciones distintas, en donde en uno se produce la agregación y en otro no.

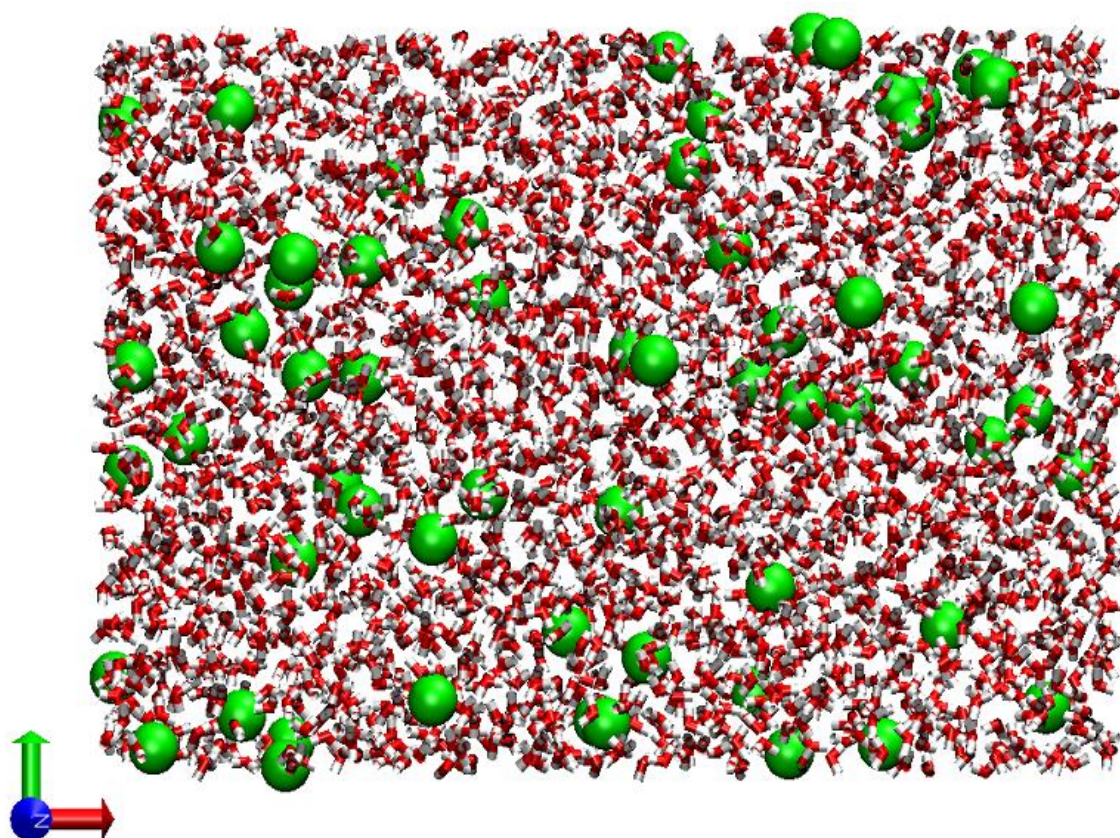


Fig. 4-1 - Mezcla de partículas de Lennard-Jones y agua donde las partículas de soluto no han conformado un agregado

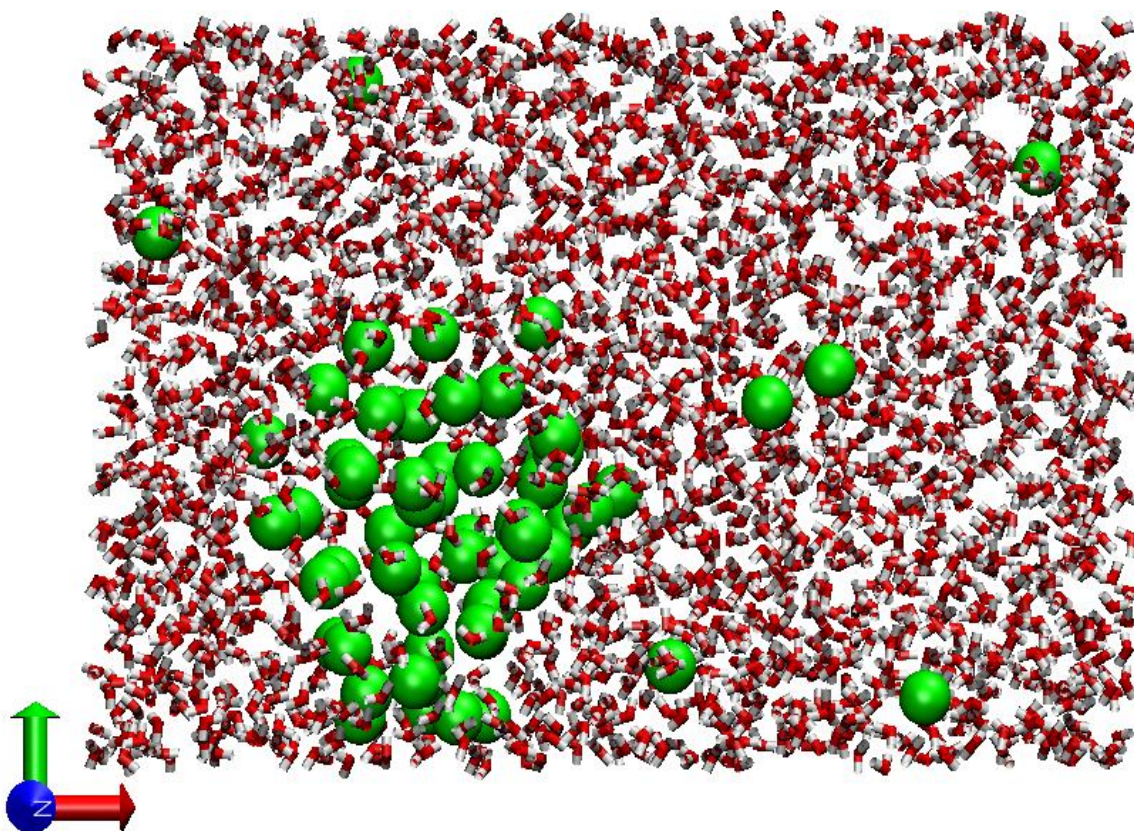


Fig. 4-2 – Mezcla de partículas de Lennard-Jones y agua donde las partículas de soluto han conformado un agregado

Detalle Computacional General

Todas las simulaciones desarrolladas con la técnica de MD fueron realizadas utilizando el paquete 3.3.1, 4.04 y 4.05 [4-6] de GROMACS, en donde las ecuaciones de movimiento se resuelven usando el mecanismo de salto de rana (“Leap-Frog”). Las interacciones de largo alcance fueron calculadas usando el método de Particle Mesh Ewald (PME) [7] y las interacciones de Lennard-Jones se calcularon con un radio de corte de 0.9 nm. Las restricciones topológicas de las moléculas de agua se resolvieron utilizando el algoritmo SETTLE [8].

Para todos los átomos explícitos durante el proceso de simulación se utilizó el campo de fuerzas de GROMOS (ff2gmx) [9-13] al cual se le incorporaron los parámetros de ligaduras no enlazantes que definen las partículas de Lennard-Jones utilizadas en todas las simulaciones. Para todas las partículas de Lennard-Jones definidas para este campo se utilizó como valor de referencia para el parámetro ϵ (mínima energía del pozo de potencial) el mismo que el correspondiente al modelo de agua SPCE, cuyo valor es 0.65017 kJ/mol.

Todas las simulaciones fueron realizadas en una totalidad de 10 computadoras, todas ellas operando bajo GNU/Linux. Cuatro de las cuales eran Intel Xeon de doble procesador (2.4 GHz), otras cuatro con procesador Intel Pentium D 945 (3.4 Ghz) y las dos últimas Intel Core 2, de 4 procesadores (2.66 GHz). Las representaciones graficas de las cajas de simulación se hicieron con el software de distribución libre Visual Molecular Dynamics (VMD) y el análisis de datos de carácter estadístico así como los gráficos correspondientes se realizaron con el programa Origin 8.0.

En todas las simulaciones el sistema fue acoplado débilmente a un baño de presión y de temperatura [14] a fines de trabajar con un ensamble NPT. En una primera etapa todos los sistemas se simularon durante 3000 pseg para equilibrarlos a la temperatura y presión del baño de acoplamiento, y una vez equilibrado el sistema se continuó con la dinámica durante 2000 pseg mas, periodo del cual se obtienen los datos para analizar.

La determinación de los elementos que conforman el agregado se realizo sobre los últimos los 2000 pseg de la simulación, donde el sistema se halla en equilibrio.

Ilustrado el tipo de sistema que analizamos así como el detalle computacional, podemos empezar a describir todos los resultados obtenidos.

B. Concentración y Diámetro

Para iniciar la descripción de nuestros resultados, necesitamos dar el detalle de todos los sistemas utilizados para simulación, cuyas características son descriptas en la Tabla 4-1. Para todos estos sistemas la caja de simulación fue cubica, variando su volumen inicial entre 29 y 89 nm³. Como muestra la tabla se varió la concentración del sistema, pero en todos los casos se utilizo la misma clase de partícula de soluto, de 0,42 nm de diámetro. En todos los casos el baño de presión se mantuvo a 1 bar y el de temperatura a 300 K.

Número de Sistema	Número de partículas de Lennard-Jones	Número de moléculas de SPCE	Fracción LJ/SPCE	Área LJ/Área SPCE
1	25	1200	0,02083	3,6803
2	25	1000	0,025	4,41636
3	25	900	0,02778	4,90707
4	30	1200	0,025	4,41636
5	30	1000	0,03	5,29963
6	40	2779	0,01439	2,5427
7	40	1099	0,0364	6,42964
8	40	999	0,04004	7,07325
9	45	1820	0,02473	4,36783
10	50	2732	0,0183	3,23306
11	55	2704	0,02034	3,59319
12	60	2684	0,02235	3,94905
13	60	2665	0,02251	3,97721
14	60	2620	0,0229	4,04552
15	60	2600	0,02308	4,07664
16	60	2580	0,02326	4,10824
17	60	2550	0,02353	4,15657
18	60	2530	0,02372	4,18943
19	60	2500	0,024	4,23971
20	60	2480	0,02419	4,2739
21	60	2450	0,02449	4,32623
22	60	2430	0,02469	4,36184
23	60	2400	0,025	4,41636
24	60	2300	0,02609	4,60838

Tabla 4-1. Sistemas simulados a 300 K y 1 bar, a diferentes concentraciones expresadas como la fracción de partículas de Lennard-Jones/partículas SPCE.

Número de Sistema	Número de partículas de Lennard-Jones	Número de moléculas de SPCE	Fracción LJ/SPCE	Área LJ/Área SPCE
25	60	2250	0,02667	4,71078
26	60	2200	0,02727	4,81785
27	60	2150	0,02791	4,92989
28	60	2100	0,02857	5,04727
29	60	2050	0,02927	5,17037
30	60	2000	0,03	5,29963
31	60	1800	0,03333	5,88848
32	60	1500	0,04	7,06618
33	60	1200	0,05	8,83272
34	60	800	0,075	13,24908
35	61	2678	0,02278	4,02387
36	62	2674	0,02319	4,09595
37	63	2673	0,02357	4,16357
38	65	2665	0,02439	4,30864
39	67	2655	0,02524	4,45794
40	70	2630	0,02662	4,70183
41	75	2606	0,02878	5,08407
42	80	2584	0,03096	5,46918

Tabla 4-1. Sistemas simulados a 300 K y 1 bar, a diferentes concentraciones expresadas como la fracción de partículas de Lennard-Jones/partículas SPCE.

Como ya mencionamos previamente analizamos para los sistemas mencionados en la Tabla 4-1 la dependencia de la formación de agregados con la concentración de soluto y de solvente. Si observamos la figura 4-3 se ve claramente que cuando la concentración del solvente es mucho mayor que la del soluto no se conforman agregados, dependiendo la solubilidad del soluto de la relación de concentraciones presentes en el sistema. Sin embargo se observa una relación crítica en la solubilidad de las partículas no polares cercana al valor de 0,0225 en la fracción molar [1].

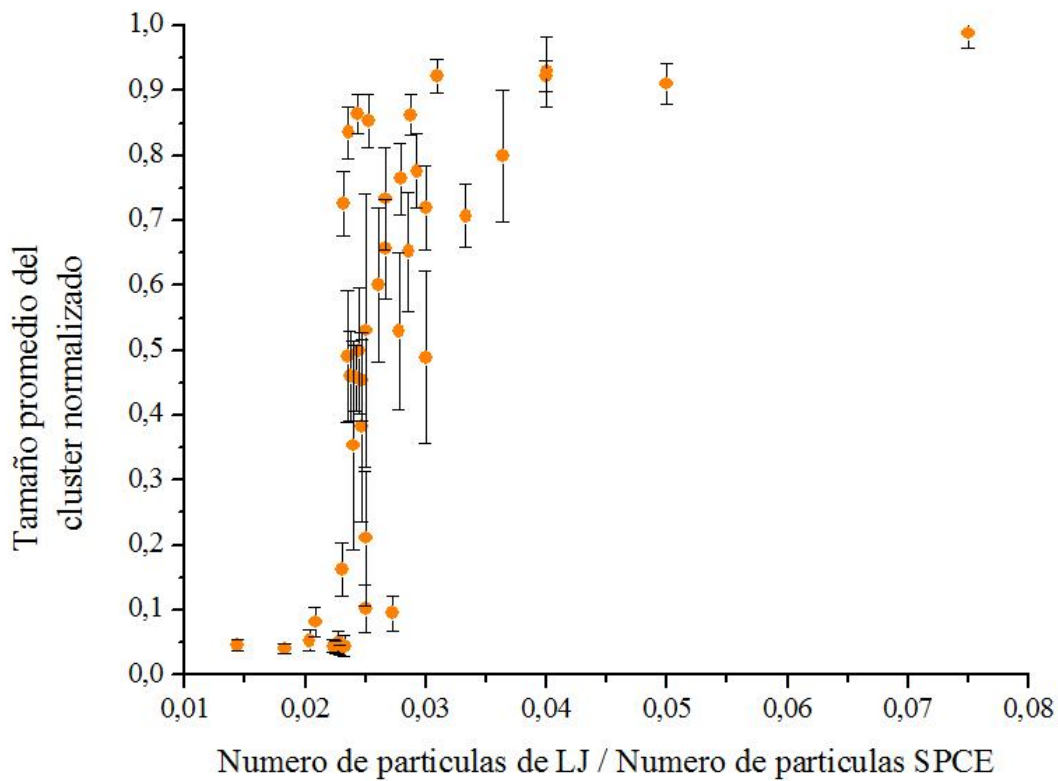


Fig. 4-3. Grafica del tamaño promedio del clúster en función de la fracción molar para los 42 sistemas de partículas no polares en agua descritos en la tabla 4-1

La grafica 4-3 muestra una gran fluctuación en los valores del tamaño del clúster en la región que podemos denominar de separación de fases si los comparamos con los que presentan la fluctuación en las regiones donde la fase está bien definida. Estas fluctuaciones que presenta la solubilidad son características de una transición de fase.

Para tener una mejor descripción del sistema tratamos de conocer la forma matemática de esta transición, para ello ajustamos sobre la figura 4-3 con una función de carácter sigmoidea, como muestra la figura 4-4.

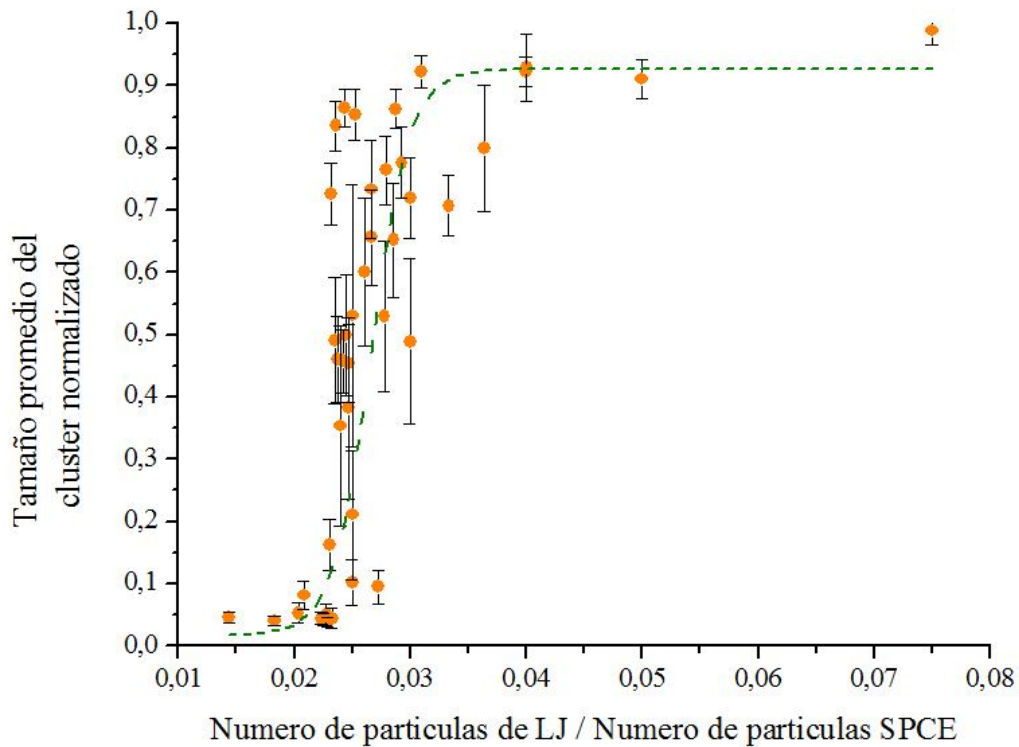


Fig. 4-4. Ajuste de la transición de fase producida en el cambio de la concentración con una función sigmoidea

La expresión para la función elegida para el ajuste es:

$$y = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{(x-x_0)/dx}} + A_2 \quad (4.1)$$

donde A_1 es el valor inicial de la asíntota horizontal izquierda, A_2 el valor final de la asíntota horizontal a la derecha, x_0 punto de inflexión y dx el cambio en la variable x asociado al cambio más significativo en los valores de y .

Los valores que nos arroja el ajuste para esta función se muestran en la tabla 4-2.

	Valor	Error estándar
A ₁	0,017662288	0,039308666
A ₂	0,926460883	0,086319154
x ₀	0,02663851	0,000858
dx	0,001672136	0,000497

Tabla 4-2. Valores obtenidos del ajuste de la fig.4-3 con una función sigmoidea

Los resultados mostrados en la tabla 4-2 obtenidos a partir del ajuste matemático de la figura 4-3 muestran una fuerte consistencia con la idea de una transición de fase.

De igual manera que analizamos la dependencia de la formación de agregados con la concentración de soluto y solvente, nos interesa ver como varia la formación de agregados con el tamaño del soluto. Para ello mostramos en la tabla 4-3 los doce sistemas analizados y sus características [15], en este caso mantuvimos constante el número de partículas de soluto en 60.

Todas las simulaciones nuevamente se realizaron manteniendo el baño de presión a 1 bar y el de temperatura a 300 k. La cantidad de partículas no polares se mantuvo fija en estas simulaciones.

Numero de Sistema	Diámetro de la part. de LJ (nm)	Numero de mol. de SPCE	Fracción LJ/SPCE	Área LJ/Área SPCE
1	0,35	2777	0,02160605	2,65056
2	0,38	2744	0,021865889	3,16199
3	0,4	2715	0,022099448	3,54101
4	0,41	2699	0,022230456	3,74233
5	0,415	2692	0,022288262	3,84413
6	0,42	2684	0,022354695	3,94905
7	0,4225	2684	0,022354695	3,99621
8	0,425	2681	0,022379709	4,04816
9	0,44	2671	0,022463497	4,3552
10	0,47	2644	0,02269289	5,02009
11	0,52	2572	0,023328149	6,31703
12	0,6	2433	0,024660913	8,89073

Tabla 4-3. Sistemas simulados a 300 k y 1bar, donde se vario el diámetro de las partículas no polares así como la cantidad de solvente.

Observando la figura 4-5, al igual que en el caso mostrado para los cambios en la concentración se produce un cambio crítico en la solubilidad al variar el diámetro, nuevamente presenta alguna de las características típicas de una transición de fase, ya que las mayores fluctuaciones ocurren precisamente en la región crítica. Podemos buscar una expresión matemática que se ajuste a esta curva, como se muestra en la figura 4-5.

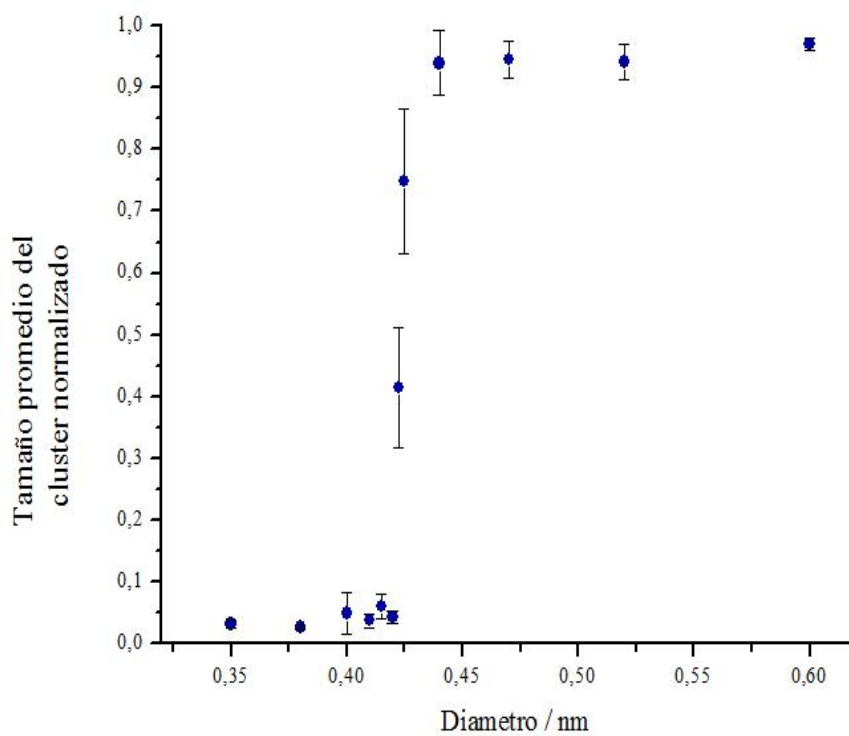


Fig. 4-5. Tamaño promedio del cluster en función del diámetro de la partícula de soluto.

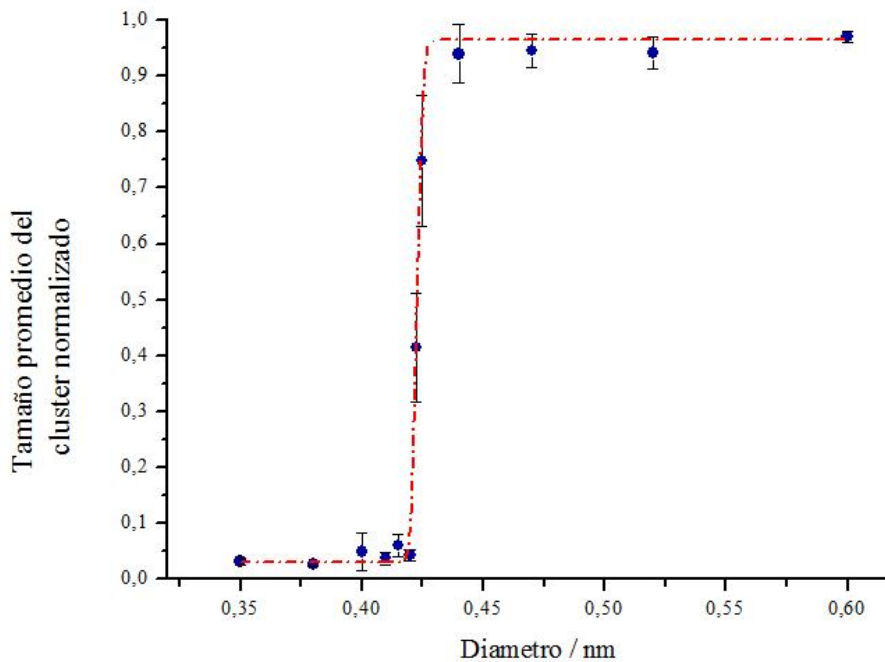


Fig. 4-6. Ajuste de la transición de fase que se muestra en la fig. 4-5.

Los parámetros obtenidos por medio del ajuste se representan en la tabla 4-4

	Valor	Error estándar
A_1	0,0297	0,00294
A_2	0,96404	0,0085
x_0	0,42295	0,0003738
dx	0,0007439	0,0001517

Tabla 4-4. Valores obtenidos del ajuste de la figura 4-5 por medio de una función sigmoidea

En las fig. 4-3 y 4-5, se ve claramente que el tamaño de los clusters presenta una fuerte dependencia con la concentración y el tamaño del soluto. El hecho que los comportamientos sean similares ante cambios de estas dos variables nos hace pensar que deben tener algún parámetro en común que relaciona estas dos cantidades con el tamaño promedio del cluster. En la figura 4-7 hemos graficado el tamaño promedio normalizado del cluster en función del cociente de áreas entre el total de partículas de Lennard-Jones y el total de las moléculas de agua.

Podemos observar que independientemente del origen del cambio en la relación de áreas, ya sea por el tamaño de la partícula o concentración, el parámetro determinante en la formación del cluster es esta relación de áreas.

A partir de la figura 4-7, se ve que el punto crítico de la relación de áreas es cercano al valor 0,055 (5,5 en la grafica) y que a partir de ese punto se produce la separación de fases [15].

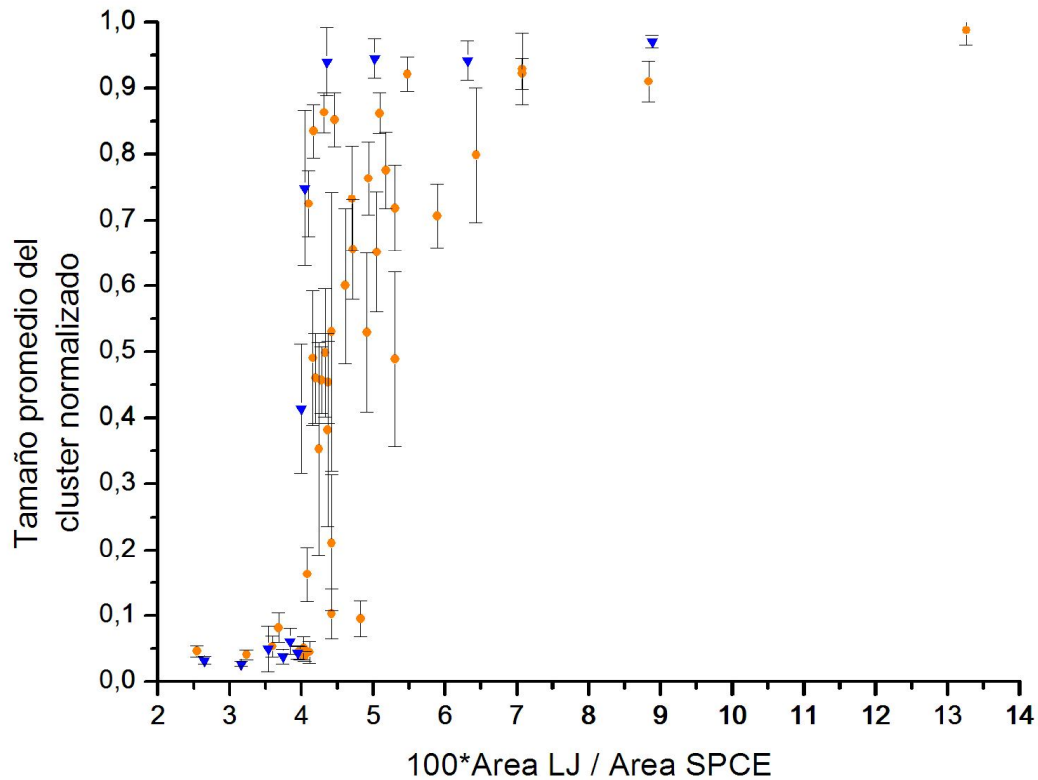


Fig. 4-7. Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la relación de áreas entre el soluto las partículas de Lennard-Jones y el agua. ▲ Sistemas con soluto de igual diámetro y distinta concentración. ▼ Sistemas con soluto de diferente diámetro e igual concentración molar (T=300 K, P=1bar)

C. Efectos de la temperatura y presión sobre la solubilidad

En este caso comenzamos el análisis de la dependencia de la solubilidad de las partículas no polares en agua con la presión, pero para ello previamente vamos hacer una breve descripción del sistema mostrado en la figura 4-8. Este sistema nos fija las condiciones iniciales para el análisis con la presión, ya que tenemos caracterizado el sistema en su dependencia con la temperatura cuando la presión es de 1 bar y donde podemos observar de acuerdo a los valores de la temperatura, a presión constante, si el sistema ha conformado un agregado o no. Los dos sistemas utilizados para analizar el efecto de la presión y la temperatura son los identificados con el número 12 y 40 en la tabla 4-1.

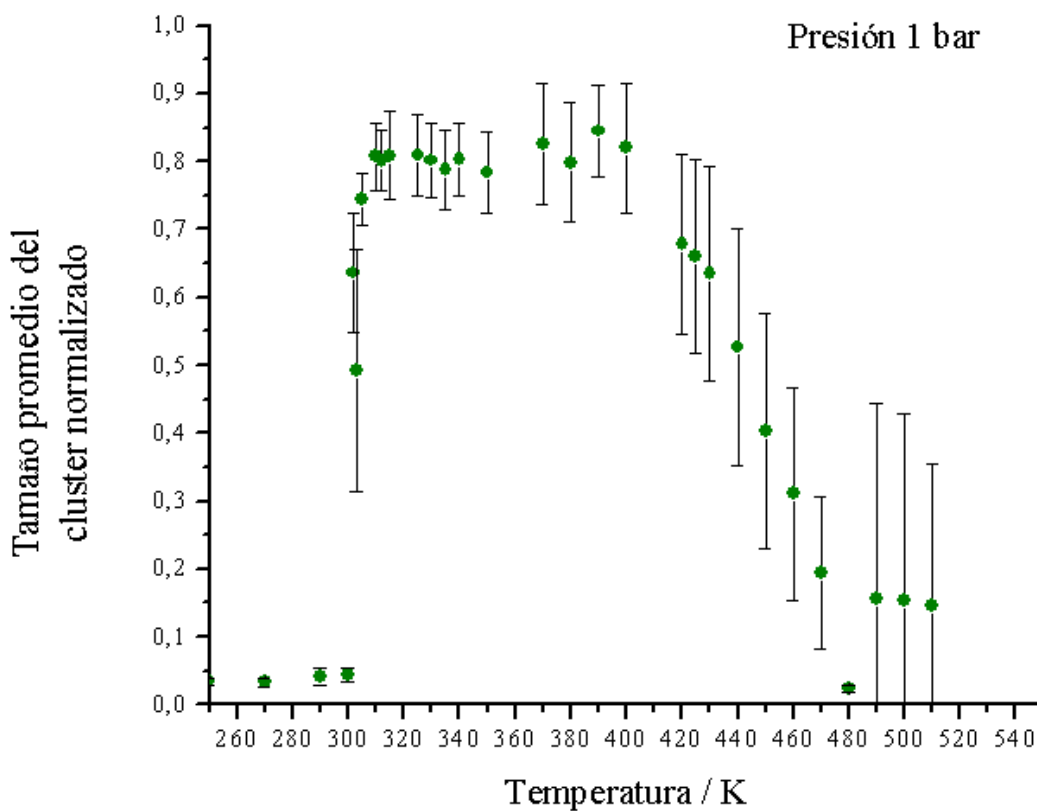


Fig. 4-8 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 1 bar para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

En la figura 4-8 se ve claramente que en estas condiciones de presión (1bar) y a bajas temperaturas el sistema no conforma agregados, pero a partir de los 300 K la interacción hidrofóbica aumenta su efecto logrando que se conformen agregados.

Para iniciar el análisis elegimos dos sistemas los cuales en condiciones iniciales se hallan sin conformar clusters. Ambos ya han sido descritos en la Tabla 4-1, asignándole el número 12 al primer sistema y el número 40 al segundo sistema.

Las figuras 4-8 al 4-19 muestran el análisis de la dependencia del tamaño promedio del cluster con la presión, siendo el primero de los dos sistemas utilizados el correspondiente al número 12 en la Tabla 4-1.

En la figura 4-9 se ve claramente que no hay condiciones de presión a la temperatura de 270 K para que el sistema conforme un agregado.

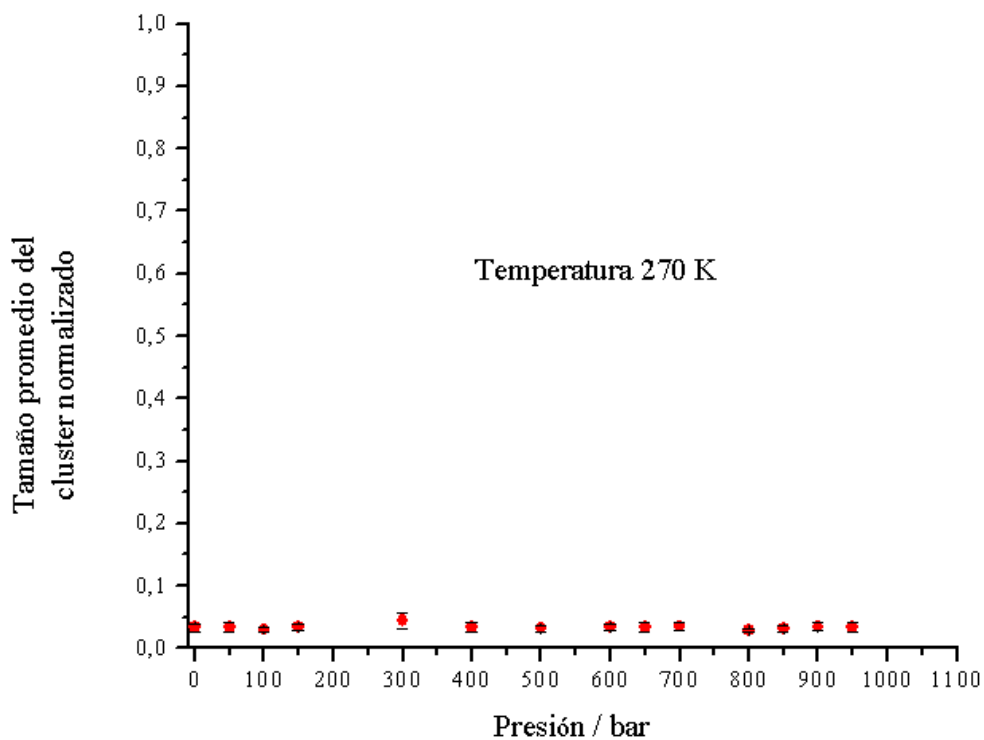


Fig. 4-9. Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 270 K para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

Como vemos en las dos graficas siguientes (Fig. 4-10 y Fig. 4-11) a bajas temperaturas el soluto no polar es altamente soluble en agua manteniéndose la solución sin conformar agregados, pero a medida que aumenta la temperatura y a bajas presiones disminuye la solubilidad del soluto, iniciando la formación de algunos agregados.

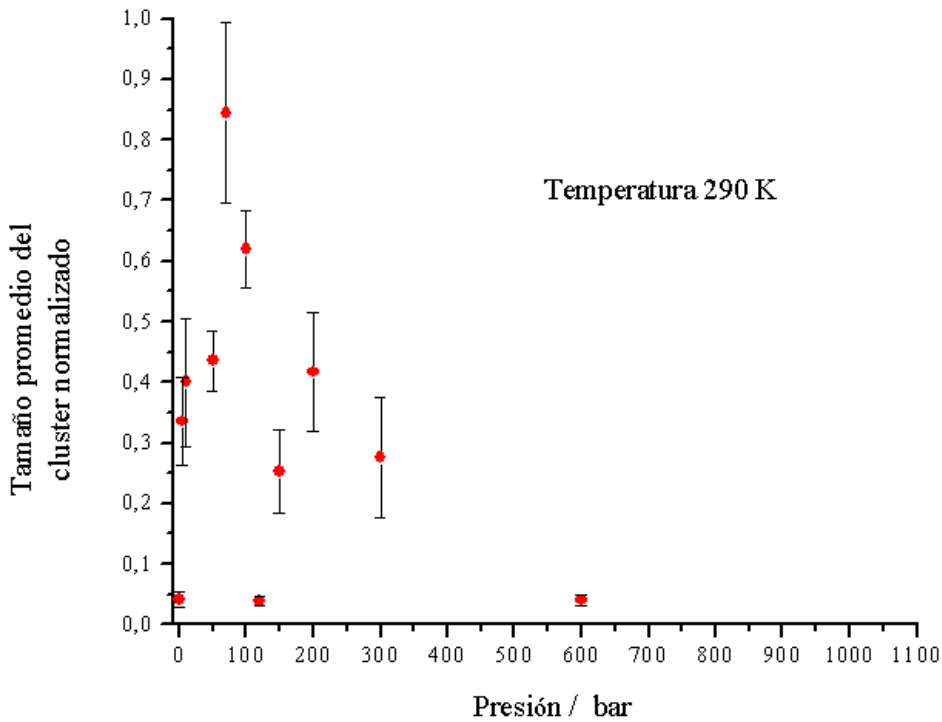


Fig. 4-10 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 290 K para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

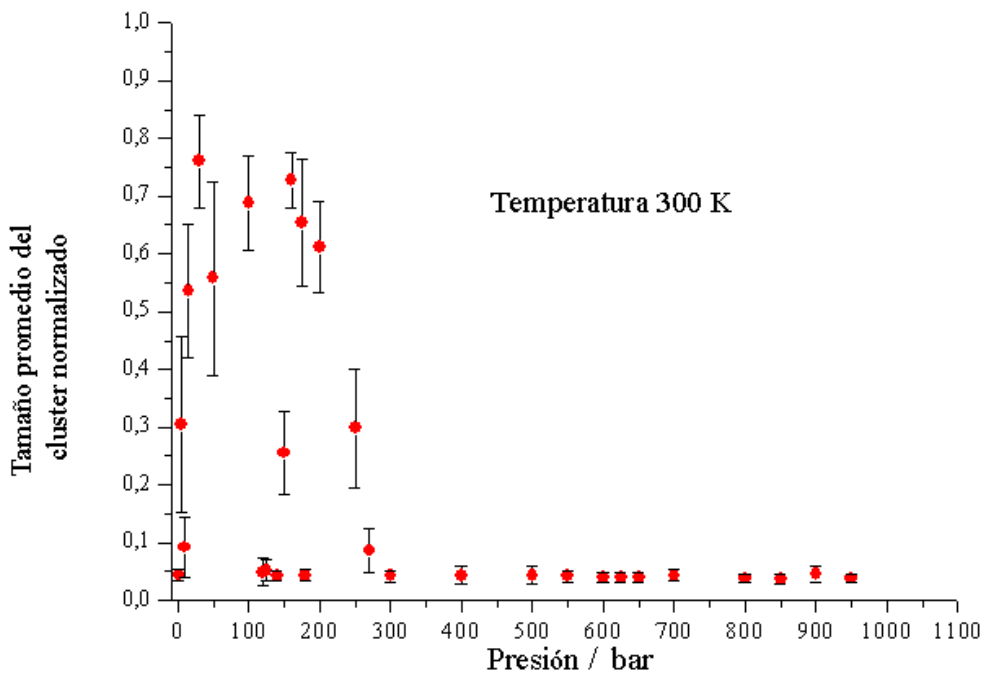


Fig. 4-11 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 300 K para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

Las figuras precedentes nos muestran que a bajas temperaturas y a bajas presiones la solubilidad presenta grandes fluctuaciones, marcando que el sistema se encuentra en una condición altamente inestable. En estas condiciones de temperatura y presión no hay una clara prevalencia de la interacción hidrofóbica sobre el resto de las interacciones como para que se produzcan clusters estables en el sistema.

La secuencia de gráficos correspondientes a las Fig. 4-12 hasta Fig. 4-18 nos muestra que a bajas temperaturas (entre 270 y 300 K) la presión en el rango de 0 a 300 bar parece tener una influencia positiva sobre la interacción hidrofóbica, logrando que aumente este efecto, y por lo tanto el aumento de la presión en este intervalo produce una disminución en la solubilidad de las partículas no polares en agua. A presiones por mayores a 300 bar la solubilidad aumenta, no pudiendo conformarse agregados en este intervalo de temperatura.

A temperaturas mayores a 300 K el efecto de la presión en el intervalo de 0 a 300 bar no parece contribuir notablemente a la interacción hidrofóbica, al menos no logra generar un aumento significativo en el tamaño de los agregados conformados, como para poder notar una influencia a la interacción que no pueda ser atribuida al aumento de la temperatura. Sin embargo a presiones mayores a los 300 bar parece comenzar una contribución negativa a la interacción hidrofóbica, ya que se observa que a medida que aumenta la presión por encima de este valor los tamaños de los agregados disminuyen en comparación a los de referencia, que son a esa misma temperatura pero 1 bar de presión. A presiones cercanas a los 900 bar sin importar la temperatura del sistema nuevamente vuelve a aumentar la solubilidad logrando tener una nueva fase homogénea en la mezcla.

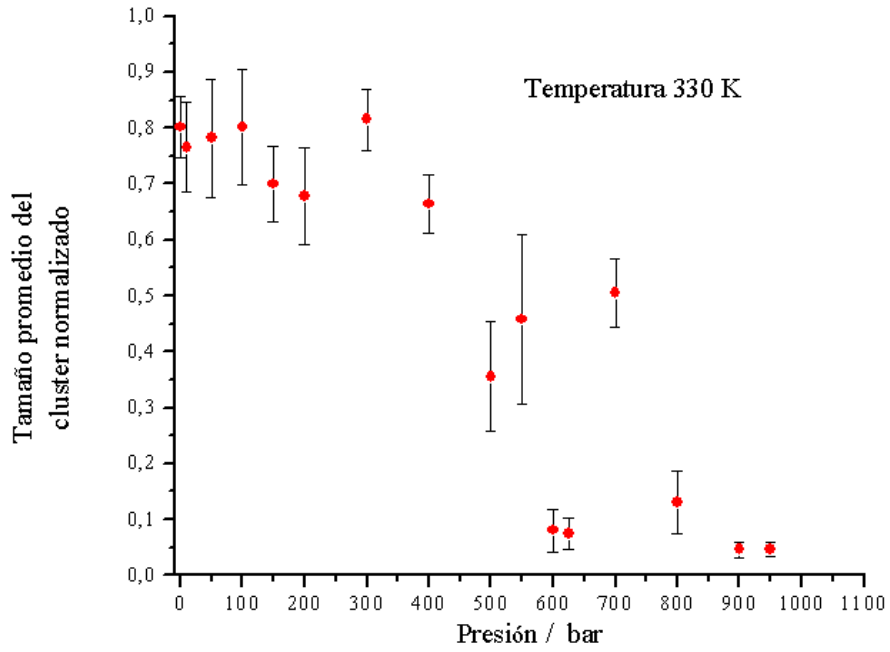


Fig. 4-12. Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 330 K para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

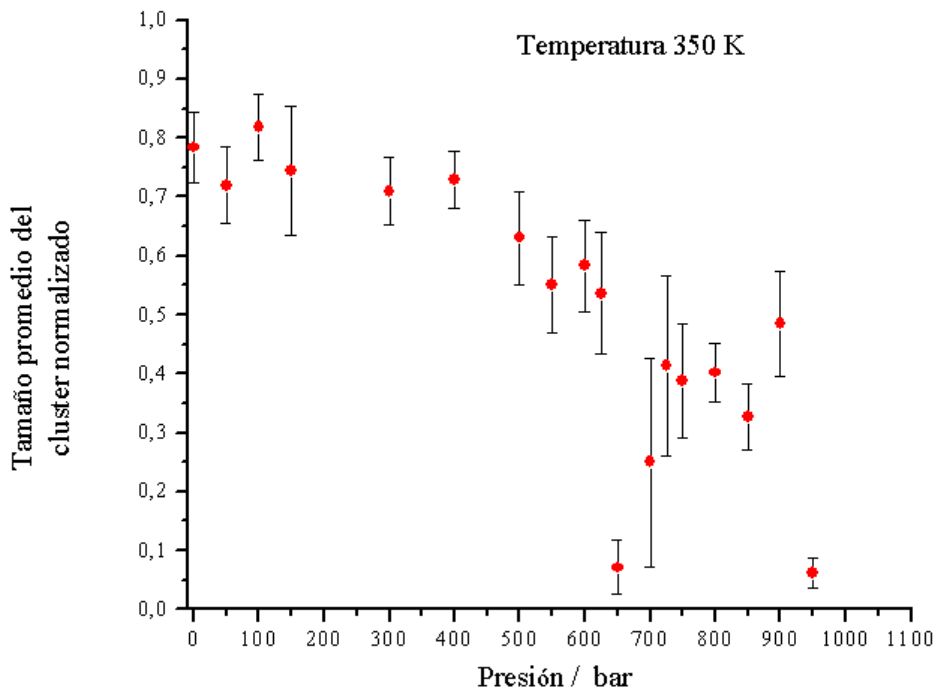


Fig. 4-13. Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 350 K para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

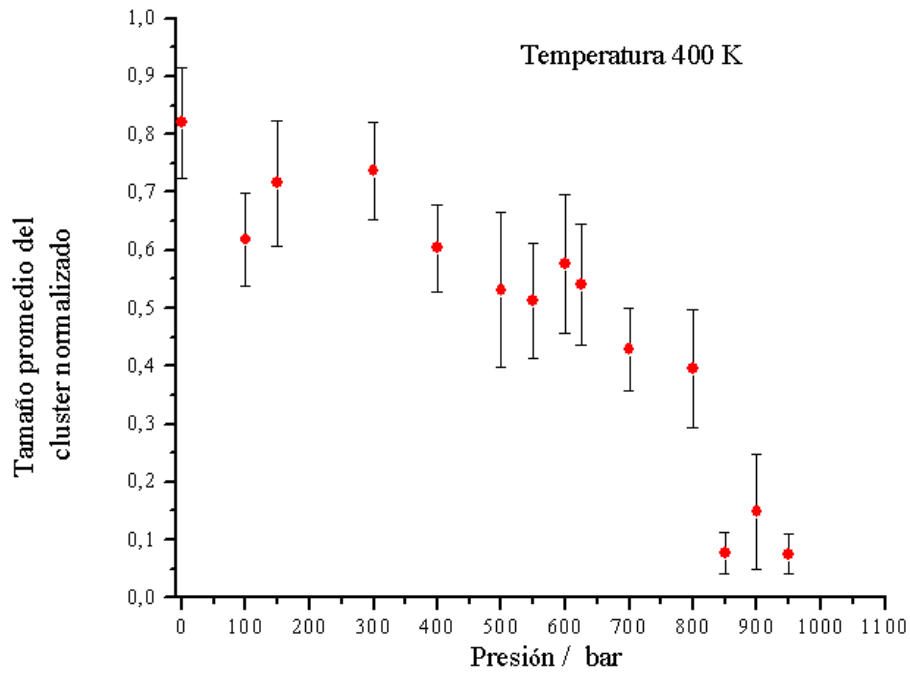


Fig. 4-14. Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 400 K para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

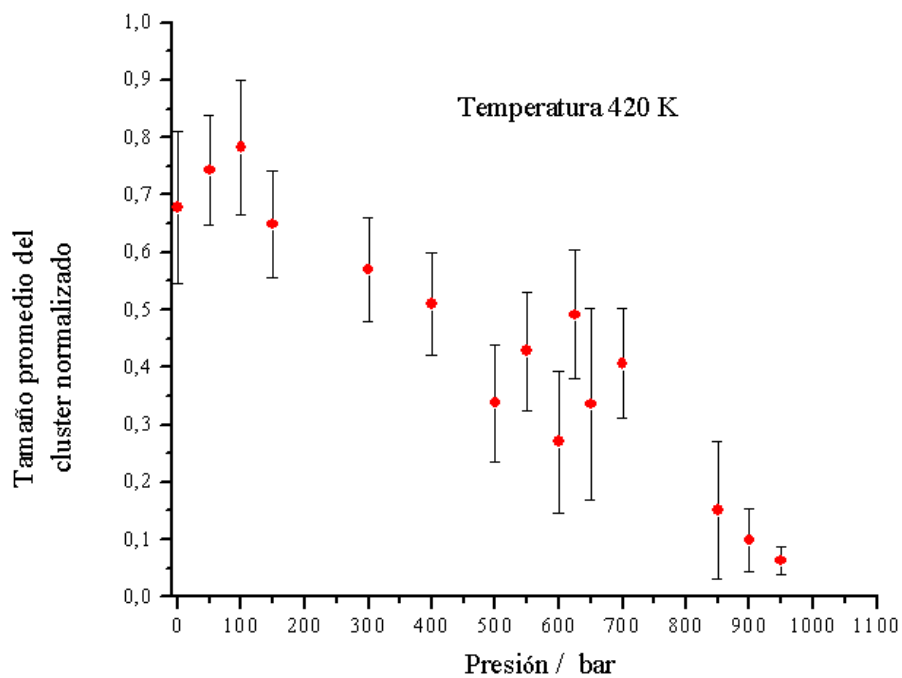


Fig. 4-15. Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 420 K para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

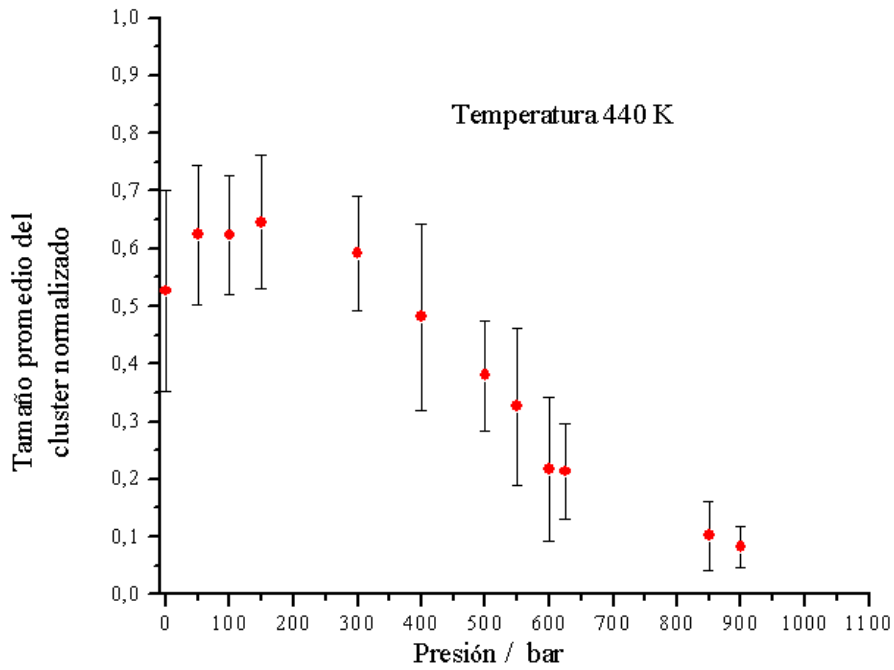


Fig. 4-16 Tamanho promedio del cluster normalizado en función de la presión a 440 K para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

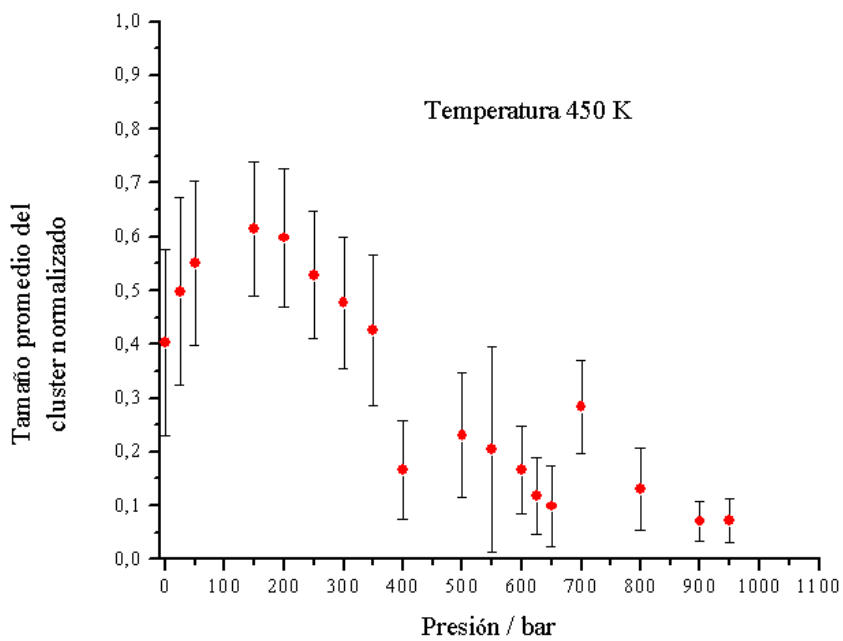


Fig. 4-17 Tamanho promedio del cluster normalizado en función de la presión a 450 K para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

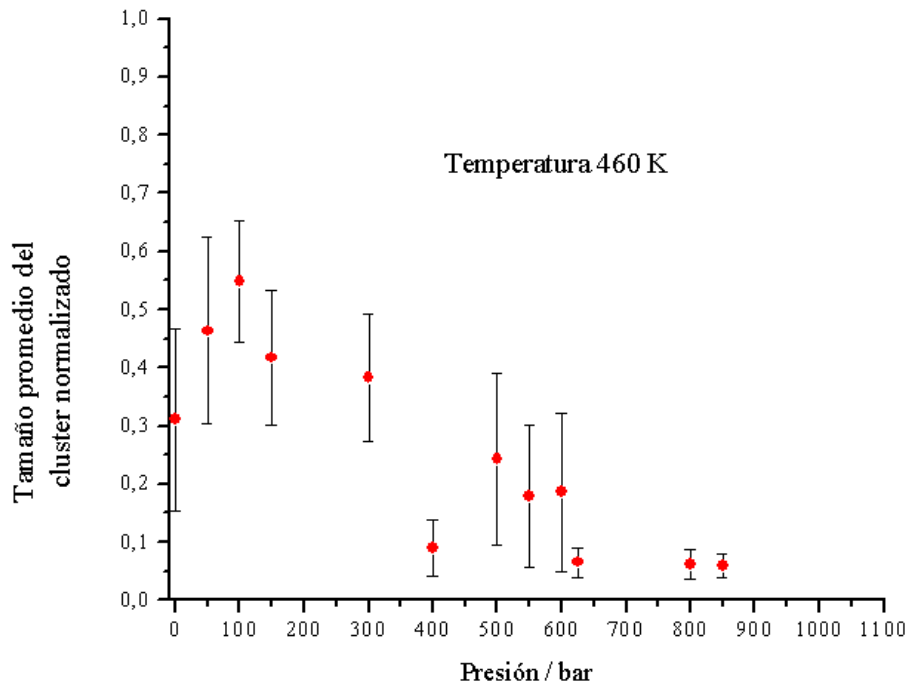


Fig. 4-18 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 460 K para 60 partículas no polares (sistema12- Tabla 4-1)

A fines de reforzar las conclusiones anteriores y evaluar si cambia el comportamiento del sistema al variar un parámetro más, como es la concentración de soluto, analizamos el segundo de los sistemas mencionados anteriormente a tres temperaturas diferentes.

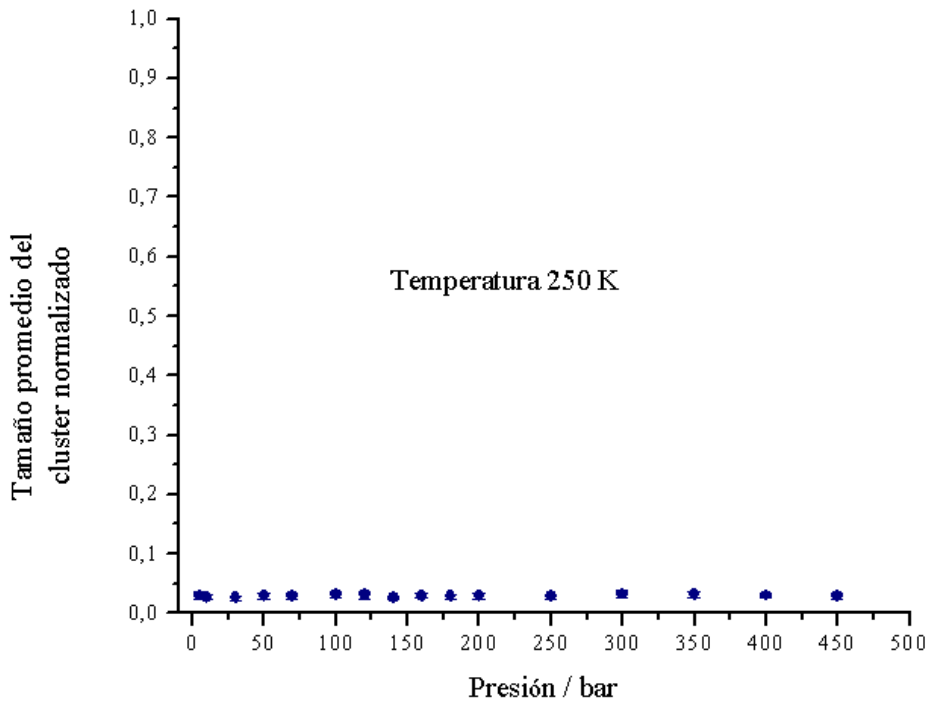


Fig. 4-18. Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 250 K para 70 partículas no polares (sistema 40- Tabla 4-1)

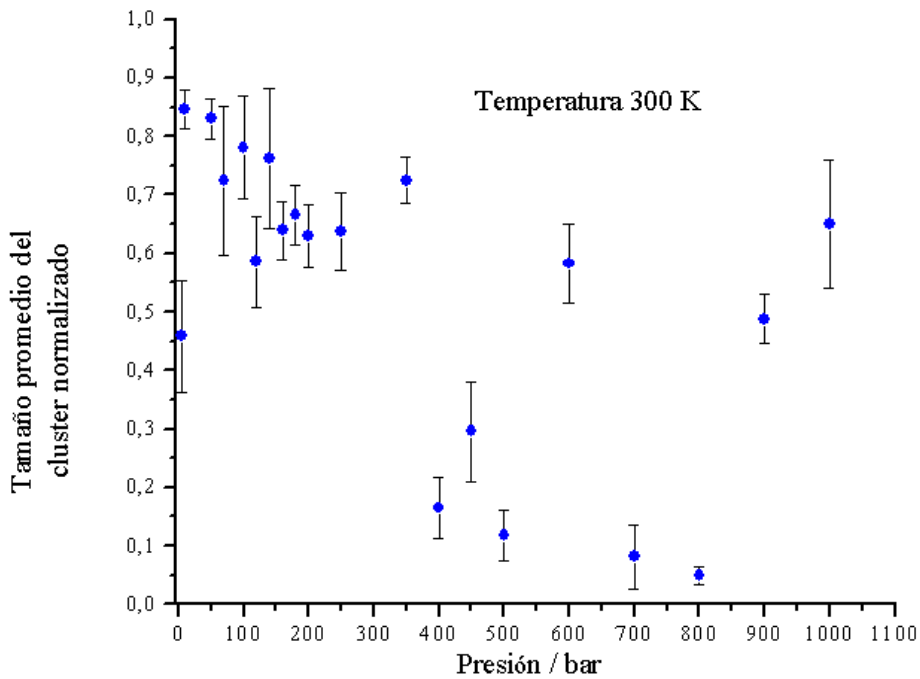


Fig. 4-19 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 300 K para 70 partículas no polares (sistema 40- Tabla 4-1)

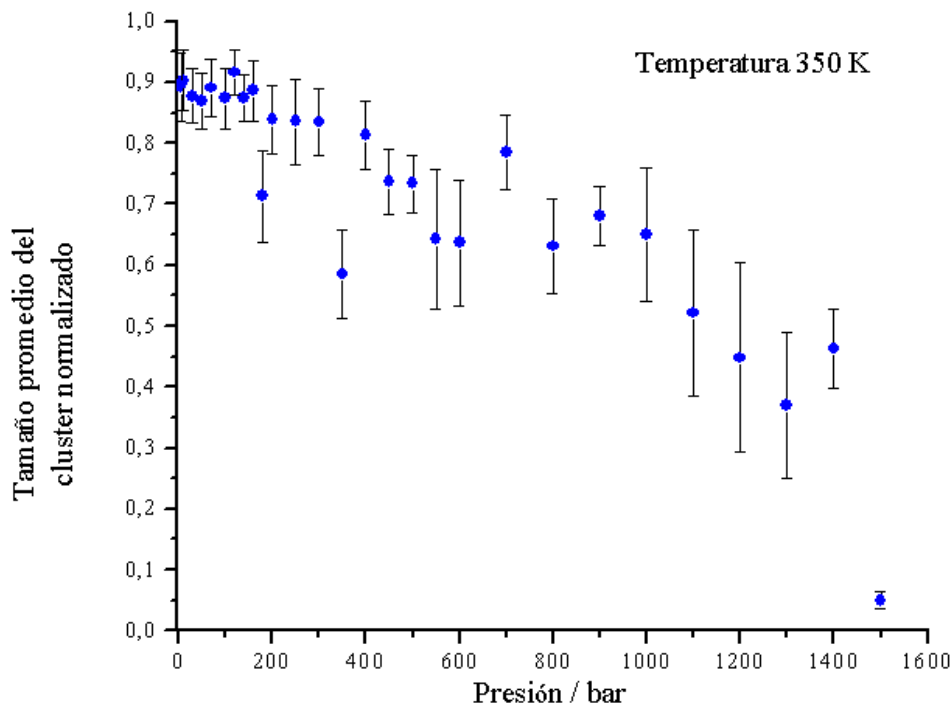


Fig. 4-20 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la presión a 350 K para 70 partículas no polares (sistema 40- Tabla 4-1)

Ante el cambio de la concentración del sistema vemos que aumenta el tamaño de los agregados conformados, se ve claramente que en el sistema evaluado inicialmente cuya concentración es de 60 partículas (sistema 12- Tabla 4-1) de Lennard-Jones en todo el rango de temperatura y presión los agregados tienen un tamaño máximo que corresponde al 80 % de las partículas del soluto, mientras que cuando tenemos 70 (sistema 40 - Tabla 4-1) partículas de Lennard-Jones el tamaño máximo del agregado corresponde al 90 % de las partículas de soluto del sistema [15].

Los gráficos precedentes nos muestran claramente que en el sistema está ocurriendo una transición de fase condicionada por los valores de presión, temperatura y relación de áreas que adopta el sistema.

En refuerzo de esta idea si analizamos a cada temperatura el comportamiento con la presión vemos nuevamente este es consistente con la idea de una disminución de la interacción hidrofóbica con el aumento de la presión, lo que podemos asociar en realidad a una pérdida de estructura del agua.

D. Transición de fase como función de la temperatura y presión

En el inciso anterior concluimos que la fuerza impulsora principal de esta transición de fase, es la interacción hidrofóbica. Para analizar mejor esta transición de fase, cambiamos el enfoque. Ahora analizamos el comportamiento del sistema cuando mantenemos la presión constante, donde se evidencia más claramente todavía la transición. Todos los sistemas analizados poseen la misma relación de área, que es la que corresponde al sistema es el caracterizado con el numero 12 en la tabla 4-1.

Los gráficos correspondientes a las figuras 4-21 a 4-30 muestran claramente que a bajas presiones, de 1 a 300 bar el tamaño del agregado se mantiene casi constante, entre 70-80 % del soluto, pero el intervalo de temperatura durante el cual permanece conformado el agregado, debido a que prevalece la interacción hidrofóbica sobre el efecto térmico, es mayor a 150 K. Es notable la prevalencia de la interacción hidrofóbica sobre el efecto térmico a la temperatura de 150 K (Fig. 4-22) donde el rango de temperaturas durante el cual permanecen conformados los clusters es superior a los 200 K. Esto nos conduce a pensar que la interacción hidrofóbica en esta condición de presión presenta un máximo más amplio.

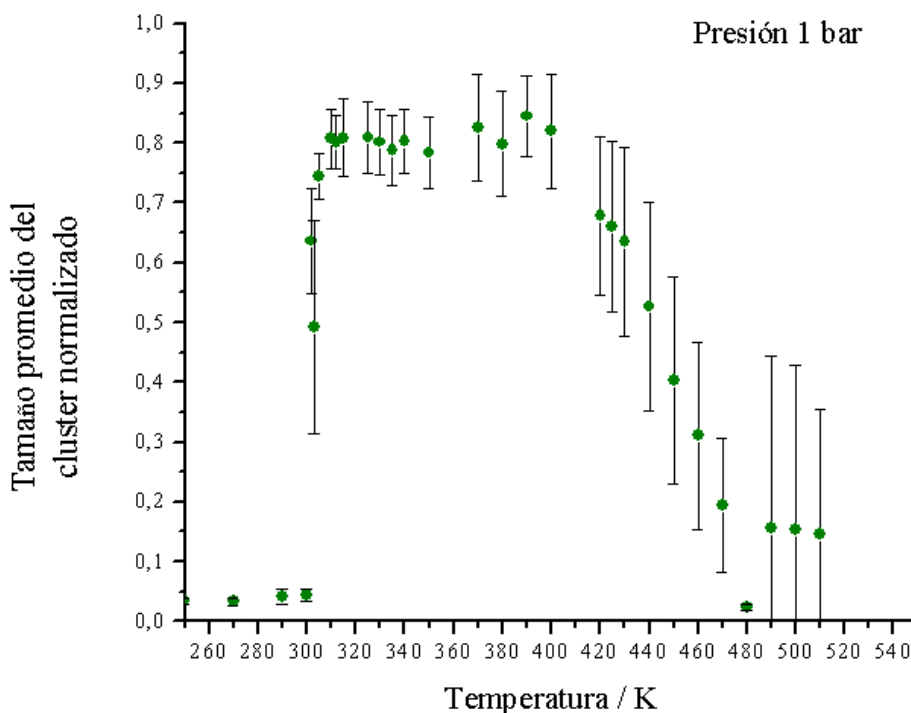


Fig. 4-21 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 1 bar para 60 partículas no polares (sistema 12- Tabla 4-1)

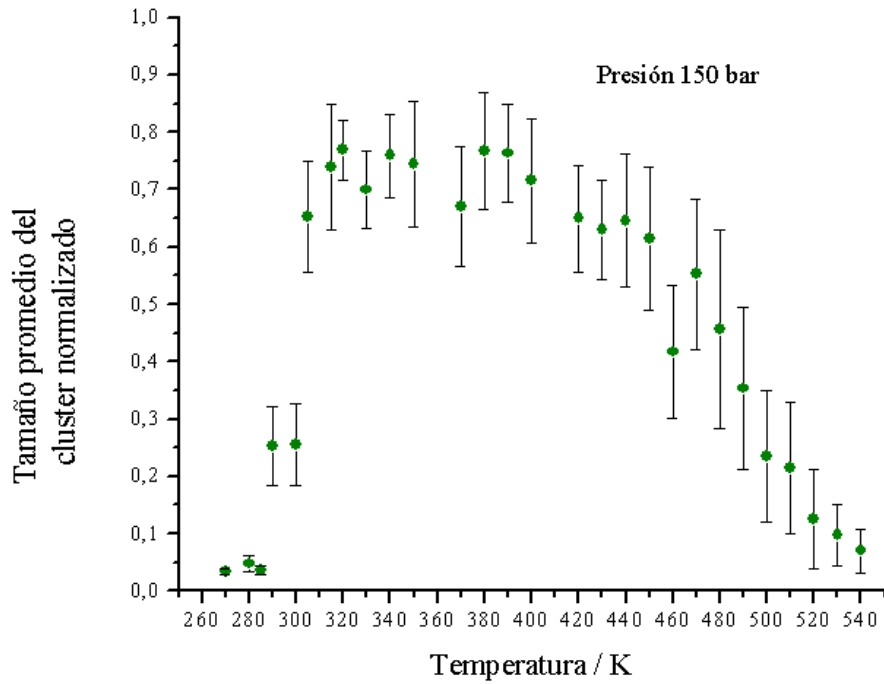


Fig. 4-22 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 150 bar para 60 partículas no polares (sistema 12- Tabla 4-1)

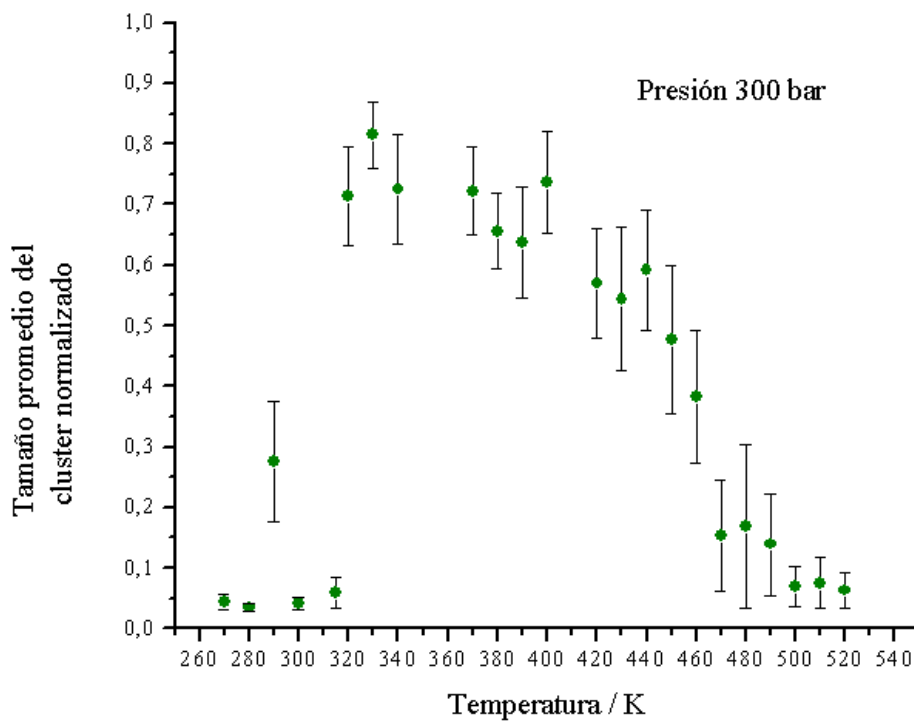


Fig. 4-23 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 300 bar para 60 partículas no polares (sistema 12- Tabla 4-1)

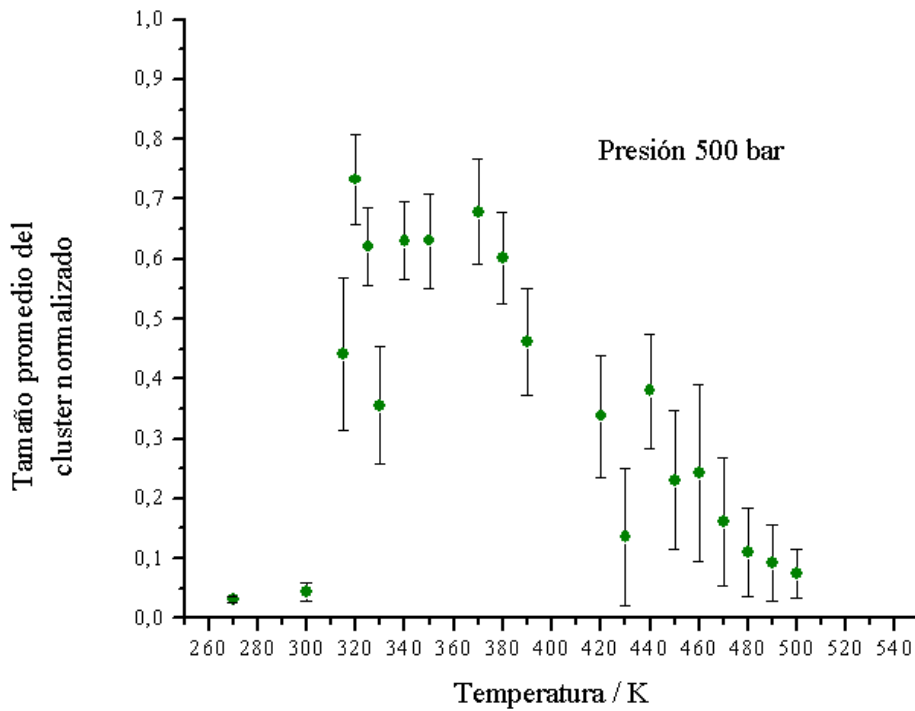


Fig. 4-24 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 500 bar para 60 partículas no polares (sistema 12- Tabla 4-1)

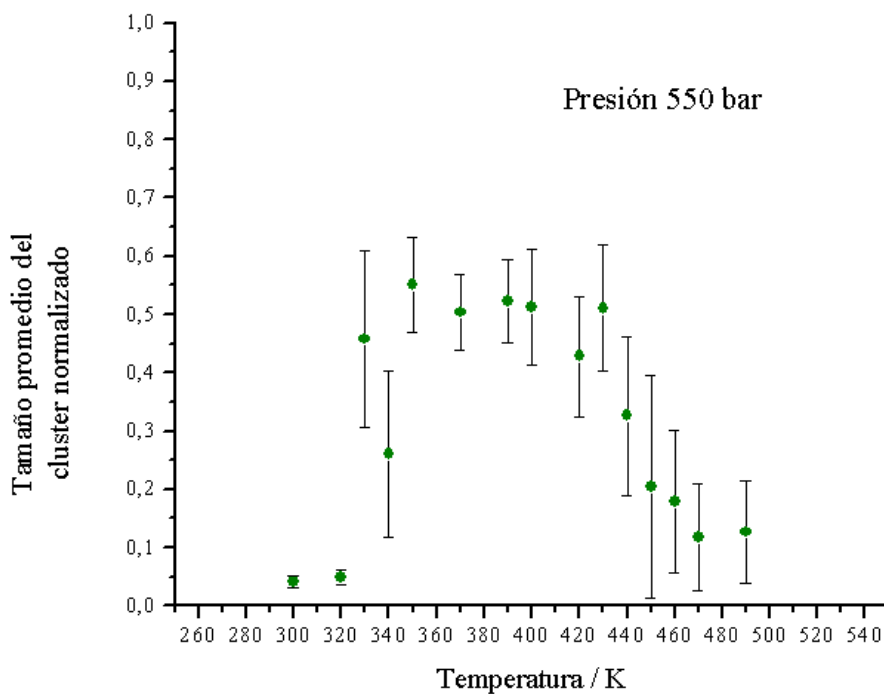


Fig. 4-25 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 550 bar para 60 partículas no polares (sistema 12- Tabla 4-1)

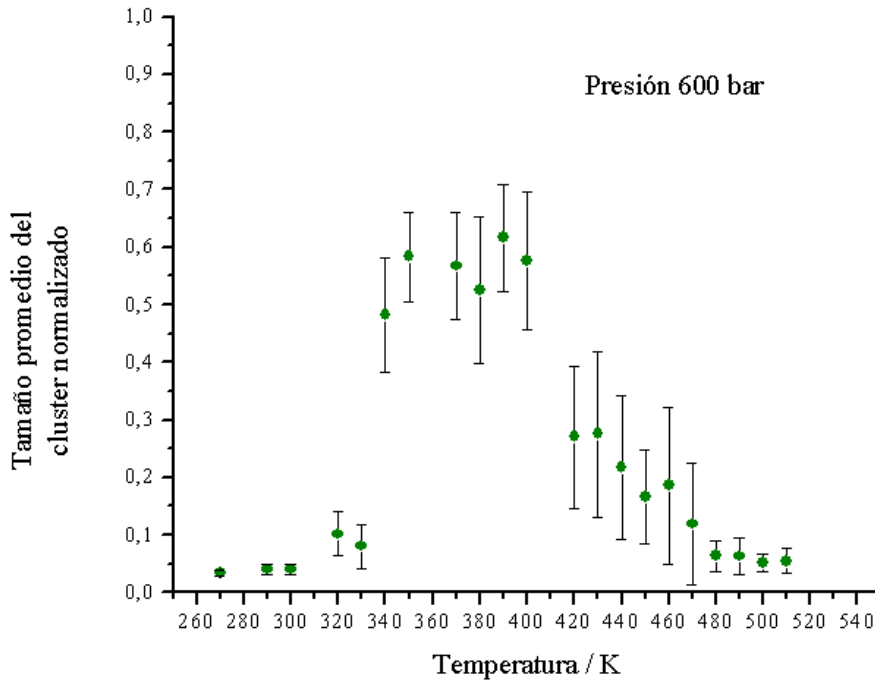


Fig. 4-26 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 600 bar para 60 partículas no polares (sistema 12- Tabla 4-1)

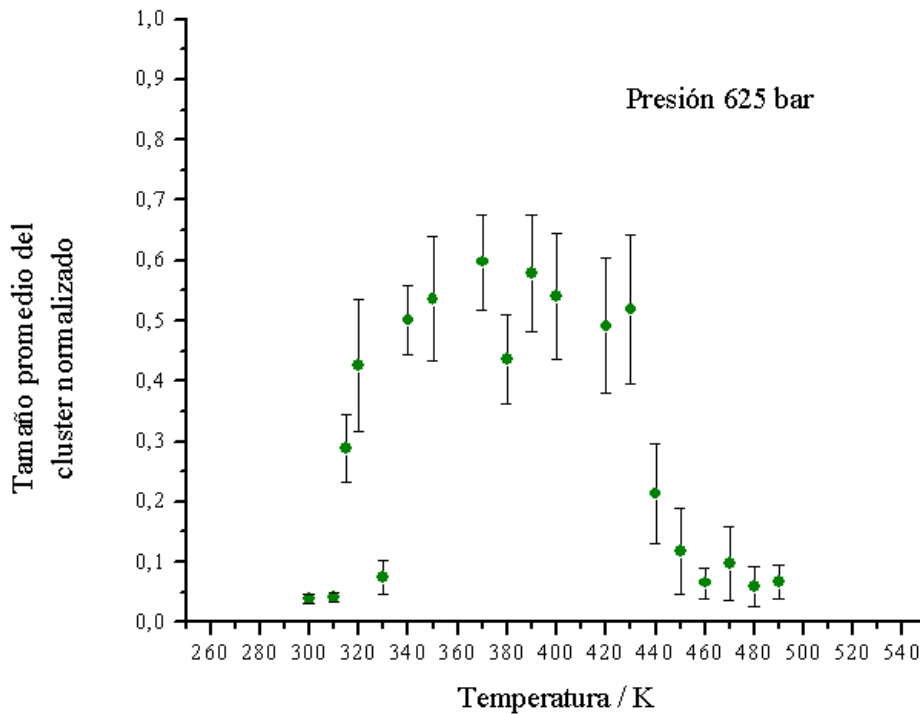


Fig. 4-27 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 625 bar para 60 partículas no polares (sistema 12- Tabla 4-1)

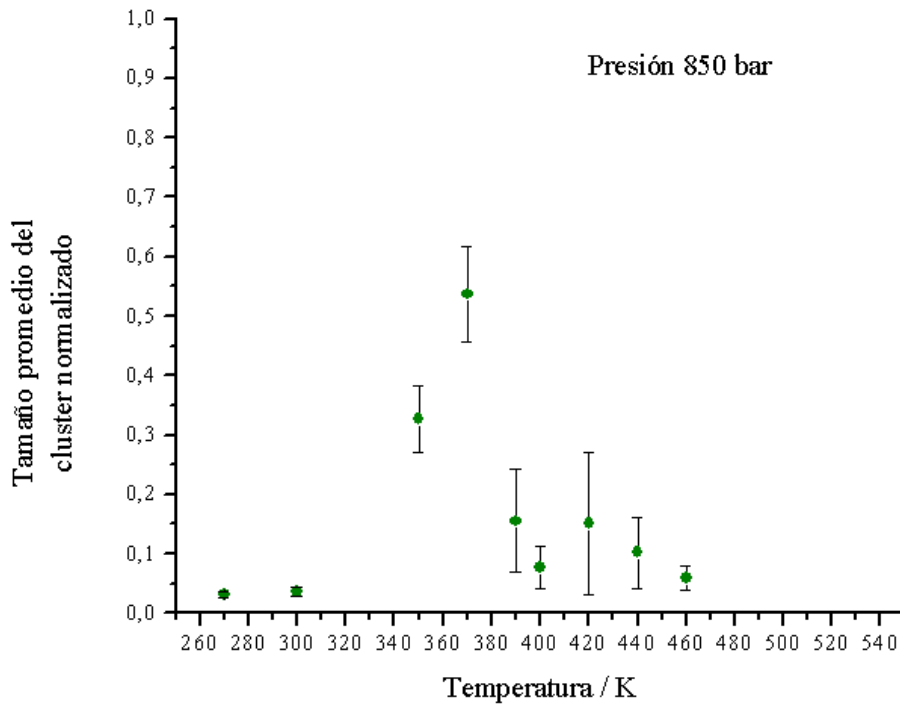


Fig. 4-28 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 850 bar para 60 partículas no polares (sistema 12- Tabla 4-1)

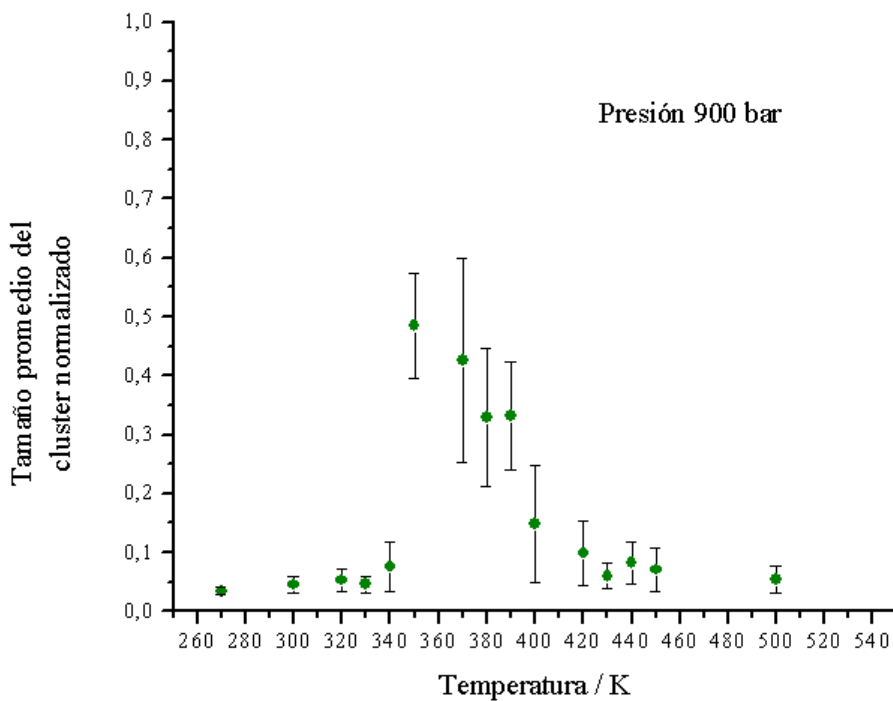


Fig. 4-29 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 900 bar para 60 partículas no polares (sistema 12- Tabla 4-1)

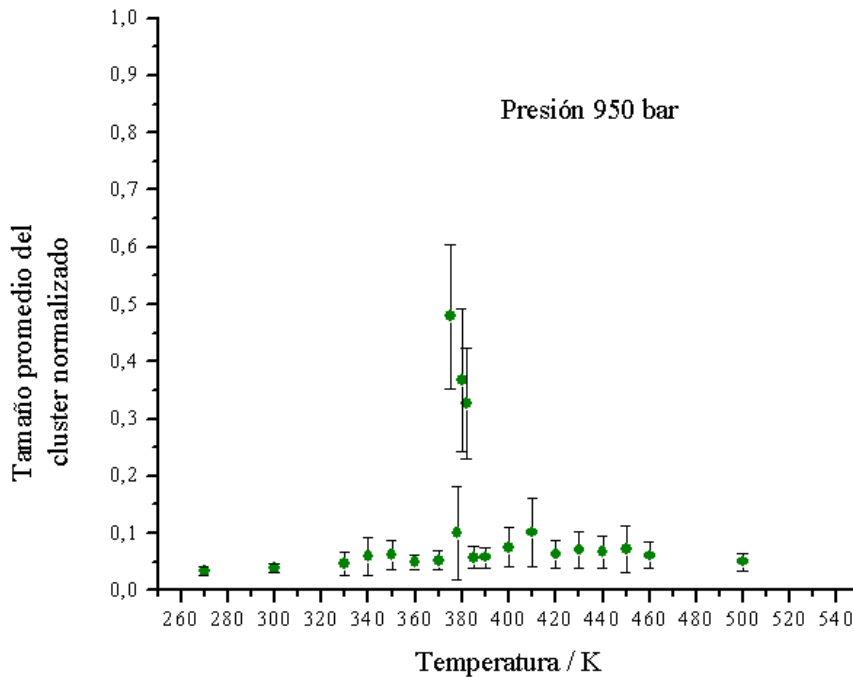


Fig. 4-30 Tamaño promedio del cluster normalizado en función de la temperatura a 950 bar para 60 partículas no polares (sistema 12- Tabla 4-1)

Los gráficos nos muestran que los agregados a medida que aumenta la presión disminuyen su tamaño relativo, lo cual es consistente con una disminución de la estructura del agua, y por lo tanto una disminución en el efecto hidrofóbico.

Claramente se observa que el sistema llega a un punto crítico de presión y temperatura, si mantenemos la concentración fija donde la interacción hidrofóbica desaparece por completo y el soluto se vuelve totalmente soluble en el solvente conformando una nueva fase homogénea distinta a la inicial. Los gráficos anteriores nos muestran las condiciones de presión y temperatura donde el sistema se agrega y se desagrega, conformando dos fases bien definidas y diferentes.

Podemos representar a partir de las figuras anteriores en un diagrama de fase P-T las condiciones de temperatura y presión en las cuales en el sistema se produce una transición de fase, entre los estados agregado y desagregado, obteniendo una curva del tipo bimodal.

La curva la construimos asignándole un valor medio de temperatura y presión a cada transición que se produce entre el estado desagregado/agregado y el estado agregado/desagregado, sobre las curvas mostradas en las figuras 4-21 a 4-30. La grafica de esta curva así como el ajuste cuadrático

realizado sobre la misma lo representamos en la figura 4-31 y 4-32. Los valores medios de temperatura y presión se obtienen en ambas transiciones por medio de un ajuste lineal.

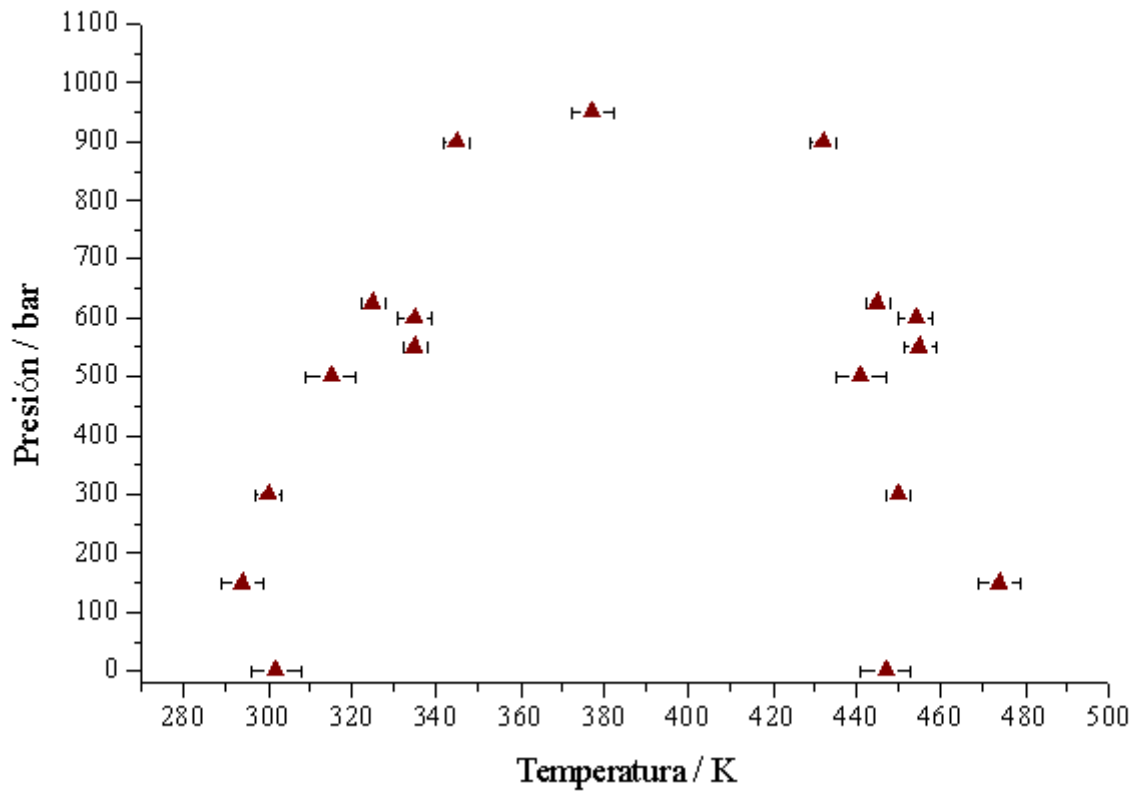


Fig. 4-31. Diagrama de fase de P vs T para los estados agregado-desagregado en una mezcla de solutos no polares en agua

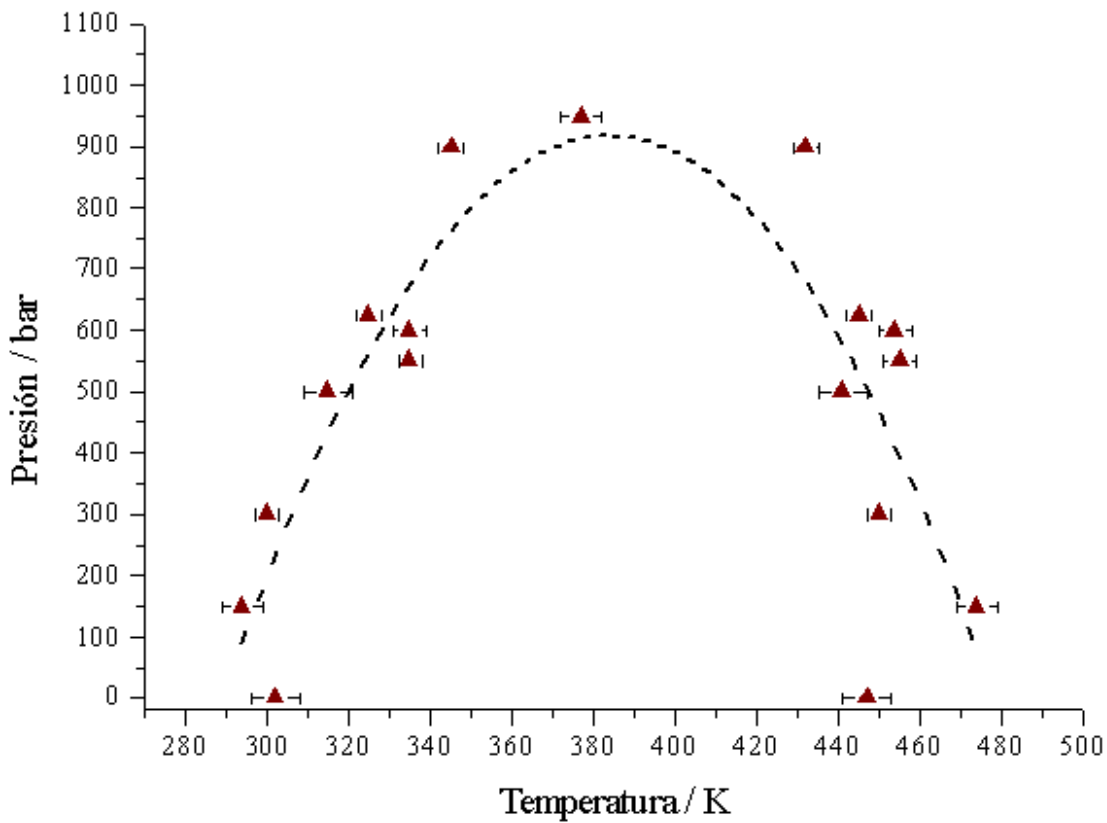


Fig. 4-32 Ajuste cuadrático sobre el diagrama de fases entre los estados agregado y desagregado.

El ajuste cuadrático del tipo parabólico (4.2) para este diagrama nos arroja los valores mostrados en la tabla 4-5

$$P = aT^2 + bT + c \quad (4.2)$$

	Valor	Error
a	-0,102	0,02
b	78,7	16
c	-14194,2	3060

Tabla 4-5. Valores del ajuste parabólico para el diagrama de fases agregado-desagregado

De los valores obtenidos por medio de este ajuste podemos calcular los parámetros críticos de temperatura y presión que corresponden a esta solución. Los valores obtenidos son:

$$T_{critica} = 385K$$

$$p_{critica} = 986bar$$

En la figura 4-33 mostramos el mecanismo de obtención del diagrama de fases a partir de las curvas que relacionan el tamaño promedio del agregado (normalizado) con la temperatura. Como muestra la figura 4-33 a cada transición entre los estados agregado-desagregado se le asigna un punto caracterizado por un valor de presión y temperatura que se representan en el diagrama de fase.

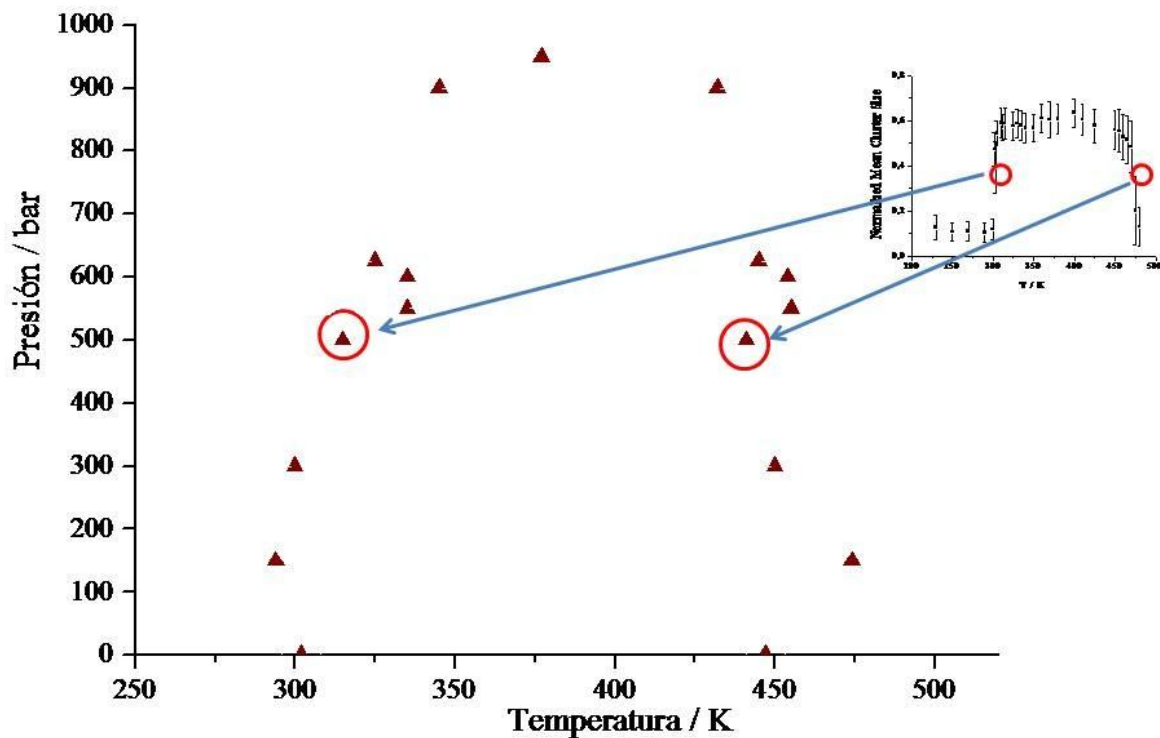


Fig. 4-33 Esquema donde relacionamos el valor medio de cada transición de fase con un punto del diagrama de fases.

Si tomásemos cada una de las simulaciones realizadas para un sistema a una relación de áreas constante (sistema 12 tabla 4-1) tenemos por cada condición de temperatura y presión un tamaño

promedio del “cluster” normalizado, con lo cual podríamos representar una superficie que nos definiría bajo qué condiciones se producen la separación de fases, otorgándonos una visión mas global y quizás complementaria del comportamiento del sistema con la presión y temperatura. Dado que la figuras (4-34 a 4-36) son de carácter tridimensionales ofrecemos varias perspectivas para entender el carácter del sistema.

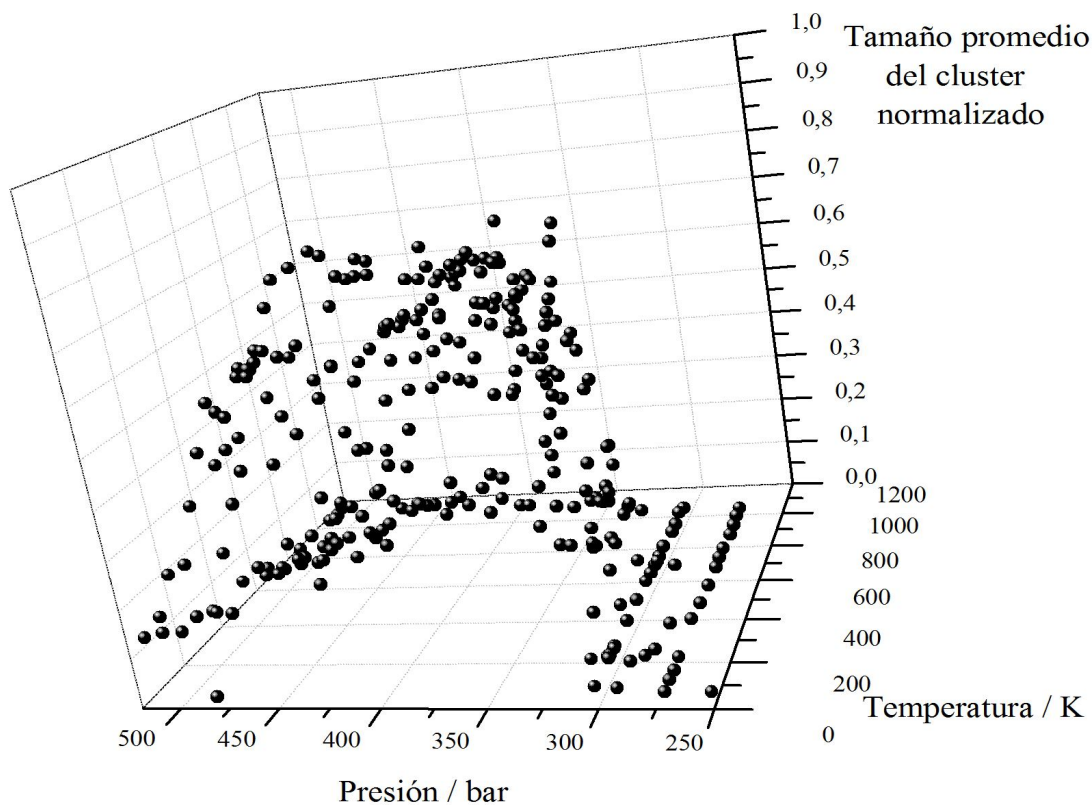


Fig. 4-34. Representación del tamaño promedio del cluster para todos los sistemas analizados con 60 partículas (sistema 12 – Tabla 1) de soluto de 0,42 nm de diámetro y 2684 aguas SPC/E.

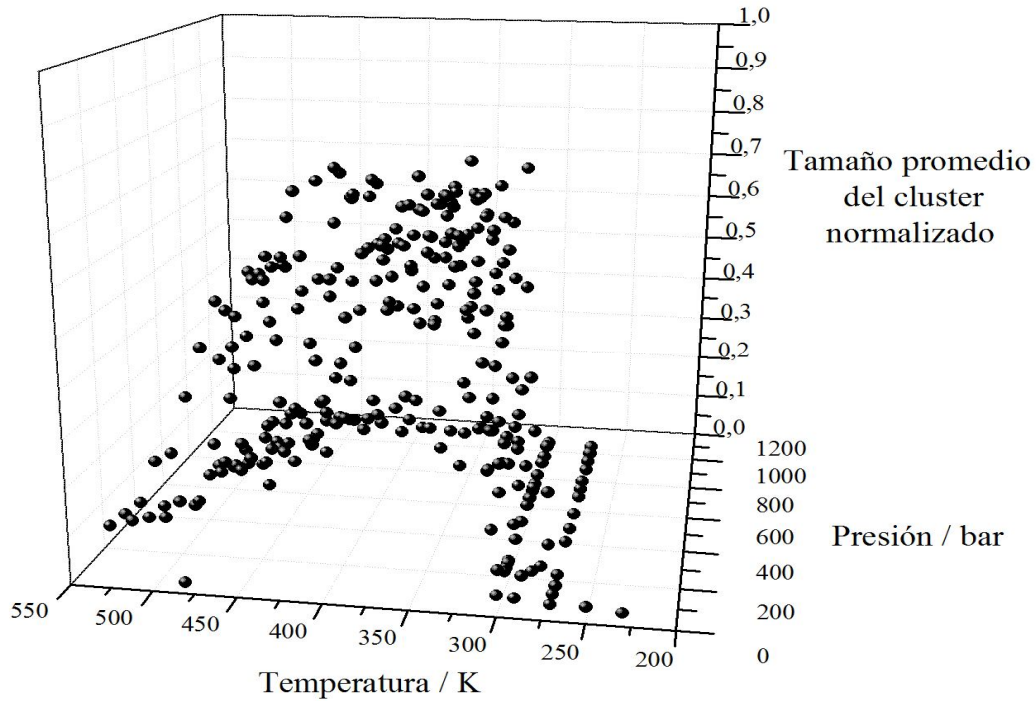


Fig. 4-35. Representación del tamaño promedio del cluster para todos los sistemas analizados con 60 partículas (sistema12 – Tabla 4-1) de soluto de 0,42 nm de diámetro y 2684 aguas SPC/E.

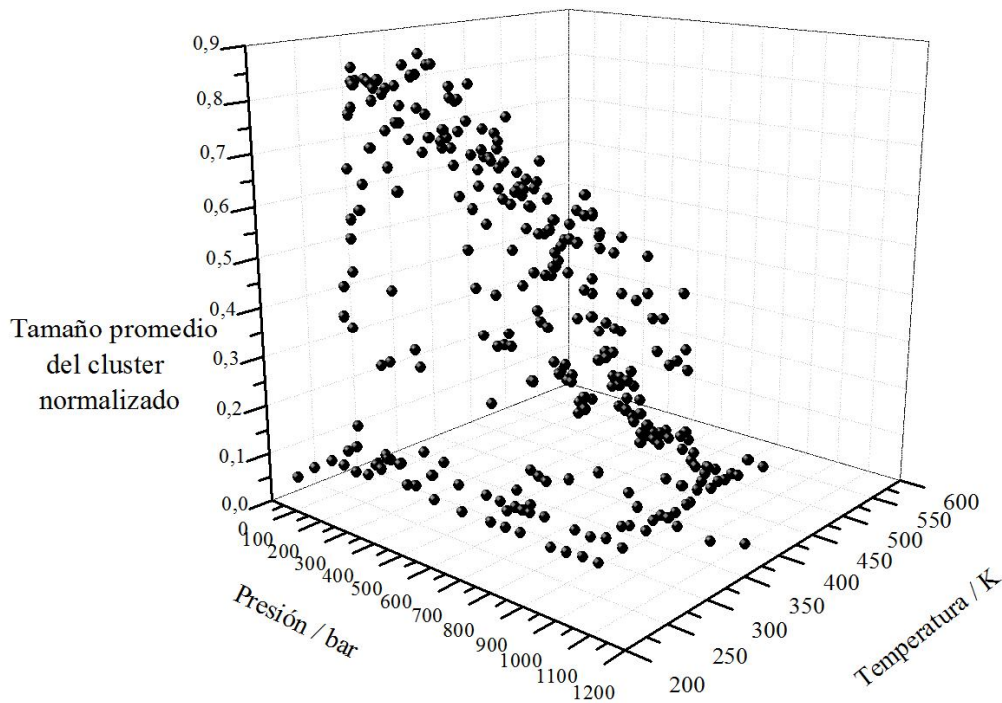


Fig. 4-36. Representación del tamaño promedio del cluster para todos los sistemas analizados con 60 partículas (sistema12 – Tabla 4-1) de soluto de 0,42 nm de diámetro y 2684 aguas SPC/E.

E. Importancia del agua en la formación de agregados

Las características distintivas del agua hacen que su rol en la interacción hidrofóbica sea central, y en particular cuando analizamos la formación de agregados de solutos no polares.

Para confirmar este rol distintivo analizamos si bajo alguna condición de temperatura, manteniendo la presión constante a 1 bar se lograba que se conforme algún agregado al sustituir en su totalidad el agua el sistema por partículas de Lennard-Jones de las mismas dimensiones que el agua SPC/E. Los sistemas utilizados como control para la sustitución del agua son los que denominamos con los números 8 y 12 de la tabla 4-3, ya que en las condiciones de análisis de los sistemas descritos en la tabla 4-3 (300 K y 1 bar) ambos sistemas formaban agregados como se muestra en la fig.4-5. En la figura 4-37 representamos ambos sistemas juntos, en función de la temperatura el tamaño promedio del “cluster” sin normalizar, para que se vea más claramente que no se logra conformar agregados de ningún tipo ni tamaño, sin importar la temperatura.

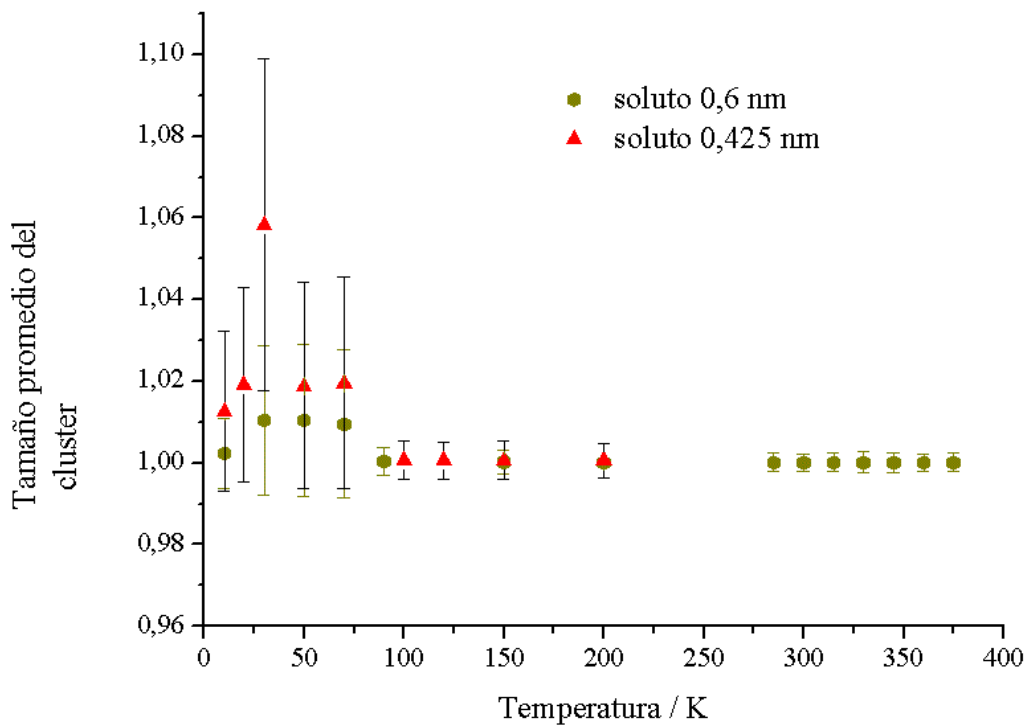


Fig. 4-37. Tamaño promedio del “cluster” en función de la temperatura para solutos de distinto tamaño. Un sistema contiene 60 partículas de Lennard-Jones de 0,425 nm de diámetro (sistema 8 – Tabla 4-3) y otro 60 partículas de Lennard-Jones pero de 0,6 nm de diámetro (sistema 12 – Tabla 4-3)..

Sin la presencia de agua se ve claramente que no podemos conformar agregados para estos tipos de solutos no polares, lo cual demuestra el carácter erróneo de teorías actuales donde no consideran

el papel central del agua por sus características, sino que proponen como factor determinante el tamaño del solvente.

F. Discusión

Los resultados obtenidos en todos los casos muestran un buen acuerdo cualitativo con la evidencia experimental, lo cual es en cierto punto consistente ya que a pesar de su simpleza, la mezcla de partículas de Lennard-Jones y agua SPC/E constituyen un sólido modelo de simulación para solutos no polares en agua. La simpleza del modelo radica en el conocimiento completo de las interacciones presentes, en este caso solo tenemos del tipo coulombiano y de Lennard-Jones, lo cual si comparamos con los sistemas analizados experimentalmente, donde las interacciones presentes son de una cantidad y complejidad notablemente mayor, entendemos la idea de su simpleza.

La solubilidad de un soluto no polar en agua es una buena medida de su carácter hidrofóbico y en ese aspecto nuestro modelo también presenta un sorprendente acuerdo cuantitativo en su comportamiento con la temperatura y presión si lo comparamos con la información termodinámica y dinámica existente para las soluciones de solutos no polares e hidrocarburos en agua.

Posiblemente el resultado más interesante de los obtenidos de este análisis parcial realizado hasta el momento es el hecho de que la solubilidad cuando mantenemos temperatura y presión constante depende de la relación de áreas entre soluto y solvente, y que podemos lograr un cambio en la solubilidad de manera independiente del proceso. Es decir que no me importa el proceso usado para lograr el valor crítico en la relación de áreas, ya sea por cambios en el tamaño de la partícula no polar o en su concentración.

El comportamiento del sistema con la temperatura es acorde con lo esperado para un sistema este tipo, donde hay una competencia en la formación de agregados entre la contribución que realiza la interacción hidrofóbica y la contribución térmica.

En realidad que digamos que es acorde a lo esperado no representa ningún tipo de validación en sí, pero podemos evaluar el comportamiento del sistema con la temperatura a partir de modelos teóricos construidos en base a resultados experimentales. En nuestro caso comparamos con el modelo propuesto por Baldwin [16] para la transferencia de hidrocarburos al agua y cotejamos los resultados con los que son extrapolados a partir de su modelo. A partir de la expresión que relaciona la energía libre estándar molar en función de la entropía y entalpia molar estándar para transferir un hidrocarburo al agua, suponiendo además que la entalpia es una función lineal con la temperatura en el rango estudiado (lo cumplen los 7 hidrocarburos analizados experimentalmente) que es de 15 a 35°C y la variación de la capacidad calorífica es constante y positiva en ese intervalo (también lo

cumplen los 7 hidrocarburos) obtuvo una expresión para la variación de entropía y de entalpia como función de la temperatura y de la variación de la capacidad calorífica.

En particular de la expresión para la variación de la entropía molar estándar se puede ver que el modulo de la variación de entropía decrece con la temperatura y se aproxima a cero a altas temperaturas. De las dos expresiones mencionadas anteriormente podemos obtener las temperaturas a las cuales la variación de entropía y de entalpia se hacen cero. El valor de temperatura extrapolado por el modelo de Baldwin para 6 hidrocarburos en el caso de una variación de entalpia molar estándar nula es de $22,2 \pm 5,5$ °C y para una variación de entropía molar nula es $112,8 \pm 2,4$ °C (aprox. 386 K). Este análisis para la solubilidad de un hidrocarburo en agua como función de la temperatura nos provee un mecanismo por el cual interpretar la interacción hidrofóbica y su dependencia con la temperatura. De este razonamiento podemos ver que a temperaturas menores a los 386 K el proceso de solubilidad de un hidrocarburo en agua es un fenómeno principalmente entrópico, con una contribución de menor orden entálpica y a partir de esta temperatura la contribución principal es entálpica, sin contribución entrópica. Un hecho que parece quedar claro de estos resultados experimentales es que a pesar del uso de diferentes hidrocarburos para las determinaciones experimentales de solubilidad, el tipo de comportamiento es similar, indicando claramente que el rol central en todo esto lo juega el agua, y no el hidrocarburo en sí, análisis que concuerda con lo demostrado en la figura 4-37.

Observando las figuras 4-31 y 4-32 de nuestros resultados, así como los valores obtenidos por medio del ajuste de la fig. 4-31, vemos que nuestro modelo describe correctamente el proceso de solubilidad con la temperatura de hidrocarburos y solutos no polares en agua. Por lo tanto nuestro modelo describe adecuadamente la dependencia de la interacción hidrofóbica con la temperatura y presión, mostrando que el proceso de formación de agregados es principalmente entrópico hasta valores cercanos a los 385 K, y a partir de ahí tenemos una contribución principal del término entálpico a la formación de agregados. Estos valores obtenidos coinciden cuantitativamente con los valores obtenidos experimentalmente para la dependencia de la interacción hidrofóbica con la temperatura por Fernández Prini y colaboradores [1].

Los resultados que hemos obtenido nos sugieren que a bajas presiones hay una contribución positiva de la presión a la formación de agregados de partículas no polares y por lo tanto a la interacción hidrofóbica.

A presiones mayores hay una disminución drástica en el tamaño de los agregados, siendo fácil de interpretar si pensamos en la acción del aumento de la presión sobre la red de puentes de hidrogeno haciendo que pase de una estructura tetraédrica a una hexagonal más compacta. En realidad tanto el aumento de la presión como de la temperatura perturban el reticulado de puentes de hidrogeno, que

es esencial para la interacción hidrofóbica. Las propiedades críticas de presión y temperatura para la solubilidad concuerdan con los valores de presión y temperatura para los cuales se desarma la red de puentes de hidrogeno, de aquí resulta claro inferir que estos cambios en las propiedades del agua son las que determinan la disminución de la interacción hidrofóbica.

Se ha intentado reiteradamente usar la descripción termodinámica de la transferencia de hidrocarburos al agua y los modelos que describen la dependencia de la solubilidad de los hidrocarburos con la temperatura para analizar la dependencia de la interacción hidrofóbica con la temperatura y presión en el plegamiento de proteínas. Nuestro modelo en ese aspecto presenta varios puntos de coincidencia con resultados experimentales. Privalov y colaboradores [17] sugieren que el desplegamiento de proteínas cambia de ser un proceso principalmente entrópico a ser entálpico a 113 °C. La curva de transición de fase en función de presión y temperatura entre los estados nativo/desplegados en una proteína presenta una curva de similares características en presión y temperatura que la mostrada en la fig. 4-31. [18-19]. Las proteínas a presiones moderadas muestran una mayor estabilidad contra la desnaturalización térmica [20] siendo una explicación posible para este fenómeno el aumento del número de puentes de hidrogeno en esas condiciones de presión. Todos estos puntos de coincidencia nos llevan pensar que nuestro modelo puede ser utilizado con bastante éxito para analizar las transiciones de fase que se producen en proteínas entre el estado nativo y el desplegado bajo cambios de temperatura y presión.

Singularmente nuestro sistema presenta una separación de fases como que la muestra la figura 4-31 la cual se observa también el equilibrio de fases líquido-líquido a altas presiones compuesto por tetrafurano y agua, siendo el tetrafurano un líquido moderadamente polar y aprótico [21].

G. Referencias

- [1] R. Crovetto, M. Japas, R. Fernandez Prini. *J. Chem. Phys.* **76**, 1077 (1982).
- [2] T. Ghosh, A. Garcia, S. Garde. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 10997 (2001).
- [3] H. J. C. Berendsen, J. R. Grigera, T. P. Straatsma. *J. Phys. Chem.* **91**, 6269 (1987).
- [4] H. J. C. Berendsen, D. van der Spoel, R. van Drunen. *Comp. Phys. Comm.* **91**, 43 (1995).
- [5] E. Lindahl, B. Hess, D. van der Spoel. *J. Mol. Mod.* **7**, 306 (2001).
- [6] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29**, 992 (1990).
- [7] T. Darden, D. York, L. Pedersen. *J. Chem. Phys.* **98**, 10089 (1993).
- [8] S. Miyamoto, P.A. Kollman. *J. Comp. Chem.* **13**, 952 (1992).
- [9] W. F. J. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen. *Biosmos BV Nijenborgh 4*, 9747. AG Groningen, the Netherlands (1987)
- [10] A. R. van Buuren, S. J. Marrink, H. J. C. Berendsen. *Phys.Chem.* **97**, 9206-9212 (1993).
- [11] A. E. Mark, S. P. van Helden, P. E. Smith, L. H. M. Janssen, W. F. van Gunsteren. *Am. Chem.Soc.* **116**, 6293-6302 (1994).
- [7] W.L. Jorgensen, J.Chandrasekhar, J.D. Madura, R.W. Impey, M.L. Klein. *J.Chem.Phys.* **79**, 926-935 (1983).
- [12] A. R. van Buuren, H. J. C. Berendsen. *Biopolymers.* **33**, 1159-1166 (1993).
- [13] H. Liu, F. Müller-Plathe, W. F. J. van Gunsteren. *Am. Chem. Soc.* **117**, 4363 (1995).
- [14] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, A. DiNola, J. R. Haak. *J. Chem. Phys.* **81**, 3684 (1984).
- [15] G. Ferrara, A. N. McCarthy, J. R. Grigera. *J. Chem. Phys.* **127**, 104502 (2007).
- [16] R. L. Baldwin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **83**, 8069 (1986).
- [17] P. L. Privalov. *Adv. Protein Chem.* **33**, 167-241 (1979).
- [18] J. R. Grigera. *Revista Iberoamericacana de Física.* **6**, 27-33 (2010)
- [19] S. V. Buldyrev, P. Kumar, P. G. Debenedetti, P. J. Rossky, H. E. Stanley. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **104**, 20177 (2007).
- [20] C. A. Royer. *Biochim. Biophys. Acta* **1595**, 201 (2002).
- [21] A. Wallbruch, G. M. Schneider. *J. Chem. Thermodynamics.* **27**, 377 (1995).

RESULTADOS Y DISCUSION

PARTE II – CALCULOS DE ENERGIA LIBRE

A. *Introducción:*

Como ya hemos mencionado en los capítulos precedentes las partículas no polares en agua tienden a formar agregados, y la fuerza impulsora de este fenómeno es la interacción hidrofóbica.

La comprensión completa del efecto hidrofóbico así como la interacción hidrofóbica al ser mecanismos microscópicos presentan una gran dificultad al tratar de correlacionarlos con los resultados experimentales, en particular con los de origen termodinámico.

En sintonía con esta problemática un gran aporte a la comprensión del fenómeno se ha hecho a través de estudios con modelos teóricos y el aporte de la simulación computacional. Muchos de los estudios realizados sobre la formación de agregados ya sea por simulación o a través de los modelos teóricos están hechos usando metano o partículas de Lennard-Jones, esta elección está asociada a la simpleza del modelo.

Los resultados experimentales nos muestran que la tendencia a la formación de agregados se incrementa a medida que aumenta la temperatura [1], al menos en cierto rango, lo cual es consistente con los resultados obtenidos en el capítulo precedente y con otros obtenidos por simulación computacional [2-3]. Una forma sumamente interesante de analizar la formación de agregados es mediante el cálculo de la energía necesaria para agregar una partícula no polar a un “cluster” ya conformado, mecanismo que ha sido estudiado [4], sin tener en cuenta su dependencia con la temperatura y presión. Cualquier modelo que se construya en esa dirección debe ser consistente al menos con la dependencia de formación de agregados con dichas variables.

Una contribución importante para determinar la energía libre de formación de agregados son los resultados experimentales para la transferencia de un hidrocarburo al agua (probados sobre un gran espectro de hidrocarburos). Estos resultados nos muestran que la cantidad de energía requerida depende linealmente con el área accesible al solvente que presenta el hidrocarburo, y dentro de este amplio espectro de hidrocarburos analizados se observa que la constante de proporcionalidad en esta relación lineal es de 25 cal/mol Å² [5].

En esta parte del trabajo hemos analizado la dependencia de la energía libre de incorporar una partícula no polar a un agregado ya conformado y su dependencia con la presión.

Detalle Computacional General

En este caso todas las condiciones de simulación han sido mencionadas en el capítulo precedente, por lo tanto para no ser reiterativos no las mencionamos nuevamente de manera explícita.

B. *Sistemas medidos y criterios de elección para el cálculo*

Para iniciar los cálculos de energía libre necesitábamos tener sistemas en los cuales los agregados se hallen ya conformados y la frecuencia con que aparezca un cluster de un determinado tamaño sea predominante. Pensando en estos requerimientos necesitábamos generar las simulaciones para que nos provean los tamaños adecuados de los cluster.

Todas las simulaciones llevadas a cabo en esta etapa inicial fueron hechas manteniendo el baño de presión a 1 bar y el de temperatura a 300 K, con partículas de Lennard-Jones de 0,42 nm de diámetro, de igual características que las descritas en el capítulo anterior.

El conjunto final de simulaciones utilizadas para calcular la energía puesta en juego para agregar una partícula a un cluster ya conformado son las que se describen en la tabla 5-1.

Numero de LJ	Numero de SPCE	Área LJ/ Área SPCE	Numero LJ/Numero SPCE	Tamaño de cluster estables
80	2584	7,26916	0,03096	75 a79
75	2606	6,7573	0,02878	68 a70
67	2665	5,90288	0,02514	60 a 64
60	2000	7,04381	0,03	49 a53
60	2665	5,28616	0,02251	1 a 5
40	999	9,40115	0,04004	36 a 40
40	1099	8,54573	0,0364	26 a 29
30	1000	7,04381	0,03	18 a 22
25	900	6,52205	0,02778	15 a 21

Tabla 5-1. Sistemas simulados a 300 k y 1 bar, donde se vario la concentración

Si se observa con detalle la tabla 5-1, se ve que los sistemas en los cuales se conformaron “clusters” estables y de gran tamaño en relación a la concentración de soluto, son aquellos que cumplen con la relación de áreas necesaria para agregar, tal cual analizamos en el capítulo previo. Si además observamos en la tabla que el único sistema que no conforma agregados de gran tamaño (solo de 1 a 5 partículas) no cumple con la condición mínima de agregación en términos de la relación de áreas, nos muestra que el análisis también tiene un valor predictivo en este sistema.

Sobre cada uno de los sistemas mostrados en la tabla 5-1 se analizo durante los últimos 2 nseg de la simulación (en donde el sistema ya se encuentra estabilizado con respecto a sus baños de presión y de temperatura) cual es la frecuencia con que aparece un cluster de un determinado tamaño. Este análisis hecho sobre cada simulación lo ejemplificamos con la figura que mostramos a continuación.

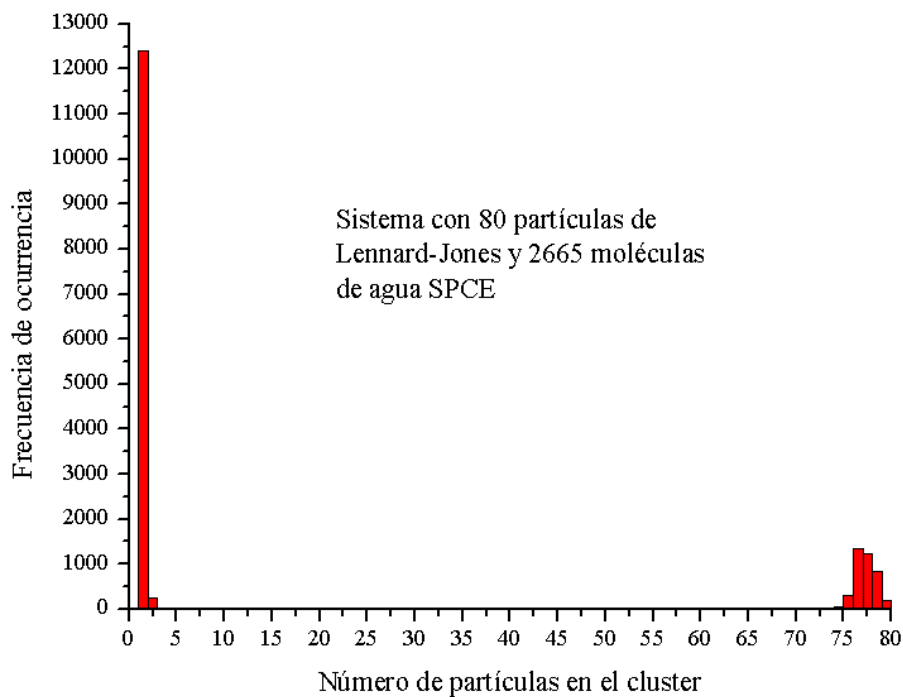


Fig. 5-1. Frecuencia de ocurrencia de formación de clusters para un sistema a 300 K y 1 bar.

Esta figura la cual se halla sin normalizar nos muestra que a pesar de que se conforman clusters de gran tamaño, el cluster de mayor frecuencia es el individual, y este fenómeno se pudo observar en todas las simulaciones analizadas, ya sea que aparezcan en la tabla o no.

Independientemente de que el sistema forme un agregado o no, lo que podemos reconocer como un cluster individual siempre representa del 70 al 95 del total de los cluster que se forman. Este hecho nos planteo el problema de cómo evaluar cuales son los clusters de mayor frecuencia de ocurrencia y que criterio adoptar. Dado que nuestro interés es sobre los cluster ya conformados y más estables, adoptamos el criterio de solo evaluar la energía libre de agregar una partícula a un agregado si este posee una frecuencia de ocurrencia normalizada mayor o igual al 1 %.

En estos términos podemos observar la figura 5-2 donde se procedió a normalizar y expresar en forma porcentual los datos observados en la figura 5-1. Se limito el intervalo para el tamaño del cluster a fin de observar mejor la región de mayor interés.

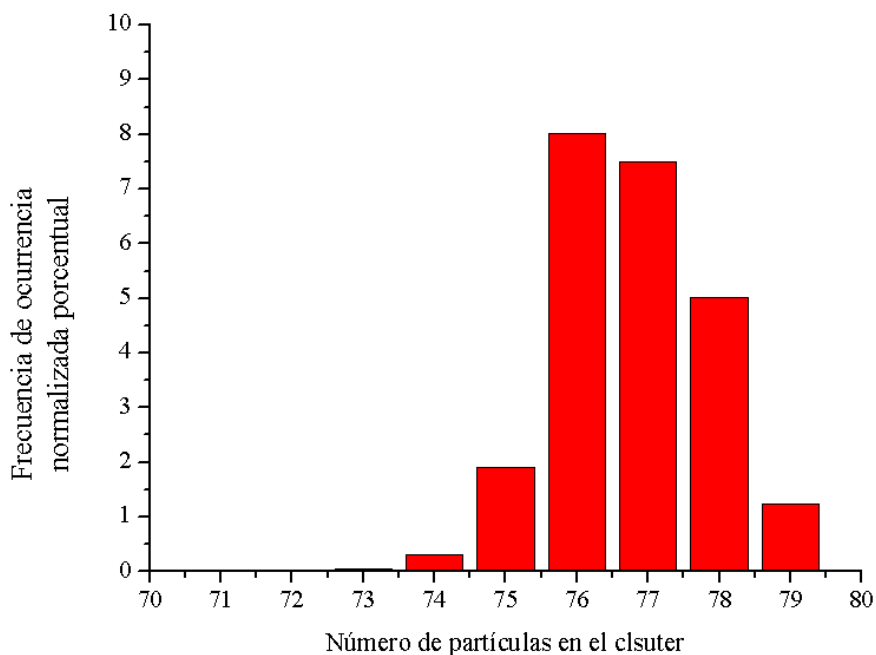


Fig. 5-2. Frecuencia de ocurrencia normalizada y en forma porcentual para el sistema mostrado en la fig. 5-1 limitado al intervalo de 70 a 80 partículas en el cluster.

Ya determinado un criterio para elegir los agregados sobre los cuales íbamos a analizar la energía necesaria para agregar una partícula no polar, procedimos en cada uno de los sistemas a elegir tres configuraciones distintas con agregados del mismo tamaño, pero con distintos elementos que lo compongan y en distintos instantes de tiempo. Con esto nos referimos a que en distintos instantes de tiempo del periodo donde el sistema ya se hallaba estabilizado, generamos tres archivos con las coordenadas y velocidades de los elementos que componen cada agregado así como del solvente para cada tamaño de agregado. La elección de que sean tres configuraciones distintas por cada tamaño de agregado está ligada a poder tener un promedio de la energía necesaria para incorporar una partícula a cada agregado.

Lo descripto hasta ahora corresponde solo a los mecanismos y criterios elegidos para generar los sistemas necesarios para evaluar la energía libre para incorporar una partícula no polar a un cluster, el procedimiento para medir la energía se describe en el inciso siguiente.

C. *Calculo de Energía Libre para asociar una partícula no polar a un agregado*

El mecanismo elegido para evaluar la energía libre puesta en juego en este caso para incorporar una partícula a un cluster ya conformado es un mecanismo de carácter perturbativo, en particular el utilizado es el denominado de *Integración Termodinámica*, el cual fue descrito más extensamente en el capítulo 3. Para poder explicar el principio de funcionamiento de este método nos ayudamos con la figura 5-3. Básicamente se elige una partícula perteneciente al cluster y se la hace desaparecer. Con esto lo queremos decir es que en esa posición solo queda una “*partícula*” que en realidad no posee masa ni ningún potencial, ya sea de atracción o de repulsión, es decir que en un estado inicial no hay nada en esa posición. A todo el agregado se lo congela en sus posiciones de referencia, de manera tal que no se puedan mover y no desarmen la conformación del agregado.

A partir del primer instante de simulación la partícula naciente comienza a generar un potencial de repulsión (una cavidad) y un potencial atracción, interactuando con todos los átomos vecinos, evaluando en cada paso la energía necesaria para producir esa cavidad y esa atracción.

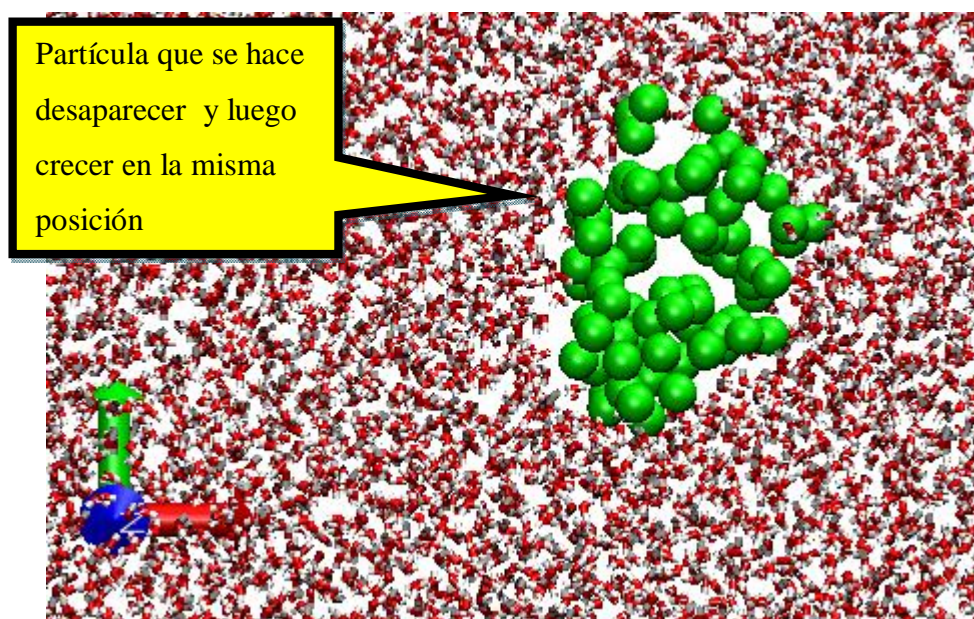


Fig. 5-3. Partícula elegida en un cluster la cual en una primera instancia se hace desaparecer y luego en un proceso muy lento se la incorpora nuevamente al cluster.

En realidad en el método de integración termodinámica lo que medimos son las variaciones de energía libre que se producen a medida que variamos la llamada coordenada de reacción (Capítulo 3), por lo tanto para obtener la energía en todo el proceso debemos de recurrir a un método de integración numérica, en este caso se usó el método de Simpson (ver Anexo 1).

Para nuestras simulaciones la variación para la coordenada de reacción que se eligió fue de $\lambda = 0,000001$ sobre 1000000 de pasos de integración, siendo cada paso de integración de 0,002 pseg, esto hace que la simulación sea de un tiempo de total 2 nseg.

En cada uno de los sistemas simulados que fueron descriptos en la tabla 5-1 se conformaron agregados de diferentes tamaños, de los cuales de acuerdo a nuestro criterio de selección solo consideramos para calcular la energía libre de incorporar una partícula al agregado a aquellos cuya frecuencia de ocurrencia fue mayor al 1%. En la tabla siguiente (5-2) representamos todos los nuevos sistemas en los cuales se hizo desaparecer una partícula y en forma posterior se la hizo aparecer en la misma posición, y la relación de áreas del sistema simulado en el cual realizamos el cálculo de energía libre.

Número final de partículas en el agregado	Número de SPCE	Área LJ / Área SPCE
1	2665	0.03752
2	2665	0.07505
3	2665	0.11257
4	2665	0.15009
5	2665	0.18762
15	900	1.66667
16	900	1.77778
17	900	1.88889
18	1000	1.8
19	1000	1.9
20	1000	2
21	1000	2.1
22	1000	2.2
24	1000	2.4
26	1099	2.36579
27	1099	2.45678
28	1099	2.54777
29	1099	2.63876
36	999	3.6036
37	999	3.7037
38	999	3.8038
40	999	4.004

Número final de partículas en el agregado	Número de SPCE	Área LJ / Área SPCE
49	2000	2.45
50	2000	2.5
51	2000	2.55
52	2000	2.6
53	2000	2.65
60	2655	2.25989
61	2655	2.29755
62	2655	2.33522
63	2655	2.37288
64	2655	2.41055
68	2606	2.60936
69	2606	2.64774
70	2606	2.68611
75	2584	2.90248
76	2584	2.94118
77	2584	2.97988
78	2584	3.01858
79	2584	3.05728

Tabla 5-2. Sistemas simulados para calcular la energía libre necesaria para incorporar una partícula al agregado ya conformado a 300 K y 1 bar de presión

Los resultados obtenidos para los cálculos de energía libre de cada sistema (a 300 K y 1 bar) para cada tamaño del agregado se muestran en la figura 5-4.

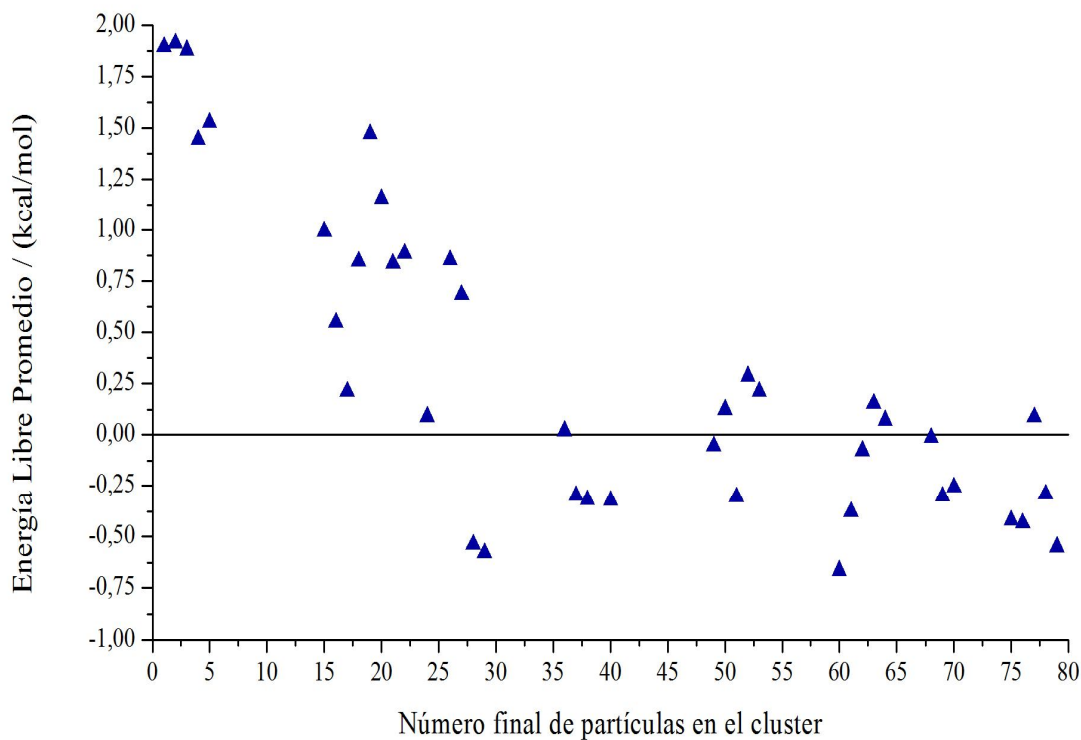


Fig. 5-4. Energía libre promedio necesaria para incorporar una partícula a un agregado ya conformado en función del número final de partículas en el cluster a 300 K y 1 bar.

Observando la figura 5-4 se ve que claramente que agregar una partícula a un cluster de menor tamaño no es una situación favorable desde el punto de vista termodinámico, pero cuando los agregados son de mayor tamaño la incorporación de una nueva partícula al agregado evidentemente es de un costo menor.

Nuevamente estamos viendo que la formación de agregados es un fenómeno cooperativo, cuanto más grande es el agregado, mas fácil es incorporar una partícula a él.

Para tener una mejor descripción del sistema realizamos un ajuste exponencial sobre la grafica mostrada en la figura 5-4 cuyo resultado se muestra en la figura siguiente (fig.5-5).

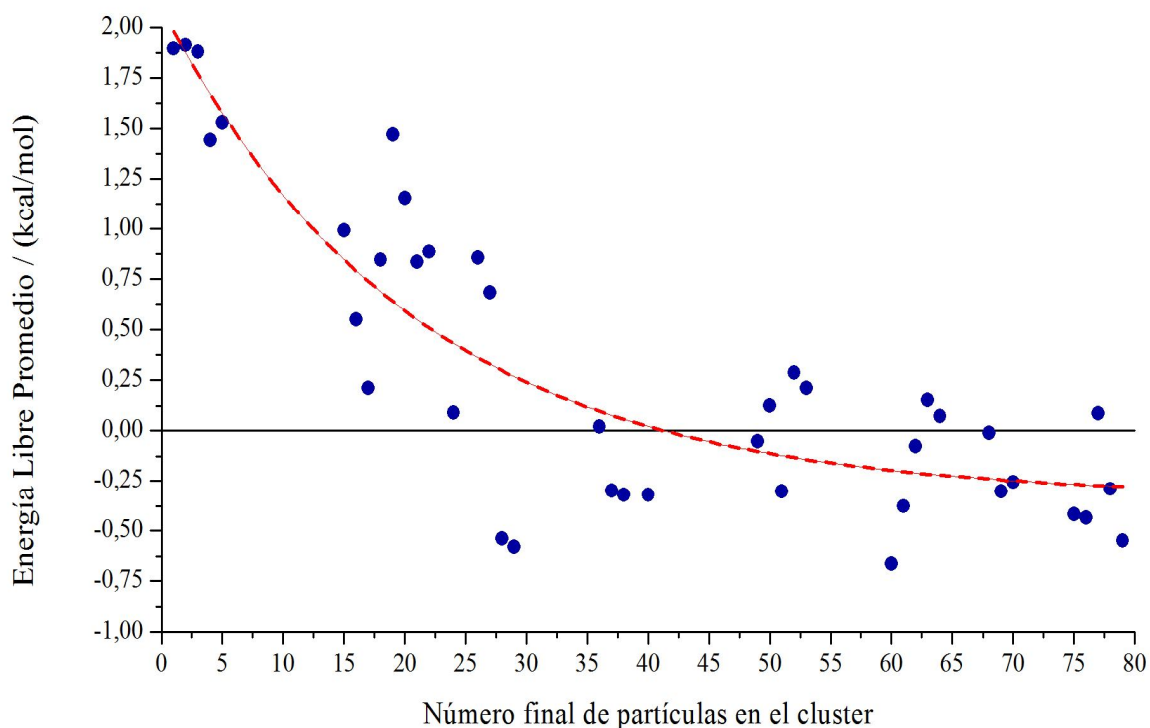


Fig. 5-5. Ajuste exponencial de la variación de energía libre promedio en función del tamaño final del cluster

La expresión de la función exponencial elegida para el ajuste es:

$$y = A_1 e^{-x/t_1} + y_0 \quad (5.1)$$

En la tabla 5-2 representamos los valores obtenidos para el ajuste obtenido de la fig.5-4

	Valor	Error estándar
A_1	2,42617	0,22114
y_0	-0,33164	0,14366
t_1	20,76111	4,68233

Tabla 5-2. Resultados obtenidos del ajuste exponencial realizados sobre los datos de la fig. 5-4

De los valores obtenidos para el ajuste vemos que la energía de solubilidad de una partícula es del orden de 2,42617 kcal/mol, valor que es consistente con el orden de magnitud de los valores obtenidos para el metano [4] [6].

Para comprender la dependencia de la energía libre con la presión se comenzó la simulación de algunos sistemas a una presión de 1500 bar, logrando al menos algunos puntos para poder comparar con respecto a los obtenidos a 1 bar. Este análisis es incompleto ya programamos calcular la energía libre puesta en juego para incorporar una partícula a un agregado a varias presiones y para distintos tamaños de clusters, aunque los resultados previos a esta nueva presión son satisfactorios y permiten inferir algunas conclusiones. El conjunto de resultados a más presiones se presentan en la figura 5-6.

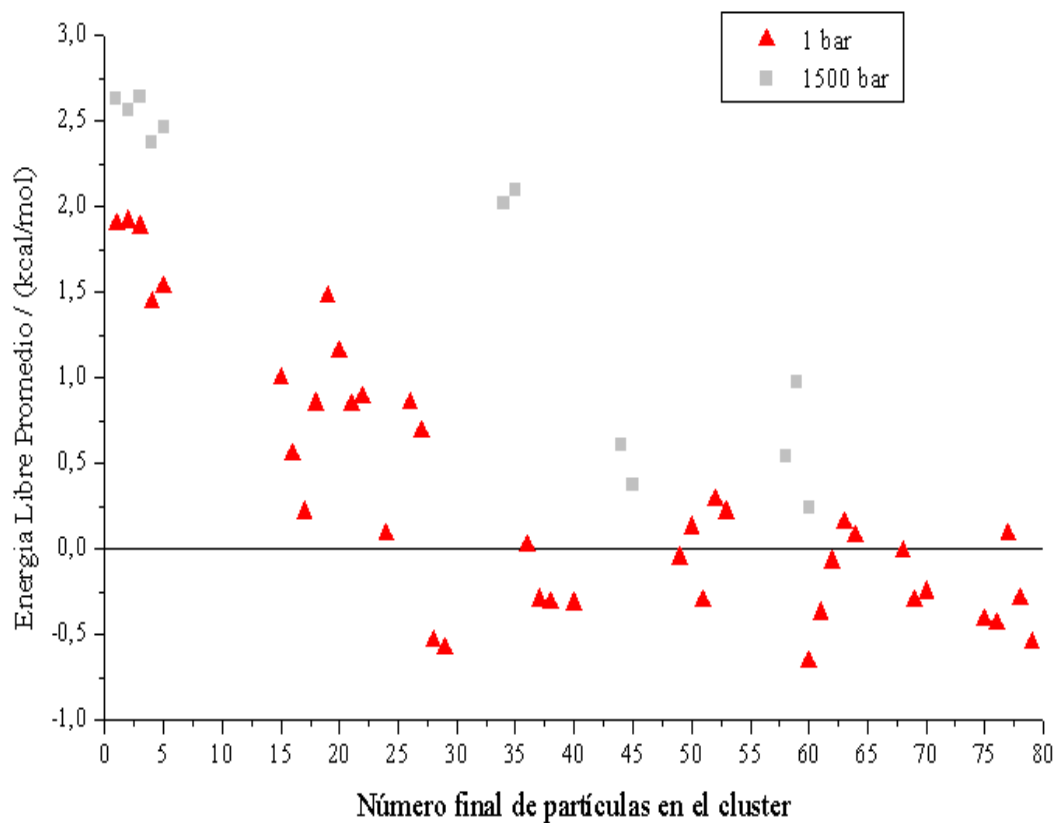


Fig. 5-6. Energía libre promedio en función del tamaño final del cluster a dos presiones distintas, 1 bar y 1500 bar

Los resultados obtenidos en esta serie de medidas, aunque implican un trabajo de elaboración importante y algunos son de carácter previo, nos inducen a pensar que el modelo construido es correcto.

D. *Discusión*

Como ya hemos mencionado en la introducción parte del espíritu del trabajo desarrollado en esta sección está asociado a la ausencia de modelos que describan correctamente la energía libre asociada a la formación de agregados y su dependencia con el número de partículas que componen el agregado. Las referencias experimentales que se poseen habitualmente están referidas a la energía libre puesta en juego en la solubilización de metano o etano en agua o la energía libre de conformación de agregados en términos del área expuesta al solvente.

El conjunto de resultados obtenidos a la presión a 1 bar muestran puntos de concordancia con los valores experimentales obtenidos para transferir una molécula hidrofóbica al agua [6], obteniendo una energía de transferencia del mismo orden que la de solubilización del metano o etano en agua, las cuales son moléculas hidrofóbicas que poseen características similares a la de la partícula no polar usada en la simulación.

La incorporación de una partícula a un agregado muestra ser un fenómeno cooperativo, dependiente del área expuesta por el soluto al solvente, observándose que la formación de agregados de tamaño pequeño no es favorable termodinámicamente, y que hay un área crítica mínima de soluto en relación al solvente para que se conformen los agregados de mayor tamaño.

El comportamiento con la presión es consistente con lo desarrollado en el capítulo 4, donde observamos que a altas presiones el efecto hidrofóbico disminuye notablemente, al desaparecer la estructura normal del agua. En estas condiciones de presión, desaparecido el efecto hidrofóbico, el proceso de asociación, en este caso de incorporar una partícula a un cluster ya conformado sigue siendo desfavorable. Sin importar el tamaño del cluster, se pierde el efecto cooperativo. Este aspecto del análisis con resultados promisorios hasta el momento se encuentra en desarrollo ya deseamos completar el trabajo con un análisis a presiones intermedias para poder caracterizar la energía de asociación en términos de la presión. Cabe destacar que en este tema en particular hemos encontrado una menor cantidad de referencias bibliográficas.

El modelo desarrollado presenta una buena concordancia en la dependencia de la energía libre de formación de agregados con el número de partículas que lo conforman con lo propuesto por Widon [6] o Baldwin [1] aunque una fuerte discrepancia con lo presentado por Raschke, Tsai y Levitt [4]. En este modelo presentado por Raschke la simulación muestra un fuerte incremento de la energía de asociación a medida que aumenta el tamaño del agregado. Esta situación corresponde a cajas de simulación donde la concentración de solutos es mayor, generando en este caso un efecto contrario

a lo determinado experimentalmente, por lo tanto el modelo teórico propuesto en base a estos resultados es necesariamente erróneo.

Nuestro modelo no presenta las limitaciones de otros modelos, como es la imposibilidad de lograr “clusters” estables de tamaños intermedios o solo reflejar resultados consistentes en el caso en que se trate de una solución diluida. La posibilidad de lograr agregados de diferentes tamaños y estables lo pudimos lograr a partir de tener una herramienta de carácter predictivo como es la relación de áreas entre soluto y solvente mencionada en el capítulo 4.

E. Referencias

- [1] R. L. Baldwin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**, 8069–8072 (1986).
- [2] S. Shimizu, H. S. Chan. *J. Chem. Phys.* **113**, 4683–4700 (2000).
- [3] A. J. Wallqvist. *Phys. Chem.* **95**, 8921–8927 (1991).
- [4] T. M. Raschke, J. Tsai, M. Levitt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 5965–5969 (2001).
- [5] R.B. Hermann. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 4144–4145 (1977).
- [6] B. Widom, P. Bhimalapuram, K. Kogan. *PCCP*. **5**, 3085-3093 (2003).

RESULTADOS Y DISCUSION

PARTE III – COMPORTAMIENTO DEL AGUA EN LA VECINDAD DE UNA PARED NO POLAR

A. *Introducción:*

Algunas de las propiedades fisicoquímicas del agua se conocen desde hace bastante tiempo, pero hay propiedades notables las cuales han sido objeto de estudios que podemos considerar recientes, como es el caso del agua confinada. Un ejemplo de esto son las medidas de auto difusión de agua líquida a diferentes temperaturas, las cuales fueron determinadas hace poco más de 50 años [1]

Las moléculas de agua tienen un rol central en la estabilización de estructuras debido a que puede formar una red estructurada red de puentes de hidrogeno [2-3]. Cuando el agua se encuentra en las cercanías de superficies hidrofóbicas de gran superficie, puede sufrir modificaciones de carácter estructural y cinético. Con esto lo que queremos decir que esta pared hidrofóbica puede producir el reordenamiento de los puentes de hidrogeno y modificar la movilidad del agua en su entorno.

Esta influencia de la pared sobre el agua en las cercanías es motivo aun de controversia, ya que no está claro cuál es el alcance de esa influencia ni el mecanismo que la genera, mostrando algunas experiencias recientes [4] que el alcance de esta influencia podría ser mayor en varios órdenes de magnitud con respecto a la opinión que gozaba de gran consenso dos décadas atrás y en algunos casos hasta el presente.

Nuevamente, y aunque seamos reiterativos el modelo usado presenta la gran ventaja de su simpleza, ya que es más limitado en cuanto al número de interacciones presentes. A fines de poder realizar una comparación se estudió también la perturbación que se produce sobre el agua en las cercanías de una pared hidrofílica, de idénticas características geométricas que la pared hidrofóbica.

Detalle Computacional General

Todas las simulaciones desarrolladas con la técnica de MD fueron realizadas utilizando el paquete de GROMACS en su versión 3.3.3 [5-7]. Para las interacciones de largo alcance se utilizó el método de Reaction Field [8], con un radio de corte de 1.4 nm y una constante dieléctrica $\epsilon_0 = 78$.

Se simularon tres sistemas, una caja con agua “bulk”, una caja con una pared hidrofóbica (que denominamos con la sigla PB) y una caja con una pared hidrofílica (en este caso la llamamos PL).

La pared hidrofóbica y la hidrofílica se construyeron utilizando un cristal de hielo en el caso de la pared hidrofílica, y en el caso de la pared hidrofóbica se sustituyeron las moléculas de agua por partículas de Lennard-Jones, donde los parámetros para la interacción de dispersión y de atracción para estas partículas son los mismos que para un átomo de oxígeno en ese campo de fuerzas (ff2gmx).

Para ambas paredes se restringió el movimiento de las partículas o moléculas que lo componen, ligando a los elementos a una posición de referencia por medio de una fuerza de tipo elástica, cuya constante de proporcionalidad es $1000 \text{ kJ} / \text{nm}^2 \text{ mol}$. En ambos casos la pared estuvo compuesta por 4800 elementos, con 12480 moléculas de agua libre como solvente explícito.

Los sistemas fueron acoplados térmicamente e hidrostáticamente con un baño de Berendsen [9] a cada una de las temperaturas de referencia y 1 bar de presión. Las tres temperaturas de referencia que se emplearon para cada uno de los tres sistemas estudiados fueron: 250, 300 y 350 K. En todos los casos, se utilizó un acoplamiento de presión anisotrópico, el cual estableció un proceso de equilibración muy lento. De todos los sistemas utilizados el que resultó más lento para equilibrar fue el correspondiente a la pared hidrofóbica a la temperatura de 250 K, el cual se tomó como referencia para equilibrar los demás. En una etapa inicial se equilibraron los sistemas durante 10 nseg, luego se continuó con la simulación por otros 10 nseg, usando este último periodo para el análisis de los sistemas, almacenando velocidades y posiciones para cada pico segundo de simulación. Las dimensiones iniciales de las cajas de simulación fueron de 4.4744 nm x 4,65 nm x 26.304 nm. Para ambos sistemas la pared se halla ubicada en el intervalo comprendido entre 0 y 7 nm en z, como muestra la figura 6-1. Debido a que las cajas poseen condiciones periódicas de contorno, las moléculas de agua que consideramos para la interacción con la pared son las ubicadas entre 7 y 17 nm.

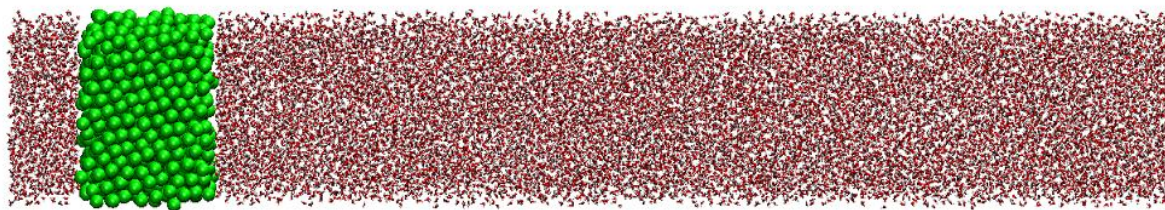


Fig.6-1. Pared hidrofóbica en presencia de agua, cuya dimensión mayor es a lo largo del eje z.

El cálculo del coeficiente de difusión se realizó a partir de la relación de Einstein [10] que mide la evolución temporal de la desviación media cuadrática, calculada a partir de las trayectorias, mediante el programa `g_msd` (ver Anexo). La energía de activación del transporte de agua se calculó mediante la ecuación de Arrhenius.

El perfil de densidad se calculó empleando un software de nuestra propia autoría (ver Anexo), implementado en lenguaje de Fortran 95. Este programa divide la caja de simulación en cortes de igual ancho (fetas), a lo largo de la coordenada z (perpendicular a la membrana) formando paralelepípedos de igual volumen. En cada uno de estos pequeños paralelepípedos se calculó la densidad contando el número de moléculas de agua que ocupa cada sector, multiplicando este número por la masa de las moléculas de agua y dividiendo por el volumen del agua. Además se realizó el cálculo de la distribución de puentes de hidrógeno utilizando un programa también de nuestra autoría, desarrollado en código Fortran 95. Este análisis al igual que en el caso de la densidad divide a la caja de simulación en cortes de igual ancho a lo largo de la coordenada z, formando paralelepípedos de igual volumen. El criterio para determinar si dos moléculas de agua están formando un puente de hidrógeno es puramente geométrico. Para que se formase un puente de hidrógeno es necesario que la distancia entre el átomo de hidrógeno y el aceptor fuese menor a 0,24 nm y el ángulo entre el donador y el aceptor fuese menor a 145° [9]. El programa obtiene la distribución completa de puentes de hidrógeno a lo largo de la coordenada z. En el caso de la pared hidrofílica se cuentan solo los puentes de hidrógeno formados solamente entre las moléculas de agua libre que rodea la pared (es decir que no se cuentan los puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua y la pared hidrofílica).

B. Resultados

El trabajo realizado en esta etapa a grandes rasgos en dos ramas: los estudios relativos a la cinética del agua (coeficiente de auto difusión y energía de activación) y los de tipo estructural (tales como los perfiles de densidad y distribución de puentes de hidrógeno).

B1. Coeficiente de auto difusión en agua "bulk" y en agua proximidades de la pared hidrofóbica e hidrofílica

Para estudiar los movimientos del agua en las cercanías de una pared de distintas características, en este caso una hidrofóbica y otra hidrofílica, a tres temperaturas diferentes (250, 300 y 350 K). En todas las condiciones de temperatura se realizó el mismo cálculo para agua bulk, es decir en ausencia de pared, para tener un "blanco" con respecto al cual contrastar. En la figura 6-2 se muestran estos cálculos para cada una de las temperaturas antes mencionadas.

Por definición el coeficiente de auto difusión puede ser calculado a partir de la pendiente de la curva de evolución temporal de la desviación cuadrática media, extrapolando hacia el infinito. Este coeficiente fue calculado para cada uno de los sistemas a cada una de las temperaturas descriptas, cuyos resultados se muestran en la figura 6-3.

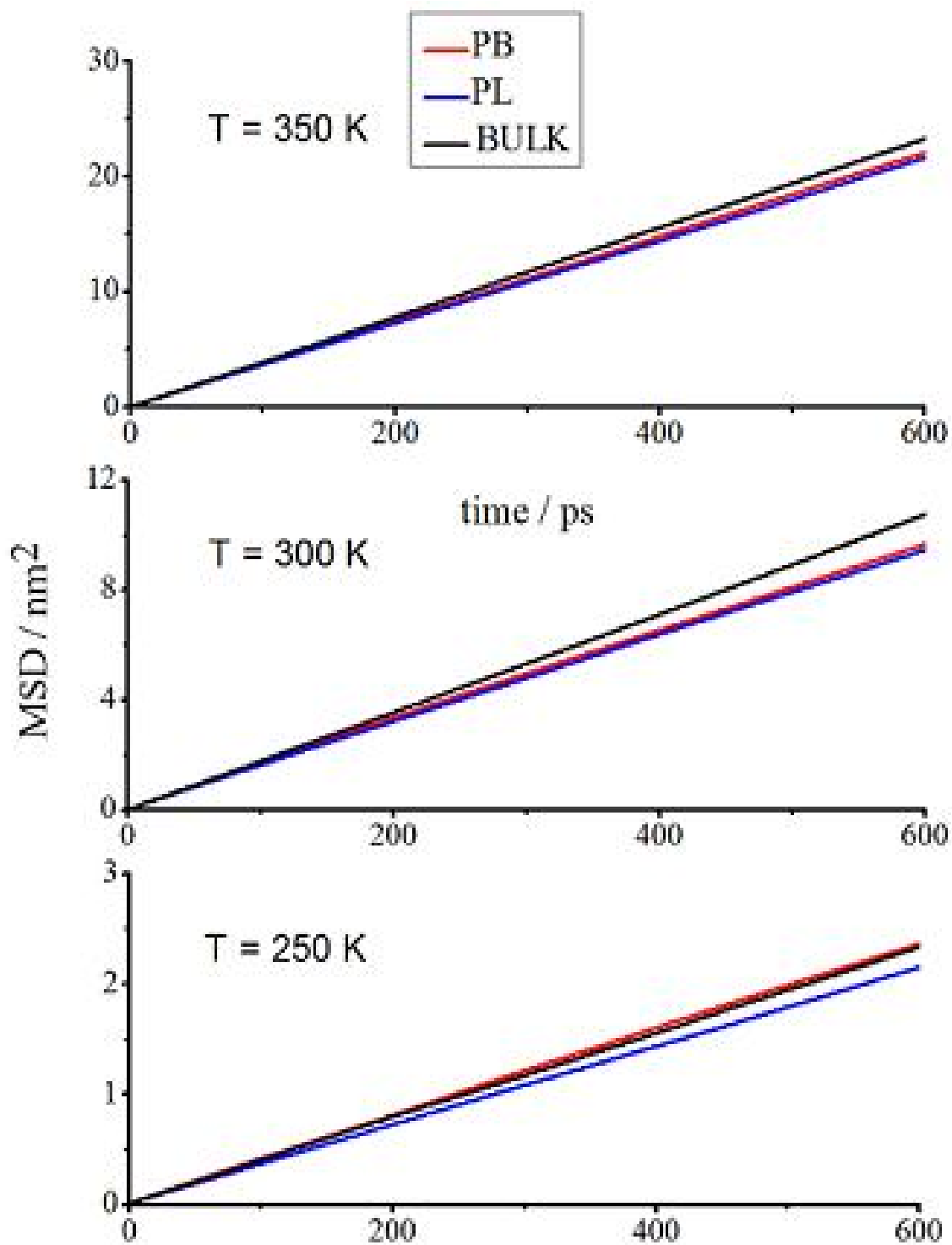


Fig. 6-2. Cálculos de la desviación cuadrática media en función del tiempo para el agua “bulk” y para el agua en presencia de paredes hidrofóbicas e hidrofílicas a diferentes temperaturas. Con PB denominamos al sistema de pared hidrofóbica y con PL al sistema con pared hidrofílica.

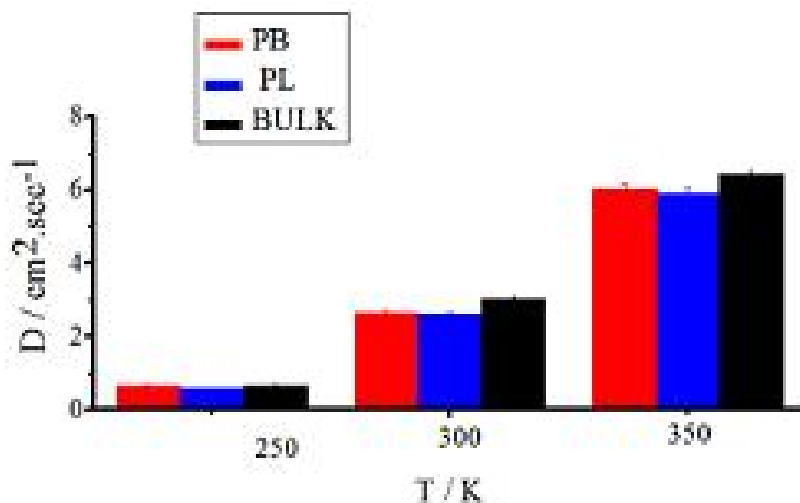


Fig. 6-3. Coeficiente de auto difusión calculado para el agua “bulk” y para el agua en presencia de paredes hidrofóbicas e hidrofílicas.

Los cálculos del coeficiente de auto difusión para el agua ausencia de pared, a 300 K muestran un valor para el coeficiente de $3,034 \pm 0,035 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ cuyo valor no difiere en demasía del valor obtenido experimentalmente $3,04 \pm 0,08 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ [1]. El coeficiente de auto difusión del agua bulk muestra un incremento monótono con la temperatura, que es refleja el comportamiento esperado. Esta misma tendencia se observó para el agua en presencia de ambas paredes, hidrofílicas e hidrofóbicas. La presencia de la pared hidrofílica (PL) reduce el valor del coeficiente de auto del agua para el agua a 300 y K 350 comparado con el valor observado en el agua “bulk”. La pared hidrofílica induce un orden debido a que interactúa fuertemente con las moléculas de agua vecinas a la pared, lo que se traduce en una pérdida de movilidad. En el caso de la pared hidrofóbica vemos que se produce una pequeña disminución en el valor calculado del coeficiente de auto difusión para las moléculas de agua vecinas. Estos resultados obtenidos para simulaciones en tiempos del orden de los nanosegundos concuerdan con los obtenidos para escalas de tiempo del orden de los picosegundos [11]. Un comportamiento diferente se observó en las simulaciones a 250 K, donde no se observan diferencias importantes entre los tres coeficientes de difusión. Este resultado puede interpretarse teniendo en cuenta que a esta temperatura el modelo de agua, SPCE, se encuentra cerca de su punto de fusión, que es cercano a los 215 K [12].

B2. Energía de Activación para agua "bulk" y agua en las proximidades de una pared hidrofóbica e hidrofílica

El cálculo de la energía de activación para cada condición, aplicando la función de Arrhenius sobre los resultados de la sección anterior. La figura 6-4 se muestra la representación la energía de activación para los tres sistemas, donde se observa que para el agua "bulk" el valor obtenido es del orden de los valores obtenidos valores experimentalmente [1]. La energía de activación para el agua en presencia de la pared hidrofílica muestra un valor muy superior a la del agua "bulk". Esta diferencia se puede interpretar como un aumento en el costo de la energía que se debe *pagar* para producir

el movimiento de las moléculas de agua en las proximidades de una pared hidrofílica en relación con el agua en estado "bulk". El valor calculado para la energía de activación en presencia de una pared hidrofóbica presenta un valor intermedio entre el calculado para el agua "bulk" y el agua en presencia de una pared hidrofílica, lo que se podría entender como que la pared hidrofóbica produce una influencia más débil que la pared hidrofílica pero aun sigue siendo mayor que la interacción agua-agua que hay en el "bulk".

Observando y comparando los valores de las energías de activación para el agua "bulk" y el agua en presencia de la pared hidrofóbica, podemos pensar que a pesar de que las moléculas de agua no están fuertemente asociadas a la pared, su carácter hidrofóbico induce un aumento en el número de puentes de hidrógeno por cada molécula de agua.

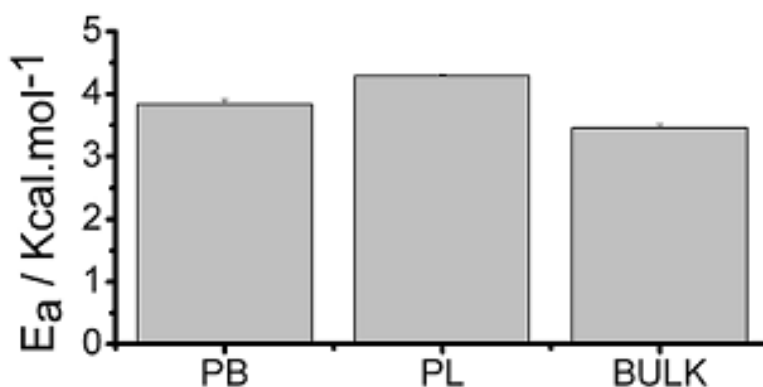


Fig. 6-4. Energía de activación para el movimiento del agua "bulk" y agua en presencia de una pared hidrofóbica y una hidrofílica.

B3. Densidad para agua "bulk" y agua en las proximidades de una pared hidrofóbica e hidrofílica

Para estudiar cómo se modifica la estructura del agua en presencia de una pared hidrofóbica y una hidrofílica, y cuál es el alcance de esa perturbación hemos calculado la densidad en la dirección normal a la membrana (coordenada z) para cada sistema y para el agua "bulk" a fin de poder compararlos. Tal como se describió en los capítulos previos se dividió la caja en pequeños paralelepípedos con un ancho de corte de 0,1 en la coordenada z y se calculo la densidad en cada uno de estos volúmenes, representando estos cálculos para cada sistema en la figura 6-5.

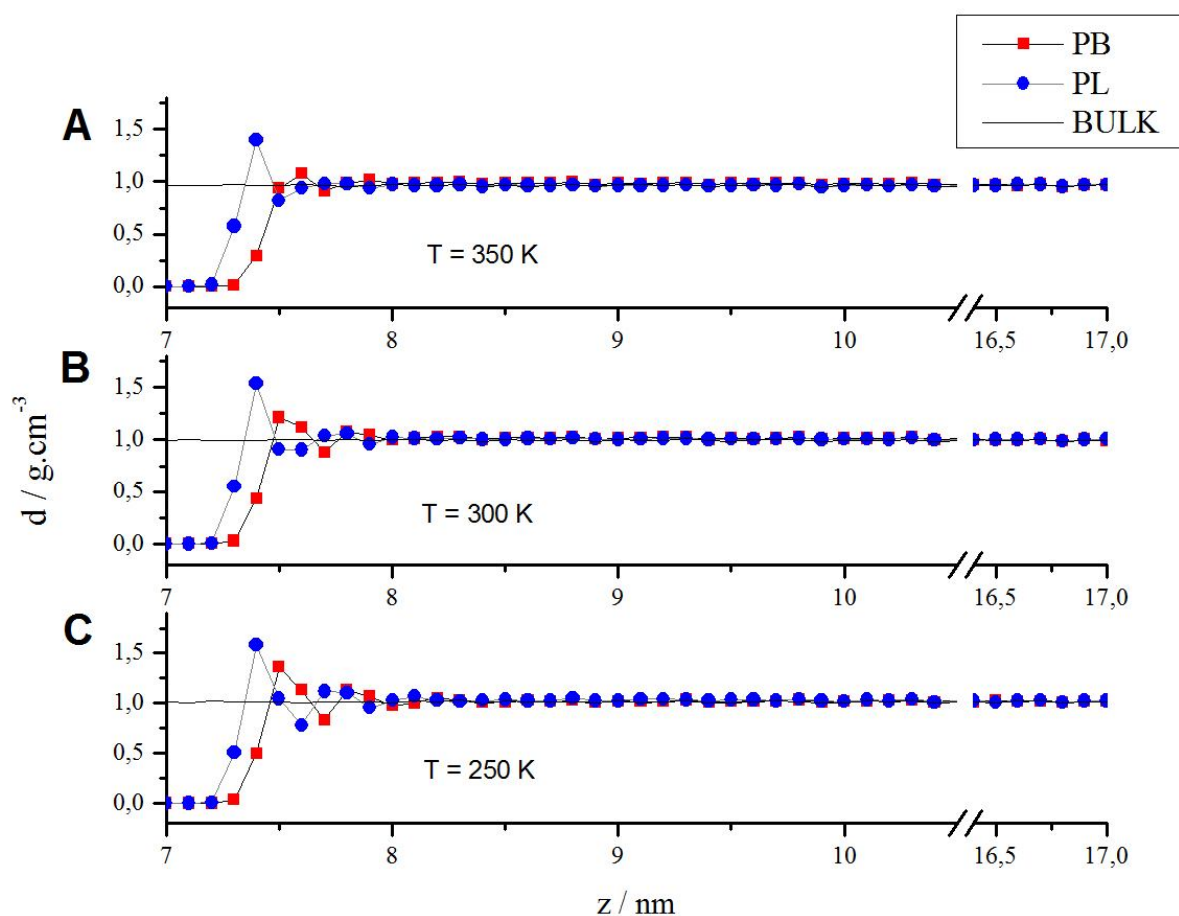


Fig. 6-5. Densidad del agua "bulk" y del agua en presencia de una pared hidrofóbica y una pared hidrofílica a tres temperaturas distintas.

La figura 6-5 muestra que a pesar de la presencia de las paredes, la densidad del agua rápidamente converge, independientemente de la temperatura. Es decir, la densidad del agua a una distancia próxima a 1 nm de la pared no es significativamente diferente de la densidad media del agua “bulk” (test *t de Student*, $p < 0.05$). Aunque la densidad del agua en las proximidades de las paredes converge rápidamente, el efecto generado por la pared hidrofílica es marcado. Para todas las temperaturas la presencia de esta pared muestra un primer pico cuya posición siempre es más cercana de la pared que para los otros dos sistemas, entre 0,17 y 0,3 nm, dependiendo de la temperatura. Esto denota un alto grado de interacción entre las moléculas de agua y la pared hidrofílica (formación de puentes de hidrogeno entre la pared y el agua). La pared hidrofóbica muestra una menor influencia con el agua vecina

B4. Distribución de puentes de hidrogeno para agua “bulk” y agua en las proximidades de una pared hidrofóbica e hidrofílica

Otra forma de estudiar los cambios estructurales que sufre el agua por la presencia de paredes hidrofóbicas e hidrofílicas es analizando la distribución de puentes de hidrogeno en la dirección normal a la membrana (coordenada z) y comparar estos resultados con los calculados para agua “bulk”. En este caso la división de la caja en pequeños paralelepípedos se hace con cortes de 0,3 nm de espesor en la dirección de la coordenada z . La distribución de puentes de hidrogeno lograda para cada uno de los sistemas se muestra en las figuras 6-6 a 6-n. La primera de las figuras (Fig.6-6) muestra la distribución de puentes de hidrógeno para el agua bulk, a cada una de las temperaturas. Cada columna representa la frecuencia absoluta de enlaces de hidrógeno (f_i) para cada número de coordinación i (con valores que van desde 0 a 5).

Como se puede observar en la figura 6-6 a 250 K, f_4 es significativamente mayor que f_3 , que es, a su vez, significativamente superior a f_0 , f_1 , f_2 y f_5 . Teniendo en cuenta que f_4 es el número de coordinación para la estructura del hielo el valor relativo que presenta el agua para f_4 a esta temperatura es consistente. A 300 K, f_3 es ligeramente superior a f_4 y significativamente más alto que f_0 , f_1 , f_2 y f_5 . Estos valores están en concordancia con estudios previos realizados para el mismo rango de temperatura [12,4]. Por último a 350 K, f_3 es significativamente mayor que f_2 y f_4 , que a su vez son mucho mayores que f_0 , f_1 y f_5 . Estos resultados nos muestran que el número de puentes de hidrógeno promedio por cada molécula de agua disminuye a medida que aumenta la temperatura.

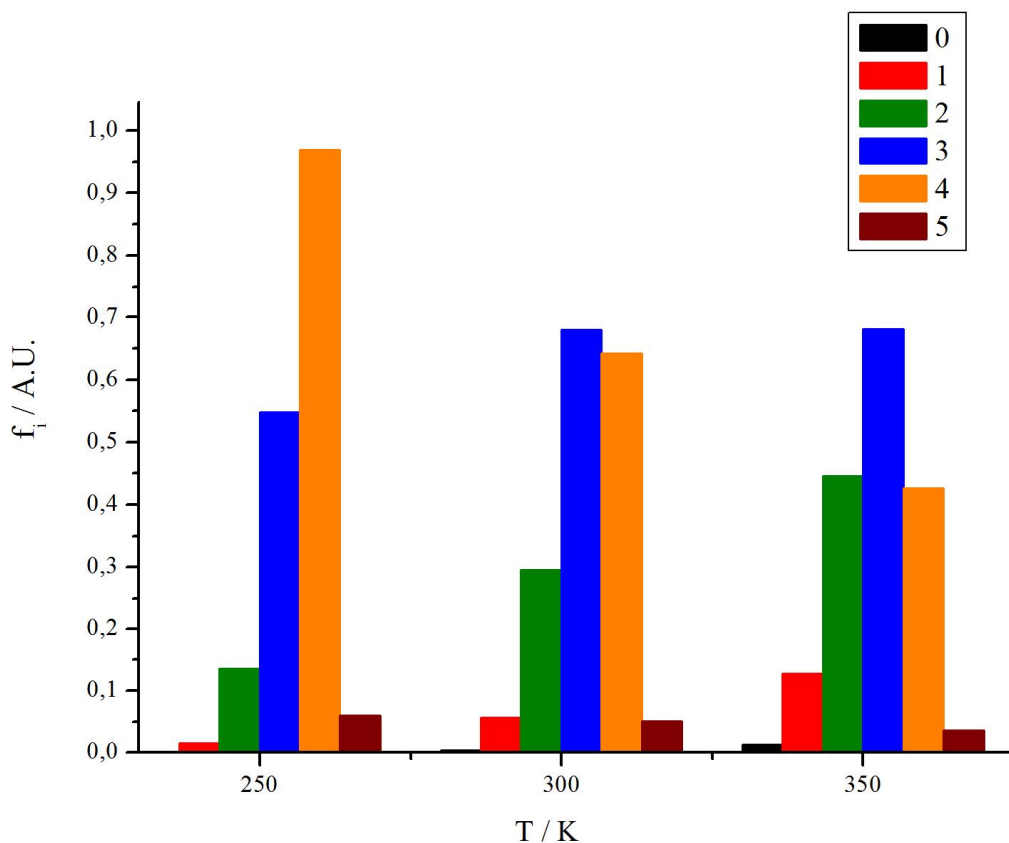


Fig. 6-6. Distribución de puentes de hidrogeno para agua “bulk” a 250, 300 y 350 K. Con la numeración 0, 1 hasta 5 indicamos la frecuencia relativa con que hallamos moléculas de agua que establezcan 0, 1 o hasta 5 puentes de hidrogeno.

El mismo análisis se realizó para los sistemas con paredes y a cada temperatura. La figura 6-7 muestra la distribución de puentes de hidrógeno por cada porción de la caja a 250 K en presencia de una pared hidrofílica. Los resultados nos muestran que tanto f_4 y f_3 convergen a sus respectivos valores a una distancia de 1 nm de la pared. La figura 6-8 nos muestra la distribución de puentes de hidrogeno para el agua en cada porción de la caja, en presencia de la pared hidrofóbica a 250 K. En este caso la figura 6-8 muestra que el valor f_4 converge a una distancia cercana a 7 nm de la pared, mientras que f_3 alcanza la convergencia a una distancia de 5 nm de la pared.

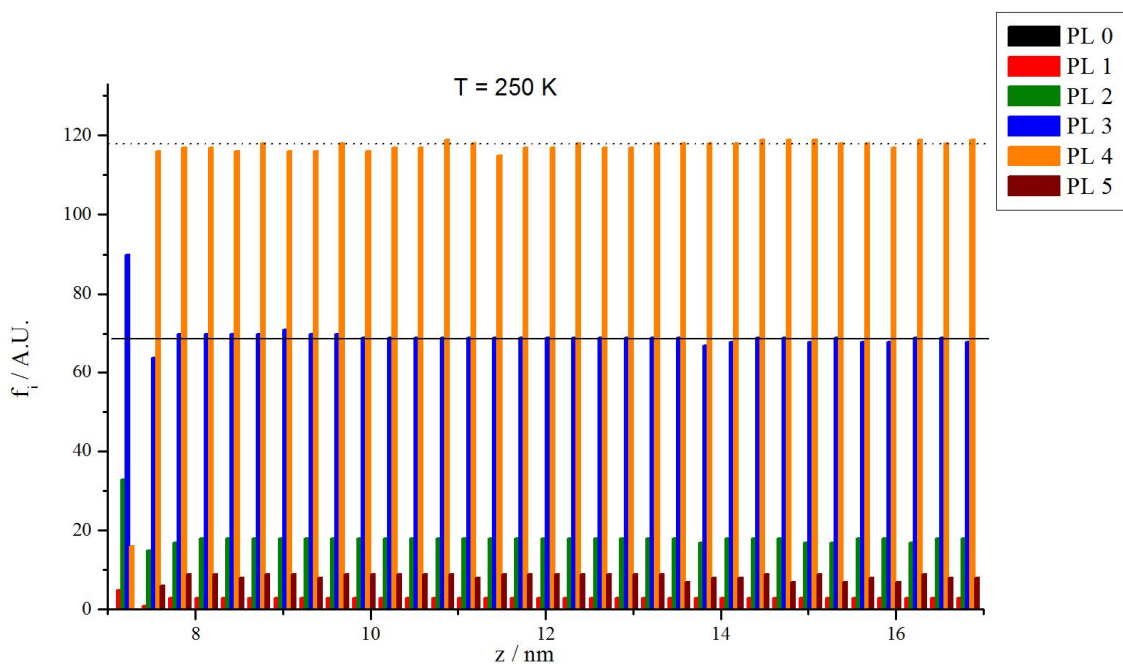


Fig.6-7. Distribución de puentes de hidrogeno para agua en las cercanías de una pared hidrofílica a una temperatura de 250 K. Al igual que en la figura 6-6 con la numeración 0, 1 hasta 5 indicamos la frecuencia relativa con que hallamos moléculas de agua que establecen 0, 1 o hasta 5 puentes de hidrogeno.

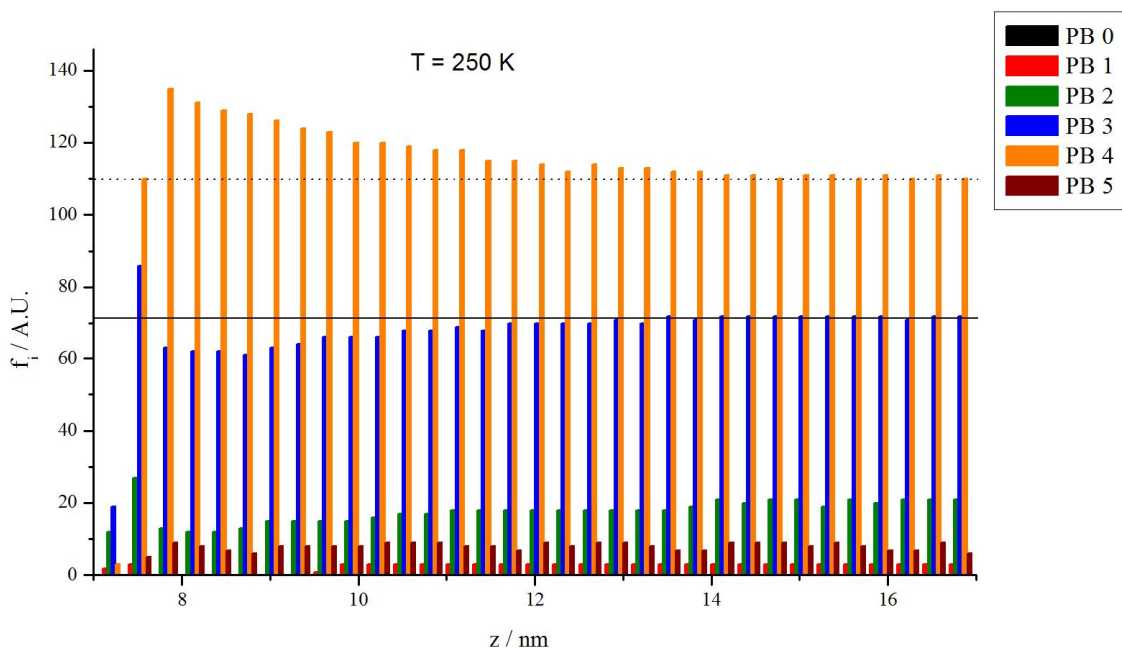


Fig.6-8. Distribución de puentes de hidrogeno para agua en las cercanías de una pared hidrofóbica a una temperatura de 250 K. Con la numeración 0, 1 hasta 5 indicamos la frecuencia relativa con que hallamos moléculas de agua que establecen 0, 1 o hasta 5 puentes de hidrogeno

La figura 6-9 muestra la distribución de puentes para el agua en presencia de la pared hidrofílica a 300 K. Esta figura muestra que f_4 alcanza un valor de convergencia a una distancia de 6 nm pared, mientras que f_3 alcanza un valor de convergencia a una distancia de 6 nm de la pared.

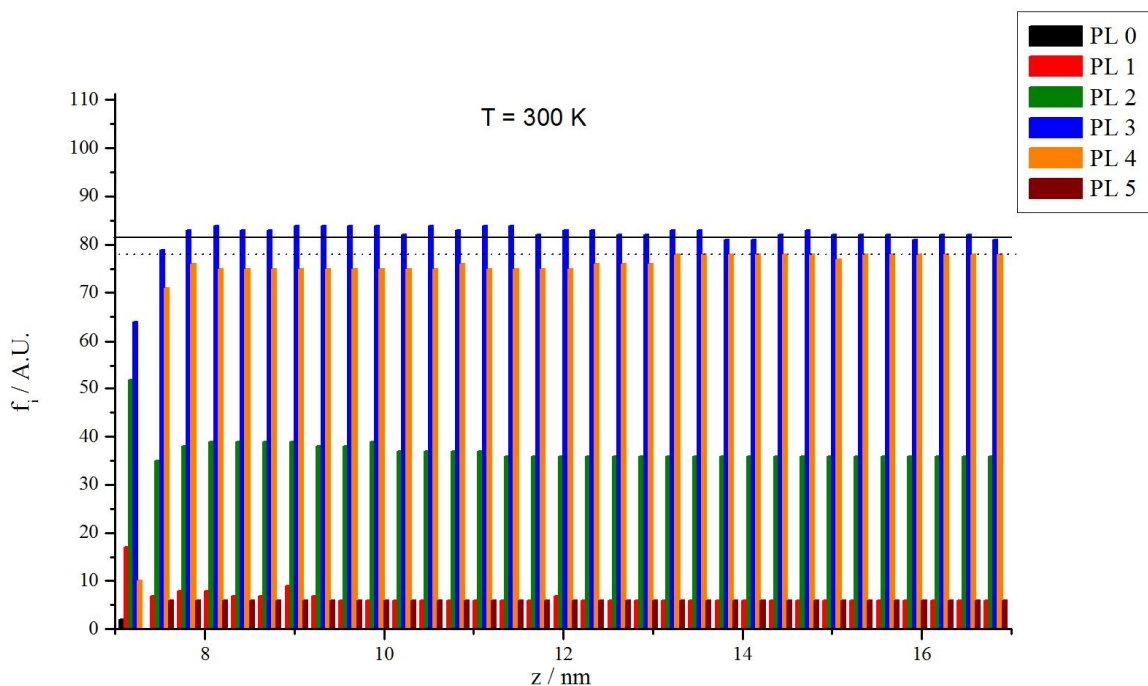


Fig.6-9. Distribución de puentes de hidrogeno para agua en las cercanías de una pared hidrofílica a una temperatura de 300 K. Con la numeración 0, 1 hasta 5 indicamos la frecuencia relativa con que hallamos moléculas de agua que establecen 0, 1 o hasta 5 puentes de hidrogeno

La figura 6-10 nos muestra la distribución de puentes de hidrógeno para el agua en las cercanas de la pared hidrofóbica a 300 K. En este caso nos muestra que f_4 alcanza un valor de convergencia a una distancia de 6 nm de la pared mientras que f_3 alcanza la convergencia a una distancia de 2 nm de la pared. La figura 6-11 muestra la distribución de puentes de hidrógeno para el agua en las proximidades de una pared hidrofílica cuando el sistema se halla a una temperatura de 350 K. Esta figura nos muestra que f_4 alcanza un valor de convergencia a una distancia de 5 nm de la pared, mientras que f_3 lo hace a una distancia de 1 nm de la pared.

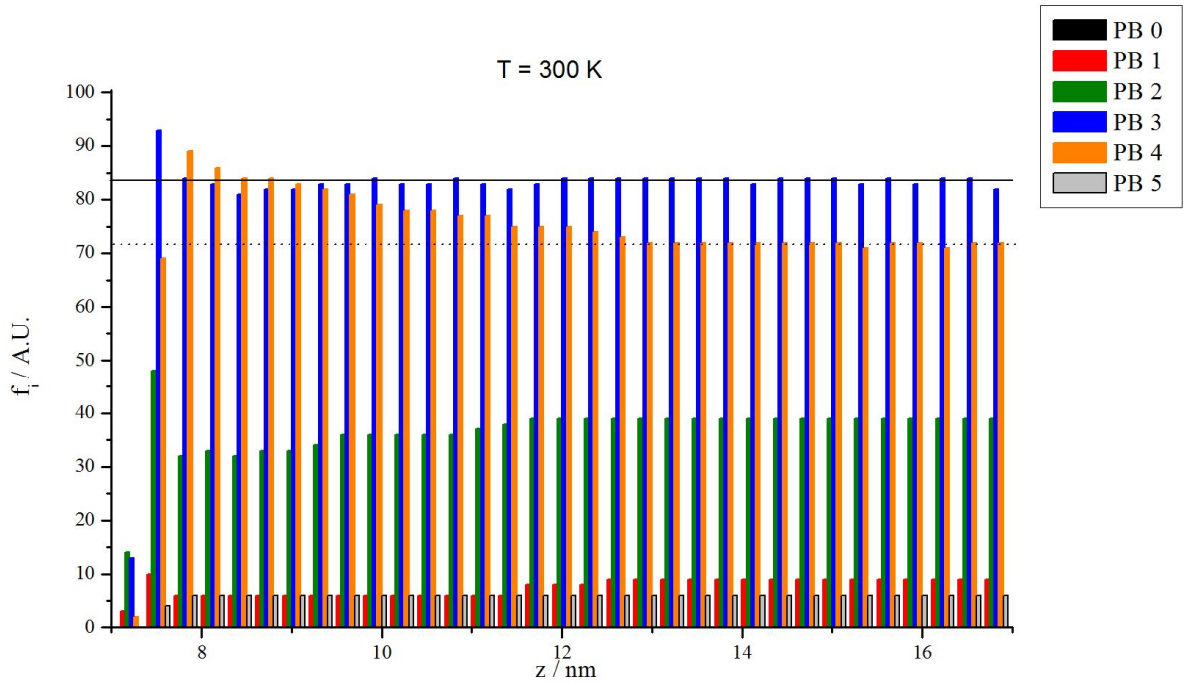


Fig.6-10. Distribución de puentes de hidrogeno para agua en las cercanías de una pared hidrofóbica a una temperatura de 300 K. Con la numeración 0, 1 hasta 5 indicamos la frecuencia relativa con que hallamos moléculas de agua que establecen 0, 1 o hasta 5 puentes de hidrogeno

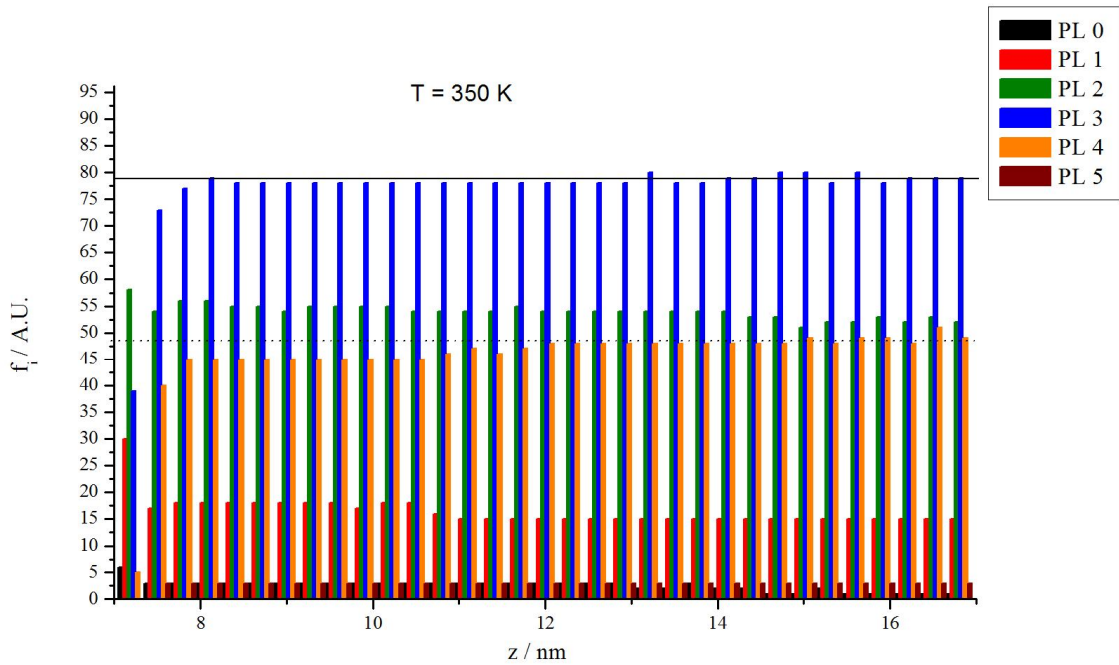


Fig.6-11. Distribución de puentes de hidrogeno para agua en las cercanías de una pared hidrofílica a una temperatura de 350 K. Con la numeración 0, 1 hasta 5 indicamos la frecuencia relativa con que hallamos moléculas de agua que establecen 0, 1 o hasta 5 puentes de hidrogeno

Por último, la figura 6-12 muestra la distribución de puentes de hidrógeno calculada para el agua en las proximidades de una pared hidrofóbica cuando el sistema se halla a una temperatura de 350 K. En este caso observamos que f_4 alcanza un valor de convergencia a una distancia de 8 nm de la pared, mientras que f_3 alcanza la convergencia a una distancia de 7 nm de la pared.

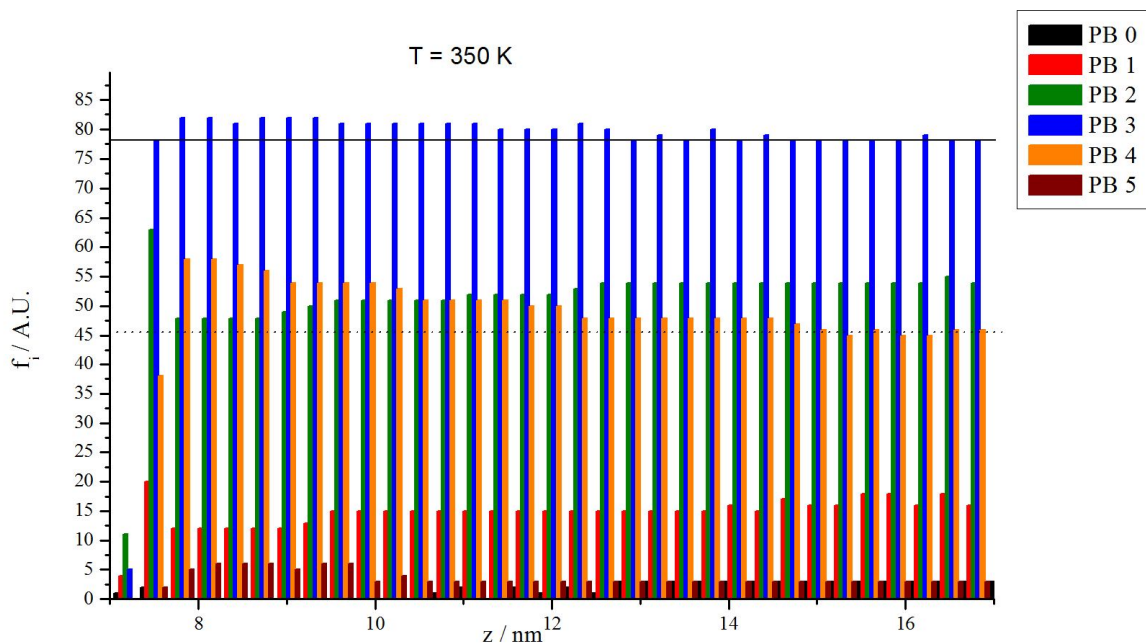


Fig.6-12. Distribución de puentes de hidrogeno para agua en las cercanías de una pared hidrofóbica a una temperatura de 350 K. Con la numeración 0, 1 hasta 5 indicamos la frecuencia relativa con que hallamos moléculas de agua que establecen 0, 1 o hasta 5 puentes de hidrogeno

C. *Discusión*

Como ya mencionamos en la introducción uno de los aspectos más interesantes de la interacción hidrofóbica es la búsqueda de lo que denominamos una ley de fuerzas, la cual describa correctamente y de manera completa a la interacción hidrofóbica. Esta búsqueda lleva algunas décadas y no se ha logrado obtener una descripción correcta de esta interacción.

Reiteradas veces se ha analizado la interacción entre partículas no polares en agua, como es el caso del metano en agua, proponiendo distintos potenciales que describen en general de manera correcta la interacción entre dos partículas de metano o algún otro par no polar, pero la descripción es correcta solo en un corto alcance. En todos los casos la descripción muestra dos mínimos en el potencial, uno que corresponde a la distancia de contacto entre partículas y el segundo de menor

profundidad y corresponde a la distancia en la cual los dos solutos no polares están separados por una molécula de agua. En este caso estamos hablando de distancias de interacción del orden de uno o dos nanómetros, pero estas distancias son de varios órdenes de magnitud menores que las que se observan en las interacciones de superficies que presentan sectores no polares, como pueden ser membranas de origen biológico.

De hecho hay experimentos recientes los cuales para grandes superficies hidrofóbicas muestran un rango de interacción desde 10 a 650 nm [4,13-14], lo cual presenta como ya mencionamos alguna controversia con la opinión de más consenso de las últimas décadas.

Esta opinión que conserva una gran cantidad de adeptos actualmente manifiesta que la interacción entre dos superficies hidrofóbicas en solución acuosa solo puede mostrar un rango de interacción que comprende desde el contacto hasta los 8 o 10 nm, y se hace referencia a esta como una interacción de largo alcance.

Estas nuevas medidas experimentales presentan una gran dificultad y tiene que ver con que las superficies hidrofóbicas utilizadas en las medidas experimentales poseen contribuciones a la interacción de distinto tipo, y esto es por la complejidad propia de la superficie y la contribución de la solución que no es agua pura.

Los autores de estas medidas sugieren construir una ley de fuerzas compuesta de tres regímenes diferentes: uno de largo alcance que abarca desde valores comprendidos desde los 10 o 20 nm hasta varios cientos de nm de la superficie, producido indirectamente por la interacción hidrofóbica, una segunda región en donde se denomina a la interacción como *interacción hidrofóbica pura de largo alcance*, que comprende la región desde los 15 nm hasta 1 o 1,5 nm de la superficie y por último la región que comprende desde el contacto con la superficie hasta 1 o 1,5 nm, denominando a la interacción en esta última región como *interacción hidrofóbica pura de corto alcance*.

Nuestro modelo de simulación puede contribuir a esta discusión, en particular dadas las características de nuestra superficie el aporte puede ser sobre el alcance de la denominada *interacción hidrofóbica pura* y la influencia de la temperatura sobre este alcance.

En el análisis realizado con nuestro sistema observamos que en todas las temperaturas el agua en presencia de una pared hidrofóbica presenta una región donde f_4 es mayor que en el agua “bulk” y que cuando está presente la pared hidrofílica. Esta observación nos indica que la presencia de una superficie hidrofóbica refuerza la red de puentes de hidrogeno con respecto a los que presenta el agua en condiciones naturales, es decir que se estructura de manera tal que logra un refuerzo, incluso con respecto a la estructuración que puede inducir una estructura ordenada como es el hielo Ih sobre el agua del entorno (es decir, la pared hidrofílica).

En otras palabras, en el presente estudio se muestra que la presencia de una pared hidrofóbica es más eficiente que una hidrofílica en la influencia sobre el agua de las cercanías para pasar de un estado de agua “bulk” a uno más estructurado.

El alcance de este efecto se ve claramente cuando se tiene en cuenta que desaparece a distancias que oscilan entre 6 y 8 nm, para las condiciones de temperatura de 300 y 350 K respectivamente. Esto significa que este refuerzo estructural comprende alrededor de 18-24 capas de hidratación de agua, dependiendo de la temperatura del sistema. Cuando hablamos de un refuerzo estructural inducido por la pared hidrofóbica sobre el agua del entorno entendemos que el efecto que está logrando este fenómeno es el hidrofóbico puro.

Nuestros resultados concuerdan parcialmente con la propuesta hecha por Israelachvili [4] en que el alcance de la interacción hidrofóbica pura es mayor de lo observado hasta ahora, pero la perturbación estructural sobre la distribución de puentes de hidrógeno es mayor que los 1,5 nm que propone, observándose en nuestros resultados al menos por ahora entre 6 y 8 nm para la perturbación de tipo estructural.

D. Referencias:

- [1] J.W. Wang, C.V. Robinson, I.S. Edelman, *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 466.
- [2] G.C. Pimentel, A.L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960.
- [3] G.A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag, New York, 1994.
- [4] M. U. Hammer, T. H. Anderson, A. Chaimovich, M. S. Shell, J. Israelachvili. *Faraday Discuss.* **146**, 299 (2010)
- [5] H.J.C. Berendsen, D. van der Spoel, R. van Drunen, *Comp. Phys. Comm.* **91** (1995) 43.
- [6] E. Lindahl, B. Hess, D. van der Spoel, *J. Mol. Mod.* **7** (2001) 306.
- [7] W.F. van Gunsteren, H.J.C. Berendsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 992.
- [8] I.G. Tironi, R. Sperb, P.E. Smith, W.F. van Gunsteren, *J. Chem. Phys.* **102** (1995) 5451.
- [9] H.J.C. Berendsen, J.P.M. Postma, A. DiNola, J.R. Haak, *J. Chem. Phys.* **81** (1984) 3684.
- [10] M. P. Allen, D. J. Tildesley. *Computer Simulations of Liquids*. Oxford Science Publications, Oxford (1987).
- [11] J.R. Grigera, S.G. Kalko, J. Fischbarg. *Langmuir*. **12**, 154 (1996).
- [12] C. Vega, E. Sanz, J.L.F. Abascal. *J. Chem. Phys.* **122**, 114507 (2005).
- [13] E. E. Meyer, K. J. Rosenberg, J. Israelachvili. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **103**, 15739 (2006).
- [14] X. Y. Zhang, Y. X. Zhu, S. Granick. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 6736 (2001)

CONCLUSION

Hemos abordado a lo largo de diversos trabajos el análisis de la interacción hidrofóbica, usando la técnica de Dinámica Molecular como mecanismo para implementar sistemas de estudio caracterizados en principio por su simpleza que nos permiten modelizar a la interacción hidrofóbica y su dependencia con diversos parámetros. El análisis de estos sistemas lo hemos hecho a través de medios termodinámicos, estructurales o dinámicos.

Uno de los ejes centrales de nuestro estudio está constituido por el análisis realizado a partir de un modelo de solución de partículas no polares en agua, el cual nos permite inferir dos tipos de conclusiones, de origen termodinámico, ligadas a diferentes formas de describir la dependencia de la interacción hidrofóbica con distintas variables termodinámicas o características de la solución.

Nuevamente recalamos que cuando hablamos de simpleza del sistema estamos haciendo referencia a un modelo de simulación que nos permite identificar claramente cuáles son las interacciones presentes y por lo tanto la dependencia de estas con las variables termodinámicas, así como también que tiene una gran ventaja desde el aspecto de recursos computacionales necesarios para la simulación.

El conjunto de resultados obtenidos con el modelo de simulación describe correctamente el comportamiento experimental de las soluciones acuosas de partículas hidrofóbicas en lo que respecta a su dependencia con la concentración, el tamaño, temperatura y presión. No solo presenta una notable concordancia cualitativa con los resultados experimentales, sino que también lo hace cuantitativamente con la dependencia de la interacción hidrofóbica con la temperatura y presión [1]. En particular es notable el acuerdo cuantitativo del sistema en la dependencia de la solubilidad con la temperatura, mostrando fuertes cambios en la solubilidad para valores de temperatura muy similares a los observados experimentalmente a partir de datos calorimétricos para la solubilidad de hidrocarburos en agua.

A partir de la comparación de nuestro sistema con el modelo propuesto por Baldwin [2] para la solubilidad de hidrocarburos en agua, el cual está basado en resultados experimentales, podemos decir que claramente la formación de agregados es un proceso guiado principalmente por la interacción hidrofóbica, y este proceso de asociación que se produce en la formación de agregados tiene una contribución principal de carácter entrópico. Con esto no significa que no existe una contribución entálpica al mecanismo de formación de agregados, sino que en un determinado rango de temperatura no es tan relevante como la contribución entrópica. En este sentido nuevamente

encontramos una amplia concordancia cuantitativa con los resultados experimentales obtenidos para la transición que se produce en la solubilidad de hidrocarburos en agua y el cambio en el proceso de solubilidad que pasa de ser principalmente entrópico a entálpico.

Como hemos mencionado, la termodinámica de transferencia de hidrocarburos en agua se ha intentado usar como modelo para analizar la dependencia de la interacción hidrofóbica con la temperatura en el plegamiento de proteínas, y en ese sentido nuestro modelo presenta varios puntos de coincidencia con resultados experimentales. En particular la curva de transición de fase entre el estado nativo y el desplegado de una proteína es muy similar en sus características con el diagrama de fase en función de la temperatura y presión obtenido con nuestro sistema [3]. Otro punto de coincidencia entre nuestro sistema y las proteínas es la temperatura a la cual el plegamiento de proteínas pasa de ser un proceso principalmente entrópico a uno entálpico, y eso ocurre a temperaturas cercanas a los 113 °C [4]. Estas concordancias con algunos puntos del plegamiento de proteínas refuerza la hipótesis que la desnaturalización en frío (efecto de la presión) es como consecuencia del comportamiento de la interacción hidrofóbica con la presión y temperatura

Una conclusión muy importante que se puede extraer de los resultados es que el parámetro de carácter que determina bajo qué condiciones se puede producir la formación de agregados de partículas no polares en una solución está dado por la relación entre el área total de las partículas no polares y el área total de las moléculas de agua.

Tanto la temperatura como la presión perturban la red de puentes de hidrogeno y por lo tanto modifican las propiedades del agua cambiando la interacción hidrofóbica. El segundo conjunto de resultados (de carácter termodinámico) son obtenidos a partir del mismo modelo de simulación y corresponden a la medición de la energía libre necesaria para incorporar una partícula a un agregado ya conformado. Estos resultados muestran que el método es consistente cuantitativamente con los resultados obtenidos experimentalmente para la solubilidad del metano, etano y otros hidrocarburos en agua. El comportamiento de la energía libre necesaria para incorporar otra partícula no polar al agregado cuando el agregado es de mayor tamaño también es consistente con los resultados obtenidos para los modelos basados en resultados experimentales de mediciones de energía libre de solubilidad de hidrocarburos en agua.

El método presenta la ventaja de poder trabajar con agregados estables de todos los tamaños y que no presentan desviaciones en el comportamiento con respecto al aumento de la concentración como ocurre con otros métodos [5]. La estabilidad del tamaño de los agregados está dada por la elección de sistemas que cumplen con la relación de áreas necesaria para mantener a dichos agregados conformados. Los resultados de la descripción de la dependencia de la energía de asociación necesaria para agregar una partícula a un “cluster” en función de la presión muestran

resultados consistentes con la pérdida del efecto cooperativo de la agregación como consecuencia de la disminución drástica del efecto hidrofóbico. También manifiesta una buena concordancia con modelos teóricos de amplio consenso, como son los propuestos por Widom [6] o Baldwin [2] para la termodinámica de transferencia de una molécula no polar entre dos fases distintas en equilibrio.

En el segundo de los sistemas estudiados se observó el comportamiento de las moléculas de agua en las cercanías de una pared hidrofóbica e hidrofílica por varios mecanismos.

Del análisis a través de un parámetro como es la densidad no se puede obtener información sobre la influencia de las paredes sobre el agua vecina, por el contrario, el análisis de la distribución de puentes de hidrógeno agua-agua a diferentes distancias de la pared indica que las paredes hidrofóbicas perturban la distribución de puentes de hidrógeno que van desde 1 hasta 8 nm de distancia de la pared. La presencia de una pared hidrofóbica genera una mayor estructura en la red de puentes de hidrogeno en comparación a la distribución en el agua “bulk”.

Esta mayor estructura generada por la pared hidrofóbica es superior incluso a la generada por la presencia de una estructura ordenada como es el hielo I_h (pared hidrofílica). La interacción hidrofóbica pura alcanzaría al menos unas 18 a 24 capas de hidratación de agua, dependiendo de la temperatura del sistema. El orden máximo de la influencia generada por esta pared todavía no ha sido alcanzado con este sistema, requiere de un sistema de simulación de similares características pero de mayor longitud en la dirección de la coordenada de análisis.

Nuestros resultados concuerdan parcialmente con la propuesta hecha por Israelachvili [7] en que el alcance de la interacción hidrofóbica pura es mayor de lo se propone en modelos de más larga data, pero la diferencia que observamos con su propuesta es que la perturbación estructural sobre la distribución de puentes de hidrógeno es mayor que los 1,5 nm que propone, observándose en nuestros resultados al menos por ahora perturbaciones del orden de 6 a 8 nm de tipo estructural.

En resumen podemos decir que el conjunto de análisis hechos sobre distintos sistemas donde su comportamiento esta principalmente vinculado a la interacción hidrofóbica nos permite modelizar el comportamiento de esta interacción con la temperatura, con un notable acuerdo cuantitativo y lo que resulta de mas estimulo aun, dado el escaso conocimiento que existe, es la posibilidad de modelizar el comportamiento con la presión.

Perspectivas Futuras:

Los resultados obtenidos hasta ahora plantean varias posibilidades de continuación del trabajo, algunas de las cuales ya hemos comenzado a analizar y que mencionamos a continuación.

Determinar el orden del alcance de la interacción hidrofóbica pura presenta una de las perspectivas más interesantes y que continuamos trabajando en la actualidad. En este caso implica sistemas de simulación de dimensiones mayores (o mucho mayores) que los mencionados en el presente trabajo de tesis y por lo tanto trae consigo este cambio de sistema un costo computacional considerable. En el aspecto del análisis del sistema hemos comenzado a tratar de incorporar otras herramientas para determinar el alcance de la influencia de la pared, además del análisis estructural que realizamos, al menos como mecanismo complementario de control.

El análisis termodinámico de la conformación de agregados plantea lo que parece una duda lógica como es una posible existencia de una ecuación de estado que describa correctamente el comportamiento de este sistema, con parámetros como la temperatura y presión. Con los datos de simulación que poseemos hasta el momento hemos hecho algunos intentos de utilizar esta información para obtener una ecuación de estado que describa el comportamiento de nuestro sistema de simulación utilizando la técnica de Algoritmo Genético, con resultados preliminares interesantes.

Por último podemos mencionar un estudio que se halla en lo que podríamos denominar un estadio inicial, y es el análisis con la temperatura y presión de sistemas ternarios donde al agua y el soluto no polar se le agrega la presencia de diferentes concentraciones de urea la cual presenta un mecanismo competitivo con el agua, que produce una reducción de la interacción hidrofóbica.

A. Referencias:

- [1] R. Crovetto, M. Japas, R. Fernandez Prini. *J. Chem. Phys.* **76**, 1077 (1982).
- [2] R. L. Baldwin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **83**, 8069 (1986).
- [3] J. R. Grigera. *Revista Iberoamericacana de Física.* **6**, 27-33 (2010)
- [4] P. L. Privalov. *Adv. Protein Chem.* **33**, 167-241 (1979).
- [5] T. M. Raschke, J. Tsai, M. Levitt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 5965–5969 (2001).
- [6] B. Widom, P. Bhimalapuram, K. Kogan. *PCCP.* **5**, 3085-3093 (2003).
- [7] M. U. Hammer, T. H. Anderson, A. Chaimovich, M. S. Shell, J. Israelachvili. *Faraday Discuss.* **146**, 299 (2010)

En el presente anexo hemos incorporado todos los programas de análisis utilizados, los cuales han sido desarrollados íntegramente por nosotros y han sido mencionados en los capítulos previos. Todos ellos se han escrito en lenguaje de programación Fortran y haremos una breve descripción de la función de cada programa a medida que los vayamos incorporando en el anexo.

Programa 1: Formación de agregados

Este programa lee para cada paso de simulación las coordenadas de las partículas de soluto y determina a partir de un criterio de conectividad instantánea de carácter geométrico que partículas conforman un agregado.

PROGRAM CLUSTER

```

character(len=70)::archivo, basura, archivo1
integer,parameter::N=60 !Numero de partículas de LJ para analizar
real,dimension(N)::RX,RY,RZ
real,parameter::RCL=0.64 !Aca va el criterio de corte para la conectividad
integer::IT, NIT, I ,J ,LIT , H, P1, P2, SUMI, M1, I1, J1, SUMK, SUMM, J2
integer,dimension(N)::L
real::LX, LY, LZ, S, SUMJ
integer,parameter::M=4000
integer,dimension(4000,60)::P
integer,dimension(M,N)::T
integer,dimension(N)::K

```

!Bloque principal del programa

```

WRITE (*,*) "Escriba el nombre del archivo para analizar"
READ (*,*) archivo
write (*,*) "¿Que nombre desea ponerle al archivo de salida?"
read (*,*) archivo1
OPEN (unit=13, file=archivo)
open (unit=77, file=archivo1)

```

!*****

```

READ (13,*) basura !Aca lee las dos primeras filas que son basura
READ (13,*) basura
DO J=1, 4000

```

```

!*****
      DO I=1, N
          READ (13,20)RX(I),RY(I),RZ(I)
20          FORMAT (23X,F8.3,F8.3,F8.3)
          WRITE(21,20) RX(I),RY(I),RZ(I)
      END DO
! *****

      READ (13,10) LX,LY,LZ
10     FORMAT (3X,F7.5,3X,F7.5,3X,F7.5)
      WRITE (21,10) LX,LY,LZ  ! Acá lee las dimensiones de la caja
      READ (13,*) basura    ! Estas dos filas son para que lea basura, son del
      READ (13,*) basura    ! frame y del numero de partículas
!*****

      DO IT=1, 1
      CALL MYGANG ( RCL, IT, NIT, LX, LY, LZ, L, RX, RY, RZ)
      DO I=1, 60
          WRITE (23,*) L(I)      !fort.23 Arranca buscando quien esta relacionado
          T(J,I)=L(I)           !con la partícula 1, ejemplo la 49 entonces salta
          WRITE (24,*) T(J,I)   !a la posición 49 y ve quien esta conectada con
          P(J,I)=0              !la 49 y así hasta recorrer todo el cluster
      END DO                   !fort.24 escribe lo mismo que 23 pero como vector
! *****

      END DO ! acá termina el do de j, recorre cada tiempo de integración de la corrida
      END DO
!*****

! Acá empieza el armado de que partículas pertenecen al cluster y contar cuantas hay en cada
! cluster
      DO J=1, 4000
!*****

DO I=1, 60
! *****

      IF (P(J,I).EQ.0)THEN
          K1=I
          K2=K1                !fort.34 pone los elementos que pertenecen

```

```

P(J,K1)=1      !a cada cluster en el orden que aparecen en
WRITE(34,*) K1 !en la relación por ej. 1 49 19 ...donde
WRITE(35,*) 1  !separa cada cluster con la palabra "cluster"
P1=1          !y cuando termina con todas las partículas
              !pone "salto al frame siguiente"

```

```

30  H=T(J,K1) !Los valores de H son los elementos con los cuales están relacionados,
      !por Ej.el primer valor de H que aparece es el 49 por estar conectado
      !con 1

```

! *****

```

IF (H.NE.K2) THEN !fort.35 pone por cada partícula del cluster
  P(J,H)=1       !un 1, cuando termina el cluster pone un cero
  WRITE(34,*) H  !y para saltar al frame siguiente un -1
  WRITE(35,*) P(J,H)
  P1=1
  K1=H
  GOTO 30
END IF

```

! *****

```

WRITE(34,*)"CLUSTER"
P1=0
WRITE(35,*) 0
END IF

```

```

END DO          ! Aca termina el Do del I

```

! *****

```

WRITE (34,*)"SALTO AL FRAME SIGUIENTE", J !Acá ya cerro el Do de I así que lo
que hace

```

```

WRITE (35,*) -1      !es escribir al final de cada frame lo que
                    !dice en cada una de las salidas

```

!*****

```

END DO          !Acá termina el Do de J
CLOSE(13)      !cierro el archivo que abrí al principio
CLOSE(35)     ! Sino cierro el 35 no puedo abrirlo para analizarlo

```

!*****

!*****

```

OPEN (unit=12, file="fort.35") ! A partir de acá lo que hago es sumar y ver cuantos
DO I=1, 4000                ! elementos hay en cada cluster y en cada frame.
  SUM=0                    ! Una vez que se cuantos hay en cada cluster por eso
  J=0                      ! la suma que hago y escribo en el fort.41, necesito
  SUMJ=0                   ! elevar cada termino al cuadrado por el criterio de
  DO M1=1, 120             ! Stirling, eso lo escribo en el fort.42 y finalmente
    READ(12,*) P2         !lo escribo dividido el numero de partículas en el
    IF (P2>0) THEN       ! fot.77 luego me resta solo hacer el promedio.
      SUM=SUM+P2        !en el fort.43 escribo la suma para cada
      J=SUM*SUM        !frame que es la variable S
    ELSE IF(P2==0) THEN
      SUMJ=SUMJ+J
      WRITE(41,*) SUM
      WRITE(42,*) J
      WRITE(66,*) SUM
      SUM=0
    ENDIF
    IF (P2==-1)THEN
      WRITE(42,*) -1
!      WRITE(41,*) "SALTO AL FRAME SIGUIENTE", I
      WRITE(43,*) SUMJ
      S=SUMJ/N
      WRITE(77,*) S
    GOTO 40
  END IF
END DO
40 END DO
CLOSE(12)
close(77)

```

!*****

END PROGRAM CLUSTER ! Acá cierro el programa

!*****

```

!*****
! Acá va la subrutina que determina que elementos están ligados por el criterio de Stirling
!*****
SUBROUTINE MYGANG ( RCL, IT, NIT, LX, LY, LZ, L, RX, RY, RZ)

! *****
! ** ROUTINE TO IDENTIFY ATOM CLUSTERS IN A CONFIGURATION.
! ** THIS ROUTINE SORTS N ATOMS INTO CLUSTERS DEFINED BY A
! ** CRITICAL CLUSTER RADIUS, AND COUNTS THE NUMBER OF ATOMS ! **
IN
! ** THE CLUSTER CONTAINING THE ATOM 'IT'. THE ATOMS ARE IN A
! ** BOX OF UNIT LENGTH CENTRED AT THE ORIGIN **
! ** REFERENCE: **
! ** STODDARD J COMP PHYS, 27, 291, 1977. **
! ** PRINCIPAL VARIABLES: **
! ** INTEGER N NUMBER OF ATOMS **
! ** INTEGER IT AN ATOM IN A PARTICULAR CLUSTER **
! ** INTEGER L(N) A LINKED-LIST **
! ** INTEGER NIT NUMBER OF ATOMS IN THAT CLUSTER **
! ** REAL RX(N),RY(N),RZ(N) POSITIONS **
! ** REAL RCL CRITICAL CLUSTER DISTANCE **
! *****

integer,parameter::N=60 ! Numero de partículas de LJ
real,dimension(N)::RX,RY,RZ
real::RCL
integer::IT, NIT
real::LX, LY, LZ, RCLSQ, RXJK, RYJK, RZJK, RJKSQ, RXJ, RYJ, RZJ
integer::I, J, K, LK, LIT, L(N)

RCLSQ = RCL * RCL
! ** SET UP THE SORTING ARRAY **
DO 10 I = 1, N
L(I) = I
10 CONTINUE

```

```
! ** SORT THE CLUSTERS **
DO 50 I = 1, N - 1
  IF ( I.EQ. L(I) ) THEN
    J = I
    RXJ = RX(J)
    RYJ = RY(J)
    RZJ = RZ(J)
    DO 20 K = I + 1, N
      LK = L(K)
      IF ( LK.EQ. K ) THEN
        RXJK = RXJ - RX(K)
        RYJK = RYJ - RY(K)
        RZJK = RZJ - RZ(K)
        RXJK = RXJK - ANINT ( RXJK/LX ) * LX
        RYJK = RYJK - ANINT ( RYJK/LY ) * LY
        RZJK = RZJK - ANINT ( RZJK/LZ ) * LZ
        RJKSQ = RXJK * RXJK + RYJK * RYJK + RZJK * RZJK

        IF ( RJKSQ .LE. RCLSQ ) THEN
          L(K) = L(J)
          L(J) = LK
        ENDIF
      ENDIF
    ENDIF
  20 CONTINUE
  J = L(J)
  RXJ = RX(J)
  RYJ = RY(J)
  RZJ = RZ(J)
  30 IF ( J.NE. I ) THEN
    DO 40 K = I + 1, N
      LK = L(K)
      IF ( LK.EQ. K ) THEN
        RXJK = RXJ - RX(K)
        RYJK = RYJ - RY(K)
```

```
RZJK = RZJ - RZ(K)
RXJK = RXJK - ANINT ( RXJK/LX ) * LX
RYJK = RYJK - ANINT ( RYJK/LY ) * LY
RZJK = RZJK - ANINT ( RZJK/LZ ) * LZ
RJKSQ = RXJK * RXJK + RYJK * RYJK + RZJK * RZJK
IF ( RJKSQ .LE. RCLSQ ) THEN
    L(K) = L(J)
    L(J) = LK
ENDIF
ENDIF
40  CONTINUE
    J = L(J)
    RXJ = RX(J)
    RYJ = RY(J)
    RZJ = RZ(J)
    GO TO 30
ENDIF
ENDIF
50  CONTINUE
!  ** COUNT THE NUMBER IN A CLUSTER CONTAINING ATOM IT **
    NIT = 1
    LIT = L(IT)
60  IF ( LIT .NE. IT ) THEN
    NIT = NIT + 1
    LIT = L(LIT)
    GO TO 60
ENDIF
RETURN
END SUBROUTINE MYGANG
```

Programa 2: Integración Numérica – Método de Simpson

Este programa calcula la variación de energía libre usando el método de Simpson para realizar la integración numérica.

```

program energía libre
character (len = 70)::archivo, basura
integer,parameter::N=2000000 !N número total de frames
integer,parameter::F=1999998 !Los N-2 términos del medio
real,parameter::dl=0.0000005 !Paso de la perturbación dividido 2
integer::i
real,dimension(N)::t ,dgdI ,dg
real::sum

!Bloque principal del programa, donde depuro los archivos que ingreso

write (*,*) "Escriba el nombre del archivo para analizar"
read (*,*) archivo
!*****

open (unit=1, file=archivo)
!*****

do i=1, 12 !Lee las primeras doce filas que son basura
read (1,*) basura
end do
!*****

do i=1, 1 !Aca analiza por Simpson el primer paso
read (1,*) t(i) ,dgdI(i) ! t(i) es el paso de tiempo
dg(i)=dl*dgdI(i)* 1/(3*4.1868) ! es el valor de energía medido en kCal
write (10,*) dg(i)
end do
!*****

sum=0 !Aca voy a sumar los del medio
!*****

do i=1, F
read (1,*) t(i) ,dgdI(i)

```

```

!*****
!Como le descuento el primero, en esta suma hasta F cuando tengo los N-2
;términos del medio el i=1 corresponde a un término par, e i=2 corresponde
!a uno impar, es decir es justo al revés
!*****
if (mod(i,2)/=0) then !Estos son los pares reales
    dg(i)=2*d1*dgdl(i)/(3*4.1868)
    write (10,*) dg(i)
end if
!*****
if (mod(i,2)==0) then !Estos los impares reales
    dg(i)=4*d1*dgdl(i)/(3*4.1868)
    write (10,*) dg(i)
end if
!*****
end do
!*****
!Aca analizo el ultimo termino que tiene igual forma que el primero
do i=1, 1
    read(1,*) t(i), dgdl(i)
    dg(i)=d1*dgdl(i)/3
    write (10,*) dg(i)
end do
!*****
close(1)
close(10)
!*****
!Acá lo único que hago es leer el archivo y sumar
open (unit=2, file="fort.10")
!*****
sum=0
do i=1, N
    read(2,*) dg(i)
    sum=dg(i)+sum

```

```

! write (15,*) sum, dg(i), 'kcal'
end do
write (17,*) sum
!*****
! close(15)
close(17)
!*****
end program energía libre

```

Programa 3: Cálculo de Densidad

El siguiente programa calcula la densidad del agua en un sistema, realizando cortes en forma de paralelepípedos de la caja de simulación a lo largo de un eje preferencial.

```

program perfil_dm
implicit none

integer::frame,nframe,atom,natom,mol,bin,kk,nbin
character (len=80)::archivo,especie,tipo,basura
real::x,y
real:: Dz,Li
real,dimension (:),allocatable:: z
!real,dimension (:),allocatable::perf
real,dimension(5000)::perf,perf2
real,dimension(3)::L
real,parameter::NA=6.02E23 !moleculas/mol
real,parameter::PMH2O=18.0154 !gramos/mol
real,dimension(5000)::prom,prom2,desv
integer::bini
real,dimension(5000)::perftemp,perf2temp,promn
real::cte,zmin,zmax,cajaz,cajaz1,auxiliar

!write (*,*) "nombre de archivo a analizar"
!read (*,*) archivo

```

```

!write (*,*) "número de frames"
!read (*,*) nframe
archivo='entrada.gro'
open (unit=1, file= archivo, status='old', action='read')
!write (*,*) "valor de Dz"
!read (*,*) Dz
nframe=400
Dz=0.5
nbin=68 !este es el numero de fetas
!Li=14.40
!nbin=int(Li/Dz)
!allocate(perf(0:nbin))
perf=0.0
bin=0
L=0.0
open (unit=1, file= archivo, status='old', action='read')
read (1,*) basura
read (1,*) natom
allocate(z(0:natom))
do bini=0,5000,1
perf2(bini)=0.0
end do

        do frame = 1,nframe
                z=0.0
                perf2temp=0.0
                perf2temp=0.0
                if (frame > 1) then
                        read (1,*) basura
                        read (1,*) natom
                end if
                zmin=10.0
                zmax=0.0
                do atom =1,natom
                        read (1,"(37X,F7.3)") z(atom)

```



```

end do
if (zmin > z(atom)) then
    zmin = z(atom)
end if
if (zmax < z(atom)) then
    zmax = z(atom)
end if
read (1, "(2X,F8.5,2X,F8.5,2X,F8.5)") L(1),L(2),L(3)
cajaz = zmax - zmin
if (frame == 1) then
    cajaz1 = cajaz
end if
print *, 'zmin =', zmin, ' zmax =', zmax, ' cajaz =', cajaz
do atom=1, natom, 3
    auxiliar=(z(atom))*cajaz1/cajaz
    bin=int((auxiliar-zmin)/Dz)
    bin=int(z(atom)/Dz)
    if (bin>5000) then
        print *, bin, atom, z(atom)
        stop
    end if
    !aquí comenzamos a calcular el promedio
    perftemp(bin)=perftemp(bin)+1
    perf(bin)=perf(bin)+1.0
end do
!aquí comenzamos a calcular el desvio
do bini=0, 5000, 1
    perf2temp(bini)=perftemp(bini)*perftemp(bini)
end do
do bini=0, 5000, 1
    perf2(bini)=perf2temp(bini)+perf2(bini)
end do
end do
close(unit=1)

```

```

open (unit=4, file="denominador.dat")
write (4,*) 'numero de moléculas de agua en cada feta'
do kk =0,nbin
  write (4,*) perf(kk)
end do
close (unit=4)
open (unit=2, file="perfil.dat")
write (2,*)
write (2,*) 'densidad normalizada'
do kk =0,nbin
  write (2,*) kk*Dz+0.5*Dz,perf(kk)/(Dz*L(1)*L(2)*nframe)
end do
write (2,*) 'densidad promedio en cada feta'
cte=(PMH2O/NA)/(Dz*L(1)*L(2)*(1E-21))
!Dz*L1*L2 es el volumen de la feta en nm3. El factor 1E-21 lo pasa a cm3
!al dividirlo por NA transformamos el promedio de moléculas de agua por volumen de feta (en
cm3) en moles de agua por feta (en cm3)
!al multiplicarlo por PMH20 lo transformamos en promedio de gramos de agua por feta !por
volumen de cada feta en cm3 (densidad)
do kk =0,nbin
  prom(kk)=(perf(kk)/nframe) !perf/nframe es el promedio de moléculas de agua por feta
  promn(kk)=prom(kk)*cte !la cte permite que promn sea una densidad esté en g/cm3
  write (2,*) kk*Dz+0.5*Dz,promn(kk)
end do
write (2,*) 'densidad desvio en cada feta'
do kk =0,nbin
  prom2(kk)=(perf2(kk)/(nframe-1))
  !print *,prom2(kk),nframe,L(1),L(2),PMH2O,NA
  desv(kk)=sqrt(prom2(kk)-(prom(kk)**2)*(nframe/(nframe-1)))
  write (2,*) kk*Dz+0.5*Dz,desv(kk)*cte
end do
close(unit=2)
print*,'alea jacta est'
end program perfil_dm

```

Programa 4: Distribución de puentes de hidrogeno

El siguiente programa calcula la distribución de puentes de hidrógeno del agua de un sistema realizando cortes en forma de paralelepípedos de la caja de simulación a lo largo de un eje preferencial y analizando la distribución de puentes de hidrógeno de las moléculas de agua contenidas en cada feta.

```

module general
implicit none
real,dimension(:,:),allocatable:: xx
real,dimension(3)::box
real::Li,Dz,auxiliar
real,dimension(:,:),allocatable::nhbhis
real,dimension(:,:),allocatable::hb
real,dimension(:),allocatable::distancias,angulos
integer::bin,nbin,i,j,frame,nframe,mol,atom,natom,nhbd,nhba,nhb,m,numero
real,parameter::dhb=0.24
integer,parameter::ang=145
integer,dimension(:),allocatable::testeo
character (Len=80):: line,txt,archivo,basura,especie,tipo
end module general

```

!este programa no tiene la corrección por cambio en el tamaño de la caja

```

program hb_fetas
use general
implicit none
integer::atomi,atomj,nfla
integer::contador
real,dimension(0:5)::puente
real,dimension(:),allocatable::fetea
real::totalhb,promhbi, promhbj,zmin,zmax,cajaz,cajaz1
real,dimension(:,:),allocatable::nhbhis2,nhbhistemp,nhbhis2temp,sd
real::dsalida,asalida,dsalidaprom,asalidaprom

```

```
real,dimension(:),allocatable::cuentaeventos
!--- Lectura de las coordenadas
! Inicialización de variables
!--- Lee las coordenadas de un archivo *.gro
!--- Inicializa histograma en fetas
!write (*,*) 'nombre de archivo a analizar'
!read (*,*) archivo
archivo='entrada.gro'
open (unit=1, file= archivo, status='old', action='read')
!write (*,*) 'delta z'
!read (*,*) Dz
!Dz=14.4
!Dz=1.86206
Dz=0.3
!write (*,*) 'numero de frames'
!read (*,*) nframe
nframe=50
nbin=0
!Li=14.487
!Li = 1.86206
!Li=1.969
!nbin=int(Li/Dz)
!-----asumimos que se fetea con 0.1
nbin=110 ! este es el numero de fetas
print *,'numero total de fetas=', nbin
allocate(nhbhis(0:nbin,0:10))
allocate(hb(0:nbin,0:10))
allocate(fetea(0:nbin))
allocate(nhbhis2(0:nbin,0:10))
allocate(nhbhistemp(0:nbin,0:10))
allocate(nhbhis2temp(0:nbin,0:10))
allocate(sd(0:nbin,0:10))
allocate(distancias(0:nbin))
allocate(angulos(0:nbin))
```

```
allocate(cuentaeventos(0:nbin))
i=0
j=0
do j=0,nbin
  do i=0,10
    nhbhis(j,i)=0.0
  end do
end do
do j=0,nbin
  do i=0,10
    nhbhis2(j,i)=0.0
  end do
end do
do j=0,nbin
  distancias(j)=0.0
  angulos(j)=0.0
  cuentaeventos(j)=0
end do
i=0
do i=1,3
  box=0.0
end do
bin=0

read (1,*) basura
read (1,*) natom
allocate(xx(1:3,1:natom))
allocate(testeo(1:natom))
frame=0
do frame = 1,nframe
  nhbhistemp=0.0
  nhbhis2temp=0.0
  print *,'vamos por el frame numero= ',frame
  i=0
```

```
j=0
do i=1,3
  do j=1,natom
    xx(i,j)=0.0
  end do
end do
i=0
do i=1,natom
  testeo(i)=0
end do
if (frame > 1) then
  read (1,*) basura
  read (1,*) natom
end if
atom=0
auxiliar=0.0
contador=0
zmin=10.0
zmax=0.0
!*--- Comienza a leer todas las coordenadas de todos los atomos
do atom = 1, natom
  read (1,"(1X,I4,A3,4X,A3,I5,1X,F7.3,1X,F7.3,1X,F7.3)")
mol,especie,tipo,número,xx(1,atom),xx(2,atom),xx(3,atom)
  if (zmin > xx(3,atom)) then
    zmin = xx(3,atom)
  end if
  if (zmax < xx(3,atom)) then
    zmax = xx(3,atom)
  end if
end do
read (1, "(2X,F8.5,2X,F8.5,2X,F8.5)") box(1),box(2),box(3)
cajaz = zmax - zmin
if (frame == 1) then
  cajaz1 = cajaz
```

```
end if
print *,'zmin =',zmin,' zmax =',zmax,' cajaz =',cajaz
atomi=0
atomj=0
!atomi=10

do atomi=1,natom,3          !Abre el loop sobre las moleculas de agua
  dsalidaprom=0
  asalidaprom=0
  nhb=0
  nhbd=0
  nhba=0
  do atomj=1,natom,3        !abre el loop de j
    !print *,atomi,atomj
    if(atomi.eq.atomj) then
      goto 20
    end if
  end do
end do

!*      Caso dador
m=0
do m=1,2,1                  !abre el loop de m
  !print *,atomj,atomi,m,atomi+m

  call dtproi(atomj,atomi,atomi + m,nfla,dsalida,asalida)
  if(nfla.eq.1) then
    nhbd=nhbd+1
    dsalidaprom=dsalidaprom+dsalida
    asalidaprom=asalidaprom+asalida
    !print*,dsalidaprom,dsalida
    !print*,asalidaprom,asalida
    !print *, "nfla =",nfla
  end if
end do

!*      Caso aceptor
call dtproi(atomi,atomj,atomj + m,nfla,dsalida,asalida)
```

```

if(nfla.eq.1) then
  nhba=nhba+1
  dsalidaprom=dsalidaprom+dsalida
  asalidaprom=asalidaprom+asalida
  !print*,dsalidaprom,dsalida
                                !permite que no se cuenten dos veces ph
  testeo(atomi)=testeo(atomi)+1
  testeo(atomj)=testeo(atomj)+1
end if
end do                                !cierra el loop de m
20 end do                                !cierra el loop de j
nhb=nhbd+nhba
if (nhb .ne. 0) then
  dsalidaprom=dsalidaprom/nhb
  asalidaprom=asalidaprom/nhb
  !print*,dsalidaprom
  !print*,asalidaprom
end if
if (nhb>10) then
  print *, 'nhb>10'
  stop
end if
!auxiliar=auxiliar+nhb
contador=contador+1
!print *, nhb, nhbd, nhba                                !aqui preguntara en que feta esta
!prom=prom + nhb
!if (testeo(atomi) < 1) then
  !auxiliar=(xx(3,atomi))*Li/box(3)
  auxiliar=(xx(3,atomi))*cajaz1/cajaz
  !auxiliar=(xx(3,atomi))
  !bin=int(auxiliar/Dz)
bin=int((auxiliar-zmin)/Dz)
if (bin>nbin) then
  print*, 'bin>nbin',bin,nbin,'auxiliar',auxiliar,'frame',frame, 'atomi',atomi

```



```

        stop
    end if
    !print *, "bin =",bin
    !aqu? comenzamos a calcular los promedios
    nhbhistemp(bin,nhb)=nhbhistemp(bin,nhb)+1.0
    nhbhis(bin,nhb)=nhbhis(bin,nhb)+1.0
    cuentaeventos(bin) = cuentaeventos(bin) + 1
    distancias(bin) = distancias(bin) + dsalidaprom
    !print*,distancias(bin)
    angulos(bin) = angulos(bin) + asalidaprom
    !print*,angulos(bin)
!print *, "nhbhis =",nhbhis(bin,nhb)
    !nhbhis(0,nhb)=nhbhis(0,nhb)+1.0
!end if
end do          !Cierra el loop sobre las moléculas de agua
do j=0,nbin
do i=0,10
    nhbhis2temp(j,i)=nhbhistemp(j,i)*nhbhistemp(j,i)
end do
end do
do j=0,nbin
do i=0,10
    nhbhis2(j,i)=nhbhis2(j,i)+nhbhis2temp(j,i)
end do
end do
end do          !Cierra el loop sobre todos los registros
close(unit=1)
!auxiliar=auxiliar/natom
!print *, natom
!print *, "numero de ptes de hidrogeno =",nhb
!print *, contador
!print *, "promedio de ptes de hidrogeno por molécula =",real(prom*3/natom)
!   Escritura de resultados
open(unit=4,file='hb_numerador.dat')
```

```

j=0
i=0
write(4,*) 'histograma bidimensional en fetas y numero de puentes de hidrogeno sin normalizar'
write(4,*) 'este es el numerador que hay que dividir por el denominador.dat'
write(4,*)
totalhb = 0.0
do j=0,nbin
  fetea(j)=0.0
  !print *, nhb
  write(4, "(F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0)")
  nhbhis(j,0),nhbhis(j,1),nhbhis(j,2),nhbhis(j,3),nhbhis(j,4),nhbhis(j,5)
  fetea(j) = 0*nhbhis(j,0) + 1*nhbhis(j,1) + 2*nhbhis(j,2) + 3*nhbhis(j,3) + 4*nhbhis(j,4) +
  5*nhbhis(j,5)
  !print *, 'fetea', fetea(j)
  totalhb = totalhb + fetea(j)
end do
close (unit = 4)
open(unit=2,file='h-again.dat')
write (2, *)
write(2,*) 'histograma unidimensional en fetas'
j=0
do j=0,nbin
  write (2,*) j*Dz, fetea(j)
end do
i=0
puente=0.0
write (2, *)
write(2,*) 'histograma unidimensional en puentes de hidrogeno'
do i=0,5
  puente(i) = 0.0
  do j=0,nbin
    puente(i) = puente(i) + nhbhis(j,i)
  end do
  write (2,*) i, puente(i)

```

```

end do
write (2,*)
write(2,*) 'numero de puentes de hidrogeno total'
write (2,*)
write(2,*) 'totalhb =', totalhb, 'nframe =', nframe, totalhb/nframe
j=0
promhbj=0.0
do j=0,nbin
    promhbj=promhbj+fetea(j)
    !print *,'fetea',fetea(j)
    !print *,'promhbj',promhbj
    !print *,'j',j,j*Dz
end do
promhbj=promhbj*3/(natom*nframe)
i=0
promhbi=0.0
do i=0,5
    promhbi=promhbi+i*puente(i)
end do
promhbi=promhbi*3/(natom*nframe)
write (2,*)
write(2,*) 'promedio de puentes de hidrogeno por molecula de agua'
write (2,*)
write(2,*) promhbi, promhbj
write (2,*)
write(2,*) 'hystograma del promedio temporal de puentes de hidrogeno'
write (2,*)
nhbhis=nhbhis/nframe
do j=0,nbin
    write(2, "(F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0)")
    nhbhis(j,0),nhbhis(j,1),nhbhis(j,2),nhbhis(j,3),nhbhis(j,4),nhbhis(j,5)
end do
sd=sqrt(((nhbhis2/(nframe-1))-(nframe/(nframe-1))*((nhbhis)**2))
write(2,*) 'hystograma del desvio estandar temporal de puentes de hidrogeno'

```

```

write (2,*)
do j=0,nbin
    write(2, "(F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0,1X,F7.0)")
sd(j,0),sd(j,1),sd(j,2),sd(j,3),sd(j,4),sd(j,5)
end do
write(2,*) 'hystograma de distancias de puentes de hidrogeno'
write (2,*)
do j=0,nbin
    if (cuentaeventos(j) .ne. 0) then
        write(2,*) distancias(j)/cuentaeventos(j)
    else
        write(2,*) 'no data'
    end if
end do
write(2,*) 'hystograma de angulos de puentes de hidrogeno'
write (2,*)
do j=0,nbin
    if (cuentaeventos(j) .ne. 0) then
        write(2,*) angulos(j)/cuentaeventos(j)
    else
        write(2,*) 'no data'
    end if
end do
close(2)
print *
print *, 'Cuanto mas alto volamos somos mas invisibles a los ojos de quienes'
print *, 'no saben volar. Friedrich Nietzsche'
end program hb_fetas

```

!*****

subroutine

dtproi(ioa,iod,ijh,nfla,dsale,asale)

! input

! xx: posiciones x,y,z de los atomos

! ntb: tipo de caja

```

!   box: largo de la caja
!   ang: angulo minimo aceptado de D-H-A
!   dhb: distancia minima H-A
!   ioa: numero de oxigeno acceptor
!   iod: numero del oxigeno del oxhidrilo dador
!   ijh: numero del hidrogeno a estudiar (unido covalentemente al oxigeno dador)
! output
!   nfla: 0= no puente
!         1= si puente
!   anb: angulo D-H-A
!   dtn: distancia H-A
!
!
use general
implicit none
real,dimension(3)::vad,vah,vdh
real::anb,dtn,dha
integer::jod,jh,mete
integer,intent(in)::ioa,iod,ijh
integer,intent(out)::nfla
real,intent(out)::dsale !la distancia que sale
real,intent(out)::asale !el angulo que sale

!open(unit=3,file='revisa.dat')

anb=0.0
dtn=0.0
nfla=0
jod = iod           ! el oxi del pyrano
jh = ijh           ! el hid. a estudiar
!*** calcula vectores, distancias y condiciones periodicas de contorno.***
mete=0
do mete=1,3
  vad(mete)=xx(mete,jod) - xx(mete,ioa)

```

```

vad(mete)=vad(mete)-nint(vad(mete)/box(mete))*box(mete)
vah(mete)=xx(mete,jh) - xx(mete,ioa)
vah(mete)=vah(mete)-nint(vah(mete)/box(mete))*box(mete)
end do
!write (3,*) dtn
dha=0.E0
do mete=1,3
  dha=dha+vah(mete)**2
end do
dtn=sqrt(abs(dha))
!print *,dhb
!if (dtn < dhb) then
! print *, "acata", dtn, dhb
!end if
!write (3,*) dtn,anb
if (dtn .GT. dhb) return
!print *,dtn
!write (3,*) dtn,anb
do mete=1,3
  vdh(mete)=vah(mete)-vad(mete)
end do
call angrad(vah,vdh,anb)
!write (3,*) dtn,anb
if (anb .LT. ang) return
!write (3,*) dtn,anb
dsale=dtn !aqui computamos dsale
asale=anb !aqui computamos asale
nfla=1
return
!close(3)
end subroutine dtproi
!*****
subroutine angrad(a,b,angra)
!  esta subrutina computa el angulo (en grados) entre los dos vectores

```

```

!   a(3) : vector input
!   b(3) : vector input
!   angra : angulo entre a y b en grados (output)
use general
implicit none
real,dimension(3),intent(in)::a,b
real,intent(out)::angra
real:: pye,conv,am,bm,sp,abm,cosphi
integer::mete
pye=4.E0*atan(1.E0)
!print *,pye
conv=1.8E2/pye
!print *,conv
am=0.E0
bm=0.E0
sp=0.E0
do mete=1,3
  am=am+a(mete)**2
  bm=bm+b(mete)**2
  sp=sp+(a(mete)*b(mete)) ! A.B
end do
am=sqrt(am)      ! a
bm=sqrt(bm)      ! b
abm=am*bm        ! a.b
cosphi=sp/abm    ! A.B/a.b
angra=(acos(cosphi))*conv ! devuelve angulos en grados
return
end subroutine angrad

```