



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BIOFÍSICA

**“ESTUDIO FÍSICO-QUÍMICO DEL EFECTO DE
CONFINAMIENTO DE DOS CAPAS DE FOSFOLÍPIDOS CON
ADN, MEDIANTE GRANO GRUESO”**

Trabajo de Titulación:

Tipo: Proyecto de investigación

Presentado para optar al grado académico de:

BIOFÍSICA

AUTORA: MARIA FERNANDA YUMI GUAMAN

DIRECTOR: Biof. DALINDA ILEANA QUINGATUÑA CALI

Riobamba-Ecuador

2020

© 2020, Maria Fernanda Yumi Guaman

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho del Autor.

Yo, Maria Fernanda Yumi Guaman, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y que los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citadas y referenciadas.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba 21 de agosto de 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. F. Y. G.', enclosed within a large, loopy oval flourish.

MARIA FERNANDA YUMI GUAMAN


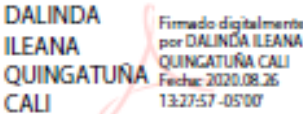
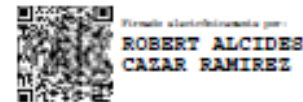
060541819-3

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOFÍSICA

El Tribunal del Trabajo de Titulación certifica que: El trabajo de titulación; tipo Proyecto de Investigación, **ESTUDIO FÍSICO-QUÍMICO DEL EFECTO DE CONFINAMIENTO DE DOS CAPAS DE FOSFOLÍPIDOS CON ADN, MEDIANTE GRANO GRUESO**, realizado por la señorita: **MARIA FERNANDA YUMI GUAMAN**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del trabajo de titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Dr. Richard Willians Pachacama Choca PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 RICHARD WILLIANS PACHACAMA CHOCA	2020-08-21
Biof. Dalinda Ilena Quingatuña Cali DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN	 DALINDA ILEANA QUINGATUÑA CALI	2020-08-21
Dr. Robert Alcides Cazar Ramirez MIEMBRO DEL TRIBUNAL	 Firmado digitalmente por: ROBERT ALCIDES CAZAR RAMIREZ	2020-08-21

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación a mis padres, Luis Alberto y Maria Olimpia que, con su esfuerzo, amor, comprensión y lucha constante me han apoyado durante todo este largo trayecto de mi vida. A mis hermanos Xavier, Gisela y Tatiana porque me han brindado su apoyo y consejos en los momentos más difíciles.

Querida familia, he aquí el fruto de su arduo trabajo.

Maria Fernanda

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a Dios por permitirme cumplir una meta más en mi vida, gracias por todas las bendiciones que se me ha dado, gracias por no abandonarme en los momentos más duros, sino fuera por su gracia y amor, hoy no tendría el valor de seguir adelante.

Agradezco a mis padres por darme la vida, por ser los pilotes que han mantenido siempre en pie a esta familia, por su lucha constante y superación; la verdad, las palabras sobran para poder expresar cuan agradecida me siento con ellos. Hermanos queridos gracias por sus palabras de aliento, hoy les digo no me rendí, sigo aquí.

De manera especial, quiero agradecer a mi tutora de tesis Biof. Dalinda Quingatuña por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo de investigación. Gracias por el conocimiento que me ha impartido, por su tiempo, su paciencia, perseverancia y sobre todo gracias por la forma de impartir su conocimiento.

Gracias a todos mis docentes que durante este tiempo han contribuido con un granito de arena para formar a la persona que ahora soy. Finalmente, agradezco a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por abrirme las puertas y permitir que mis capacidades intelectuales se pongan a flote.

Maria Fernanda

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	X
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE GRÁFICOS	XII
ÍNDICE DE ANEXOS.....	XIII
ABREVIATURAS.....	XIV
RESUMEN.....	XV
ABSTRACT	XVI
INTRODUCCIÓN	1

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL	2
1.1. Antecedentes	2
1.2. Planteamiento del problema	3
1.3. Justificación	3
1.4. Objetivos	4
1.4.1. <i>Objetivo general</i>	4
1.4.2. <i>Objetivos específicos</i>	4
1.5. Marco Teórico	4
1.5.1. <i>Membranas Biológicas</i>	4
1.5.2. <i>ADN</i>	9
1.5.3. <i>Softwares</i>	11
1.5.4. <i>Terapia Génica</i>	13

CAPITULO II

2.	MARCO METODOLÓGICO.....	15
2.1.	Tipo y diseño de investigación.....	15
2.2.	Simulación con grano grueso.....	15
2.3.	Construcción del modelo ideal del sistema en grano grueso.....	15
2.3.1.	<i>Configuración inicial</i>	16
2.3.2.	<i>Condiciones de contorno periódicas</i>	17
2.4.	Modelado molecular.....	17
2.4.1.	<i>Funciones reducidas de distribución configuracional</i>	18
2.4.2.	<i>Método de Monte Carlo</i>	19
2.4.3.	<i>Doble capa eléctrica</i>	21
2.4.4.	<i>Sobrecarga del sistema</i>	24
2.4.5.	<i>Potencial electrocinético</i>	24
2.5.	Parámetros del sistema.....	27
2.6.	Cambio de las variables del sistema.....	27

CAPITULO III

3.	MARCO DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	29
3.1.	Carga.....	29
3.1.1.	<i>Carga – 0.2C/m²</i>	29
3.1.2.	<i>Carga - 0.02C/m²</i>	31
3.1.3.	<i>Carga - 0.002C/m²</i>	32
3.2.	Concentración.....	34
3.2.1.	<i>Concentración 0.015mol/l</i>	34
3.2.2.	<i>Concentración 0.0015 mol/l</i>	35
3.3.	Tipo de sal.....	36
	CONCLUSIONES.....	39

RECOMENDACIONES41

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-2:	Cambio de valores de carga y concentración. Tipo de sal: NaCl.....	28
Tabla 2-2:	Cambio de valores de carga y concentración. Tipo de Sal: CaCl.....	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1.	Composiciones lipídicas de algunas membranas	5
Figura 2-1.	Modelo de mosaico fluido	5
Figura 3-1.	Estructura de un fosfolípido	7
Figura 4-1.	Formación de bicapas de fosfolípidos	8
Figura 5-1.	Estructura del liposoma	8
Figura 6-1.	Estructura del ADN.....	10
Figura 7-1.	LINA para fusión de liposomas, esquema del acoplamiento de liposomas mediante hibridación de cadenas de LINA.	11
Figura 8-1.	Modelo de transferencia génica in vivo- liposoma cationicos	13
Figura 9-1.	Modelo de transferencia génica ex vivo.....	14
Figura 1-2.	Plano interior y plano exterior de Helmholtz.....	23
Figura 2-2.	Representación esquemática de las partículas	24

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-2.	Modelo ideal del sistema CG. a) Vista frontal y b) Vista superior.....	16
Gráfico 2-2.	Celda principal de simulación del sistema CG.....	16
Gráfico 1-3.	Representación molecular, carga: $-0.2C/m^2$. a) Gráfico de Fuerzas vs tiempo: F. electrostática, F. catión, F.ion, F. total. b) Distancia 1Å , c) Distancia 4Å , d) Distancia 7Å ...	30
Gráfico 2-3.	Representación molecular, carga: $-0.02 C/m^2$. a) Gráfico de Fuerzas vs tiempo: F. electrostática, F. iones, F. total. b) Distancia 1Å , c) Distancia 4Å , d) Distancia 7Å e) Distancia 12Å	31
Gráfico 3-3.	Representación molecular, carga: $-0.002 C/m^2$. a) Gráfico de Fuerzas vs tiempo: F. electrostática, F. iones, F. total. b) Distancia 1Å , c) Distancia 4Å , d) Distancia 7Å e) distancia 12Å	33
Gráfico 4-3.	Representación molecular, concentración:" 0.015mol/l . a) Gráfico Fuerzas vs tiempo: F. electrostática, F.catión, F.ion, F.total. b) Distancia 1Å , c) Distancia 4Å , d) Distancia 7Å	34
Gráfico 5-3.	Representación molecular, concentración: 0.015mol/l . a) Gráfico Fuerzas vs tiempo: F.electrostática, F.catión, F.ion, F.total. b)Distancia 1Å , c)Distancia 4Å , d)Distancia 7Å	35
Gráfico 6-3.	CaCl,concentración: 0.15mol/l ,carga $0.2C/m^2$.a)Gráfico Fuerzas vs tiempo: F.electrostática,F.catión,F.ion,F.total.b)Distancia 1Å ,c)Distancia 4Å ,d)Distancia 7Å .e)Distancia 12Å	37

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: CÓDIGO GNUPLOT- REPRESENTACIÓN DE FUERZA vs DISTANCIA	1
ANEXO B: CÓDIGO PYMOL-REPRESENTACIÓN MOLECULAR.....	1

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

σ_0	Densidad de carga superficial
ζ	Potencial electrocinético
\vec{u}_e	Movilidad electroforética
\vec{v}_e	Velocidad electroforética
k_b	Constante de Boltzmann
Å	Ángstrom
N	Newton
C/m^2	Coulomb por metro cuadrado
mol/l	mol por litro

RESUMEN

En el presente trabajo de titulación se estudió las propiedades físico químicas del confinamiento de una bicapa de fosfolípidos con ADN. Para la simulación molecular de este sistema se utilizó grano grueso haciendo uso del paquete computacional Fortran y Monte Carlo. El sistema se formó por un plano paralelo al eje $z = 0$ con dimensiones $120 \times 120 \times 160$ Ångstrom, un cilindro paralelo al eje x de radio $R = 10.5$ Ångstrom y el medio, es decir las capas de fosfolípidos, el ADN y el agua respectivamente. El plano y el cilindro tienen la misma constante dieléctrica de 78.5 y temperatura $T = 298$ K y están sumergidos en un modelo primitivo restringido 1:1 en las concentraciones de 0.15 mol/l, 0.015 mol/l y 0.0015 mol/l con valores de distancia del plano al cilindro de 1, 4, 7, 12 y 14 Ångstrom y carga del plano -0.2 C/m^2 , -0.02 C/m^2 y -0.002 C/m^2 . El número de configuraciones para una buena estadística dependió de la reproducibilidad de los resultados frente a cambios de parámetros intrínsecos de concentración, carga del plano, tipo de ion y valor de distancia del plano al cilindro. Para hacer que el sistema se neutralice se agregan aniones adicionales y se emplea el formalismo de las sumas de Ewald para hacer frente a las interacciones de Coulomb. Cuando la densidad de carga superficial aumentó es decir existe una concentración de sales alta, se formó una doble capa eléctrica produciendo la inversión de cargas o sobrecarga por un proceso de adsorción. En este contexto los iones catiónicos se comportan como iones aniónicos por lo que estos últimos se sintieron atraídos al plano. Se recomienda profundizar el estudio para electrolitos divalentes y comprobar el fenómeno de carga inversa.

Palabras clave: < FOSFOLÍPIDOS >, < CARGA SUPERFICIAL >, < MODELO PRIMITIVO >, < INVERSIÓN DE CARGA >, < DOBLE CAPA ELÉCTRICA >



06-08-2020

0186-DBRAI-UPT-2020

ABSTRACT

The present research studies the physical-chemical properties of the confinement of a phospholipid bilayer with DNA. For the molecular simulation of this system, coarse grain was used, making use of the Fortran and Monte Carlo computational package. The system was formed by a plane X parallel to the Z=0 axis with dimensions 120x120x160 Angstrom, a cylinder parallel to the axis and of radius R=10.5 Angstrom and the medium, this means that the layers of phospholipids, DNA and water respectively. The plane and the cylinder have the same dielectric constant of 78.5 and temperature of T= 298 K and are immersed in a primitive model restricted 1:1 in the concentrations of 0.15 mol/l, 0.015 mol/l and 0.0015 mol/l with distance values from the plane to the cylinder of 1, 4, 7, 12, and 14 Angstrom and plane loading -0.2C/m², -0.02C/m² and -0.002C/m². The number of settings for good statistics depended on the reproducibility of the results against changes in intrinsic parameters of concentration, plane charge, ion type and distance value from the plane to the cylinder. To make the system neutral, additional anions are added and the formalism of Ewald's sums is used to cope with Coulomb interactions. When the surface charge density increased, this means that there is a high concentration of salts, a double electric layer was formed producing the inversion of charges and overcharges by an absorption process. In this context the cationic ions behave as anionic ions so the latter were attracted to the plane. It is recommended to advance the study for divalent electrolytes and to check the phenomenon of reverse charge.

KEYWORDS: <BIOPHYSICS>, <PHOSPHOLIPIDS>, <SURFACE LOAD>, <PRIMITIVE MODEL>, <LOAD INVERSION>, < DOUBLE ELECTRICAL LAYER>.

INTRODUCCIÓN

Los avances tecnológicos por medio de sistemas de simulación molecular han ido mejorando en las últimas décadas porque representan un complemento importante a las bases teóricas. El estudio de una bicapa de fosfolípidos con ADN utilizando grano grueso es el primer paso para poder entender el comportamiento físico-químico de sistemas reales y cuyas aplicaciones están dentro del campo de la medicina.

El presente trabajo de investigación está estructurado en tres capítulos.

En el Capítulo I se describe los antecedentes de trabajos con gran relevancia, además de las bases teóricas y material bibliográfico utilizados para la mejor comprensión del sistema que se va a estudiar.

En el Capítulo II, se puntualiza la metodología utilizada para la resolución del sistema compuesto por el plano, el cilindro y el medio basado en modelos experimentales destacando el modelo primitivo de electrolitos.

En el Capítulo III se analiza los resultados obtenidos una vez realizada la simulación en el paquete computacional FORTRAN y los datos se visualizan en Gnuplot y Pymol.

Finalmente se da respuesta a los objetivos planteados para el efecto físico-químico del confinamiento de una bicapa de fosfolípidos (placa), con el ADN (cilindro) mediante grano grueso, así como las recomendaciones para futuros trabajos de investigación computacional.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Antecedentes

Las membranas biológicas son estructuras con alta complejidad que requieren ser modeladas como una fina capa lipídica, bicapa lipídica, donde los lípidos más abundantes son los fosfolípidos. Los efectos de los componentes individuales que forman estas finas capas lipídicas se analizan por métodos de simulación molecular porque proporcionan una resolución espacial y temporal que no se logra mediante la experimentación.

Odrozola et al. (2006a: pp. 21-24), en su trabajo investigativo denominado “Effect of Confinement on the Interaction between Two Like-Charged Rods”, utilizaron el método de Monte Carlo para estudiar los efectos del confinamiento de dos cadenas de ADN cargadas, confinadas por una bicapa de carga opuesta; es decir, cuanto más grandes son los iones pequeños, menor es el volumen accesible y por lo tanto la entropía del sistema se reduce de forma forzada. Consecuentemente el sistema reacciona empujando más iones contra las superficies de las capas y las cadenas para ganar volumen accesible, por lo tanto, entropía. Por otro lado, este confinamiento reduce las fuerzas de interacción: inherentes, repulsivas y efectivas, a medida que las capas se acercan unas a otras. Se demostró que la atracción entre las cadenas y capas depende de un delicado equilibrio entre la carga y el volumen de todas las partículas del sistema, así como del confinamiento aplicado y del tamaño iónico.

Odrozola et al. (2006b: pp. 35-40), meses más tarde en su trabajo investigativo “Two rods confined by positive plates: effective forces and charge distribution profiles” analizan el efecto de la distribución de la carga de la placa sobre la fuerza efectiva de la cadena; las configuraciones biológicas formadas por bicapas lipídicas cargadas y moléculas de ADN, mostrando que, bajo ciertas condiciones, las bicapas de confinamiento inducen una densa red 2D paralela de moléculas de ADN cargadas similares. Por lo tanto, parece claro que existe un fuerte vínculo entre apilamiento y confinamiento de polielectrolitos.

Báez (2013, pp-1-7) en su tesis doctoral denominada “Solución por dinámica molecular de membranas de fosfolípidos usando GROMACS”, encuentra evidencias sobre las diferencias estructurales y dinámicas de las bicapas; además se analizaron variables termodinámicas del sistema. De esta manera se trata de entender la relación entre la composición de dichas membranas, así como la estructura y propiedades físicas mediante la simulación debido a la alta complejidad de este tipo de sistema.

1.2. Planteamiento del problema

Los lípidos son moléculas pequeñas con naturaleza antipática que se ensamblan formando una bicapa lipídica, ésta es una estructura laminar y asimétrica que constituyen la estructura principal de la membrana debido a que se comporta como un líquido ordenado permitiendo que las moléculas se muevan con relativa libertad (Arrazola, 1994, pp.418-120).

Las bicapas suelen confinarse sobre sí mismas dando lugar a la formación de liposomas cuya estabilidad se ve afectada por factores químicos, físicos o biológicos (Rodríguez, 2012, p.25).

De acuerdo a la carga artificial se tienen 3 tipos de liposomas: zwitteriónicos, catiónicos y aniónicos; la formación de complejos formados por liposomas y ADN se denominan, lipoplejos (Rodríguez, 2012, pp.26-27).

Los lipoplejos catiónicos presentan limitaciones tales como citotoxicidad y baja transferencia tanto in vivo como in vitro provocando que el ADN se libere con facilidad trayendo como consecuencia su degradación (Rodríguez, 2012, pp.27-38).

Por otro lado, en la formación de los lipoplejos aniónicos se presentan ciertas dificultades debido a la repulsión electrostática entre los liposomas aniónicos y el ADN trayendo como consecuencia que la expresión de ADN transfectado disminuya (Rodríguez, 2012, pp.26-33).

En el Ecuador, un estudio teórico experimental del confinamiento de capas de fosfolípidos con ADN supone un coste elevado, además de la necesidad de contar con laboratorios altamente equipados por lo que se opta por el uso de técnicas de simulación por ordenador.

1.3. Justificación

Los lipoplejos aniónicos al ser componentes naturales de la membrana de las células eucariotas son objeto de estudio, presentan alta eficacia de transfección y baja toxicidad por lo que su proceso de formación y estudio surge como una alternativa a los lipoplejos catiónicos (Rodríguez, 2012, p.31).

Odrizola et al. (2006a: p.22) manifiestan que el comportamiento de las moléculas que componen la bicapa lipídica depende de varios factores por lo que los métodos de simulación por ordenador mediante grano permiten entender las propiedades básicas de las moléculas y solapar las escalas temporales de experimentos.

En este contexto, para el análisis físico químico del confinamiento de las dos capas de fosfolípidos con ADN se utilizará la paquetería Fortran, Gnuplot y Pymol por ser herramientas libres en la web.

El presente proyecto de investigación tiene un alto grado de factibilidad porque requiere de un desarrollo teórico y computacional que no implica un gasto económico elevado, además permite el incremento de las capacidades académicas del estudiante con la ayuda del docente tutor permitiendo la culminación del mismo.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Estudiar el confinamiento de una bicapa de fosfolípidos con ADN mediante grano grueso para el análisis de sus propiedades físico químicas.

1.4.2. Objetivos específicos

- Construir un modelo ideal del sistema en grano grueso.
- Utilizar el software Fortran para realizar el modelado molecular del sistema.
- Determinar las variables del sistema a estudiar.
- Cambiar las variables del sistema.
- Analizar el comportamiento final del sistema.

1.5. Marco Teórico

1.5.1. Membranas Biológicas

Las membranas biológicas son estructuras dinámicas que están compuestas por proteínas asociadas con una matriz de bicapas lipídicas. Sus fracciones lipídicas son mezclas complejas que varían según la fuente de la membrana (figura 1-1.) (Voet y Voet, 2004: p.409).

La relación proteínas-lípidos varían de acuerdo a la función que desempeña la membrana, sin embargo, en la mayoría de las membranas biológicas abarca desde 1:4 a 4:1 (Berg et al., 2007: p.327).

Lipido	Eritrocito humano	Mielina humana	Mitocondrias del corazón de vaca	E. coli
Acido fosfático	1,5	0,5	0	0
Fostatidilcolina	19	10	39	0
Fosfatidiletanolamina	18	20	27	65
Fosfatidilglicerol	0	0	0	18
Fosfatidilinsitol	1	1	7	0
Fosfatidilserina	8,5	8,5	0,5	0
Cardiolipina	0	0	22,5	12
Esfingomielina	17,5	8,5	0	0
Glucolípidos	10	26	0	0
Colesterol	25	26	3	0

Figura 1-1. Composiciones lipídicas de algunas membranas

Fuente: Voet, D.; Voet, J. 2004

Esta estructura dinámica participa activamente en varios procesos bioquímicos y fisiológicos de la célula. Para entender la organización estructural de éstas membranas, se toma como paradigma el modelo del mosaico fluido (Figura 2-1.), en el cual las proteínas se encuentran flotando en un medio formado por lípidos.

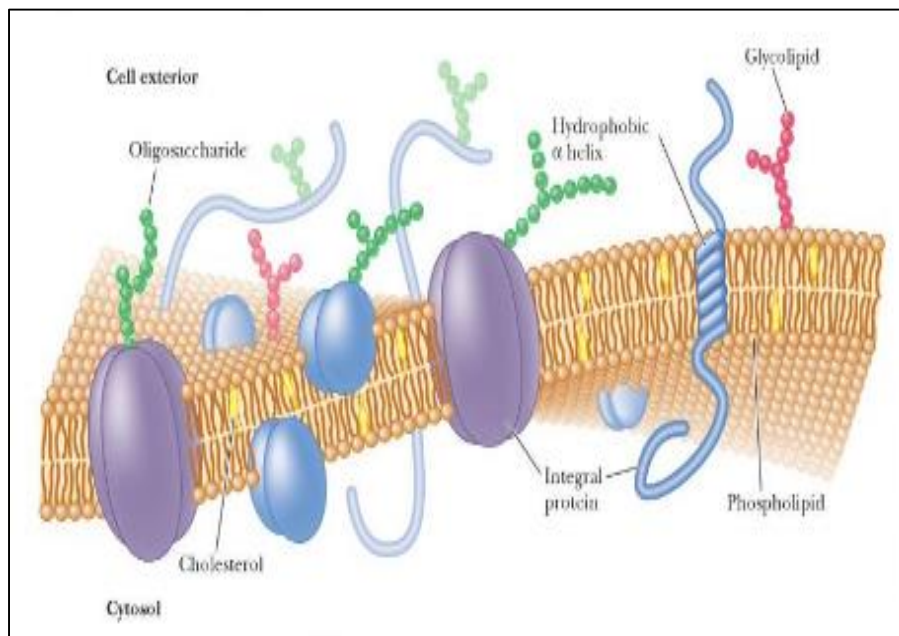


Figura 2-1. Modelo de mosaico fluido

Fuente: Campbell, M.; Farrel, S. 2004

1.5.1.1. Membranas lipídicas

Las membranas lipídicas cumplen funciones diversas y esenciales en nuestras células relacionadas con el transporte, la recolección de energía y la señalización, éstas funciones son controladas por la presencia de agua hidratante, compuestos químicos específicos, curvatura de la membrana local y fluidez (Okur et al., 2019: pp.12168-12172).

Las membranas lipídicas son complejas y se componen de una mezcla diversa de lípidos que proporcionan un entorno semifluido para péptidos y proteínas (Singer et al., 1972 citado en Okur, 2019: p.12168).

Todos los componentes de la membrana están rodeados por moléculas de agua, sin ésta agua hidratante, ningún componente podría autoensamblarse en una membrana bicapa (Okur et al., 2019: pp.12168-12168).

La presencia de fluctuaciones estructurales en la hidratación de las membranas son importantes para comprender la química y física de la membrana o incluso adentrarse en la comprensión de la interfaz líquida (Okur et al, 2019: p.12177).

Dado que estas fluctuaciones ocurren incluso en la fase líquida de las membranas parcialmente cargadas cumplen un papel importante en simples interacciones de iones a membranas, interacciones de membrana a proteína y conversión de energía intermembrana (Okur et al, 2019: p.12177).

.

1.5.1.2. Lípidos

Los lípidos conforman un grupo grande y heterogéneo de sustancia de origen biológico, se disuelven fácilmente en disolventes orgánicos como metanol, acetona, cloroformo y benceno, no se disuelven en el agua, carecen de átomos ionizables: O, N, S y P (Kolman y Röhm, 2003: p.46)

De acuerdo con su variabilidad estructural, cumplen varias funciones dentro de la célula. Una de las más importantes está relacionada con la permeabilidad de las membranas biológicas.

Los lípidos pueden clasificarse en hidrolizables y no hidrolizables. Éstos están formados por: la grasas y triacilglicéridos, que pertenecen a los esteres simples junto con las ceras y los esteres del esteroil (Kolman y Röhm,2003: p.46).

Entre los esteres complejos formados con un grupo fosfato, se encuentran los fosfolípidos (figura 3-1.).

En las células, los lípidos cumplen funciones básicas: ser componentes estructurales como los fosfolípidos, almacén de energía, material aislante entre otras (Kolman y Röhm, 2003: p.46).

1.5.1.3. Fosfolípidos

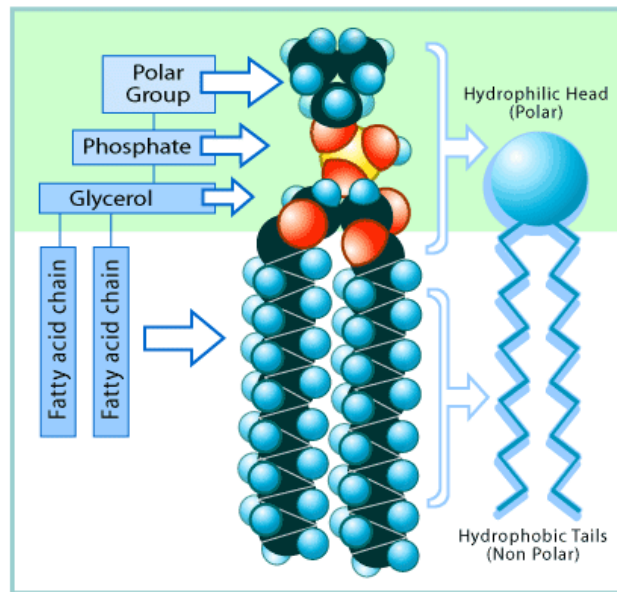


Figura 3-1. Estructura de un fosfolípido

Fuente: Jelsoft Enterprises.2008

Son lípidos iónicos polares formados por 1-2 diacilglicerol y un enlace fosfodiéster que une el esqueleto del glicerol a una base nitrogenada tal como la serina, colina, etanolamina (Delvin, 2004, p.729).

Éste tipo de lípidos tienen dos extremos diferentes: una cabeza hidrofílica unida a colas hidrofóbicas importante para la estructura y función de la membrana plasmática (Audesirk, 2003, p.45).

Los fosfolípidos logran estabilidad gracias a las fuerzas hidrofóbicas, las cadenas hidrocarbonadas y las interacciones iónicas de las cabezas cargadas con agua (Delvin, 2004, p.729).

Los fosfolípidos pueden organizarse formando bicapas o membranas (Figura 4-1.). Cuando adquieren este tipo de organizaciones facilita el estudio de sus propiedades físicas y químicas.

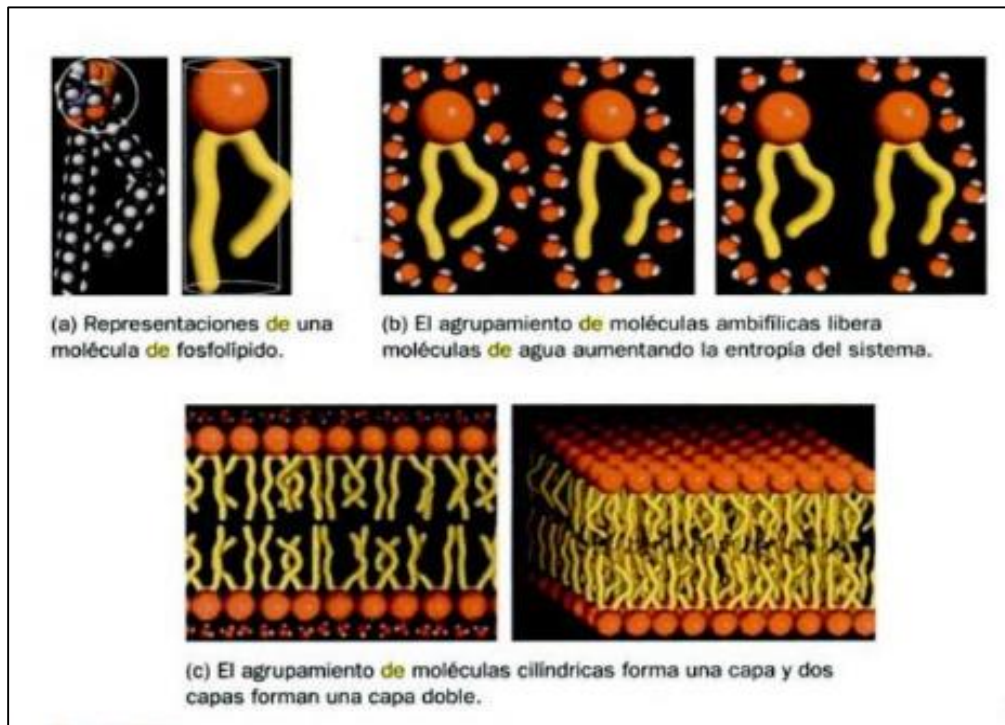


Figura 4-1. Formación de bicapas de fosfolípidos

Fuente: American Chemical Society.2007

Cuando se forma la doble capa de fosfolípidos, dan lugar a la formación de liposomas cuya aplicación está relacionada con la administración de fármacos.

1.5.1.4. Liposomas

Son fosfolípidos que constan de partes hidrosolubles y liposolubles (Figura 5-1.).

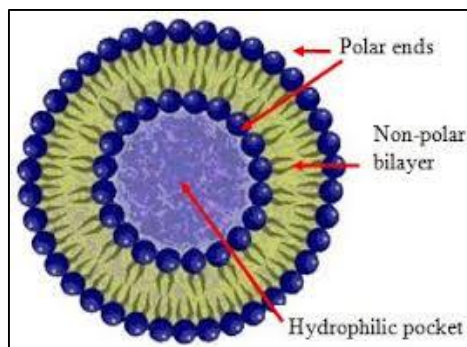


Figura 5-1. Estructura del liposoma

Fuente: HORIBA. 2015

De acuerdo a su carga artificial se dividen en:

- **Liposomas catiónicos:** formados por uno o varios tipos de lípidos catiónicos, así como: propano de dioctadeciltrimetilamonio (DOTAP) y bromuro de dioctadecildimetilamonio (DOBAD) (Rodríguez, 2012, pp.27-28).

➤ **Liposomas aniónicos:** son más eficientes en la endocitosis porque son reconocidos por la fuente eliminadora de la célula lo cual conlleva a su absorción. Algunos ejemplos de estos liposomas son: dioleilfosfatidilglicerol (DOPG), palmitoilfosfatidilglicerol (POPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG) y el ácido dipalmitoilfosfatídico (DPPA) (Rodríguez, 2012, pp.27-28).

Los liposomas debido a su bajo efecto inmunológico en el organismo, presenta cierto interés científico porque pueden ser utilizados como medios de transfección y unirse con el ADN, unión que toma el nombre de lipoplejos.

1.5.1.5. Lipoplejos

Son complejos formados por un ácido nucleico y un lípido catiónico; pueden ser de dos tipos:

➤ Lipoplejos Catiónicos

Representan vehículos de transfección no víricos, el mecanismo de interacción del ADN condiciona sus aplicaciones clínicas y biológicas (Rodríguez, 2012, pp.29-30).

La formación de complejos de liposomas catiónicos y ADN, se debe esencialmente a la atracción electrostática entre las cargas opuestas de ambas componentes cuya morfología óptima depende de la elasticidad, carga superficial de la bicapa del liposoma, concentración y composición lipídica, el pH, la temperatura y la fuerza iónica del medio (Rodríguez, 2012, p.30).

➤ Lipoplejos Aniónicos

Son componentes naturales de la membrana de las células eucariotas; la formación de complejos con el ADN surge como una alternativa a la formación de los lipoplejos catiónicos, principalmente por su baja toxicidad y alta eficacia de transfección. Sin embargo, su uso es aún muy escaso (Rodríguez, 2012, p.31).

Las aplicaciones limitadas de estos lipoplejos aniónicos es porque se requiere de agentes intermediarios para que puedan atraerse y formar complejos. Uno de los agentes intermediarios son los cationes multivalentes como el Ca^{2+} debido a su baja toxicidad (Rodríguez, 2012, pp.31-32).

La formación tanto de lipoplejos aniónicos como catiónicos y su uso en modalidades clínicas o terapéuticas depende esencialmente de las propiedades de dichos complejos y su comportamiento con el ADN.

1.5.2. ADN

El ácido desoxirribonucleico es un polinucleótido de doble cadena que contiene el material genético de todos los seres vivos. La doble cadena consiste en dos esqueletos helicoidales de

azúcar-fosfato entrelazados; las dos cadenas son antiparalelas y se relacionan mediante un eje de simetría doble conocida como diada perpendicular al eje de la doble hélice (Krude, 2008, p.7)

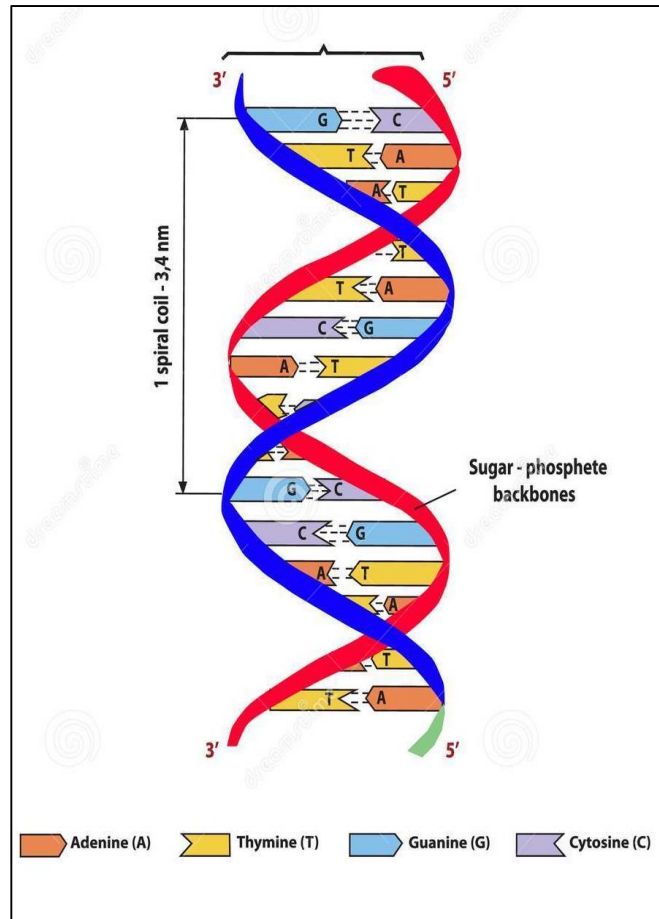


Figura 6-1. Estructura del ADN
Fuente: Zhurakovskiy. 2000

La cadena de ADN presenta más de 1000 pares de bases cuya forma le permite minimizar las repulsiones estéricas y electrostáticas; es una doble hélice compuesta de dos cadenas antiparalelas que se mantienen juntas mediante enlaces de hidrógeno en las pares de bases AT y GC (Ohyama, 2005, p.3).

Tiene un diámetro de 21 Å y las bases una distancia de 3.4 Å (Ohyama, 2005, p.4).

El ADN tiene la capacidad de formar complejos con los lípidos, éstos se denominan complejos LINA. Este tipo de fusión puede darse de dos formas, una controlada y otra directa (Löffler et al. 2019: p.1).

La fusión mediada por ADN ha sido utilizada como modelo para la administración de proteínas en donde las cadenas lipofóbicas actúan como restos de anclaje de membranas separadas (Löffler et al. 2019: pp.2-3).

El desarrollo de nuevos complejos conjugados LINA son capaces de inducir eficazmente la fusión liposomal de las valvas de la membrana interna, por lo que representan una herramienta útil para la formación de membranas biológicas (Figura 7-1.) (Löffler et al. 2019: p.5).

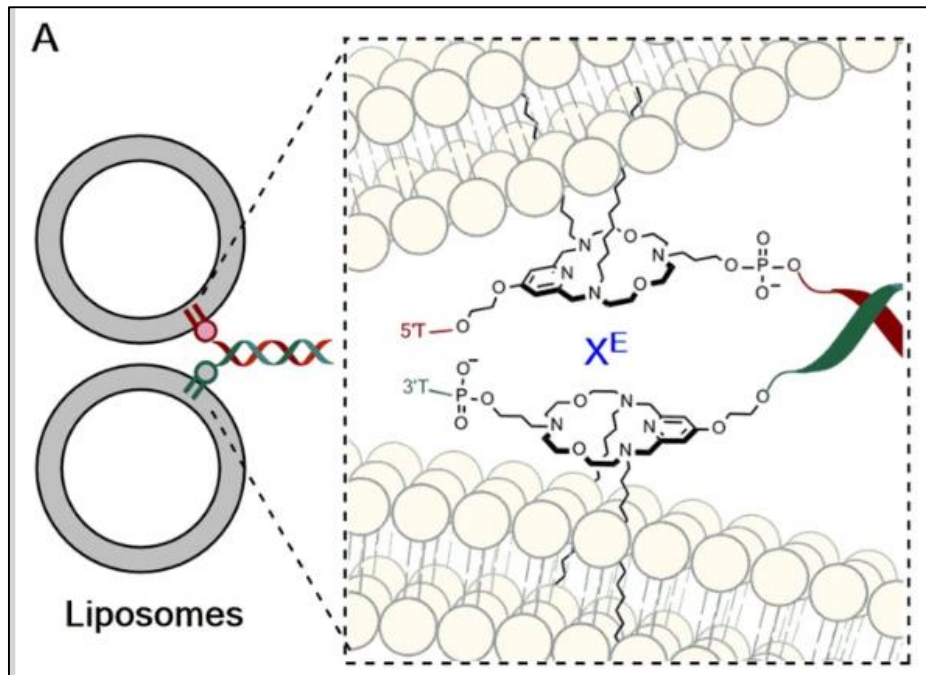


Figura 7-1. LINA para fusión de liposomas, esquema del acoplamiento de liposomas mediante hibridación de cadenas de LINA.

Fuente: Löffler et al. 2019

Para el estudio de un sistema formado por dos cadenas de fosfolípidos y ADN es prescindible su caracterización mediante técnicas computacionales ya sean por dinámica molecular o grano grueso para determinar sus propiedades estáticas o dinámicas.

El modelado atomístico es un proceso complicado debido a las estructuras que forman el sistema en estudio, por ello para facilitar la comprensión y visualización de dichos sistemas, en este trabajo se utiliza el modelado molecular mediante grano grueso.

1.5.3. Softwares

1.5.3.1. Fortran:

Es un lenguaje de programación utilizado principalmente en matemáticas y en aplicaciones de cálculo científico; actualmente el lenguaje FORTRAN, se reemplaza incluso para aplicaciones científicas, por los lenguajes C y C ++ (Menendez y Barzanallana, 2008: p.1.).

Dado que el FORTRAN se creó en la época de las tarjetas perforadas, mantiene una determinada rigidez en la compaginación del programa fuente. El código comienza a partir de la 7ª columna y

no sobrepasa la 72; las columnas 73 a 80 se reservan para la numeración de las tarjetas perforadas (Menendez y Barzanallana, 2008: p.1).

Cuando se desea analizar sistemas biológicos se utilizan programas para la modelación y visualización de dichas estructuras así por ejemplo Gnuplot y Pymol

1.5.3.2. Gnuplot.

Es un programa de trazado interactivo guiado por línea de comandos para Linux, OS / 2, MS Windows, OSX, VMS y muchas otras plataformas; produce varios tipos de gráficos con muchas opciones para personalizarlos (Janert, 2016, p.3).

Gnuplot admite muchos tipos diferentes de salida:

- Pantalla interactiva: multiplataforma específica del sistema: MS Windows, OS / 2
- Salida directa al archivo: pdf, png, gif, jpeg, LaTeX, metafont, emf, svg,

Gnuplot tiene un mecanismo que le permite recuperar comandos anteriores y editarlos, en Linux, las teclas de flecha se pueden usar si tiene la configuración de terminal correcta; este programa acepta abreviaturas de comandos y palabras clave siempre que no sean ambiguas (Janert, 2016, p.15).

1.5.3.3. Pymol

Es un sistema de gráficos moleculares multiplataforma gratuito, proporciona la mayoría de las capacidades y el rendimiento de los paquetes de gráficos moleculares tradicionales escritos en C o Fortran (DeLano, 2002, p.2).

Admite la mayoría de las representaciones comunes para estructuras macromoleculares: alambre, enlaces, cilindros, esferas, superficies de puntos, superficies sólidas, superficies de malla de alambre y mas (DeLano, 2002, p.3).

Varias manipulaciones del sistema pueden ser realizados a través de:

- Clics del mouse
- Menús desplegables

Modelar computacionalmente un sistema es el primer paso para entender su comportamiento además constituye un soporte al estudio teórico experimental y con ello la posibilidad de aplicaciones en el campo clínico o terapéutico.

En los últimos años se está impulsando desde muchos ámbitos científicos, el florecimiento de una nueva modalidad médica capaz de reducir o aliviar los síntomas de determinadas enfermedades a nivel molecular: la terapia génica.

1.5.4. Terapia Génica

La terapia génica es un conjunto de técnicas que permiten transportar secuencias de ADN al interior de células diana con el objetivo de modular la expresión de determinadas proteínas que se encuentran alteradas, revirtiendo así el trastorno biológico que se produce (Ronchera y González, 2002: pp. 919-920).

La terapia génica, en función de la estrategia que se aplique se clasifica en terapia génica in vivo y terapia génica ex vivo.

1.5.4.1. Terapia génica in vivo

El material genético se introduce directamente en las células del organismo sin que se produzca su extracción ni manipulación in vitro (Figura 8-1.). La gran ventaja es su mayor sencillez, sin embargo, tienen el inconveniente de que el grado de control en el proceso de transferencia es menor y es difícil conseguir un alto grado de especificidad tisular (Ronchera y González, 2002: pp.920).

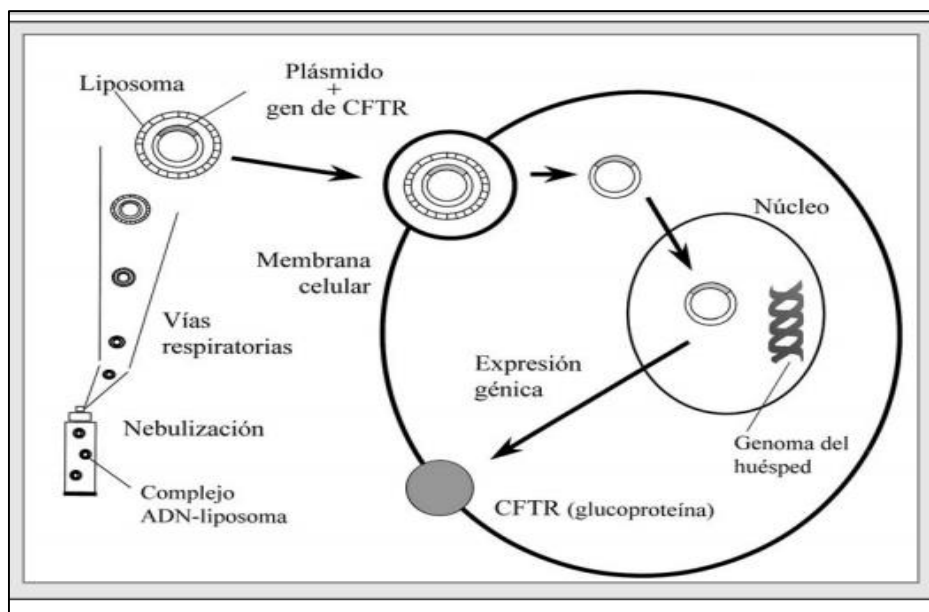


Figura 8-1. Modelo de transferencia génica in vivo- liposoma cationicos
Fuente: Ronchera; et al, 2002

1.5.4.2. Terapia génica ex vivo

Las células del paciente a tratar son extraídas, aisladas, crecidas en cultivo y sometidas al proceso de transferencia in vitro en el paciente (Figura 9-1.). Esta técnica permite la elección del tipo de célula a tratar, el control sobre el proceso y mayor eficacia de la transducción genética. Sin embargo, los problemas más importantes están relacionados con la complejidad y coste de los protocolos (Ronchera y González, 2002: pp.921-922).

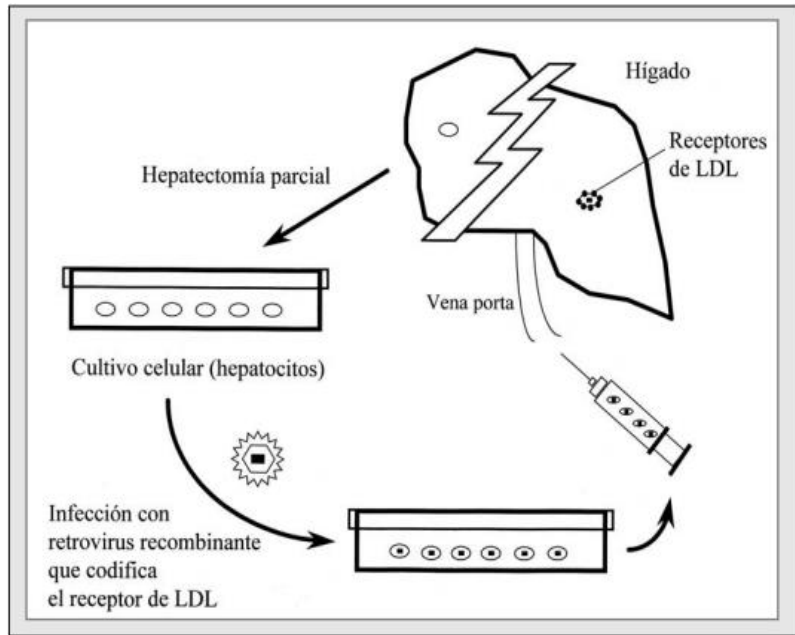


Figura 9-1. Modelo de transferencia génica ex vivo.
Fuente: Ronchera; et al, 2002

CAPITULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo y diseño de investigación

El presente trabajo de titulación es tipo proyecto de investigación modalidad mixta (cuantitativa/cualitativa) porque se busca analizar el comportamiento físico químico del confinamiento de dos capas de fosfolípidos con ADN por medio de métodos computacionales como caso particular, grano grueso.

Las variables básicas encontradas permitirán calcular las propiedades tanto estáticas como dinámicas del sistema en estudio durante la simulación.

Finalmente, para el análisis del comportamiento final del sistema se utiliza el paquete computacional, FORTRAN y para la visualización molecular en un periodo temporal transversal, los softwares libres, Gnuplot y Pymol.

2.2. Simulación con grano grueso

Las simulaciones por medio de métodos computacionales sirven como complemento para estudios teóricos y experimentales, su finalidad principal es comprender el comportamiento que tienen las variables que conforman un sistema biológico.

Una posible forma de extender el modelado molecular y unirlo con técnicas experimentales es utilizar grano grueso (CG, siglas en ingles), cuyo objetivo principal es representar un sistema mediante un número reducido de grados de libertad (Gamini y Chandler, 2006: pp.3-4).

Debido a la reducción en los grados de libertad y la eliminación de detalles de interacción fina, la simulación de un sistema de grano grueso requiere menos recursos y va más rápido.

Como resultado, se puede lograr un aumento de órdenes de magnitud en las escalas simuladas de tiempo y realizar simulaciones asequibles y significativas.

2.3. Construcción del modelo ideal del sistema en grano grueso

Los modelos de grano grueso buscan imitar el comportamiento de un sistema complejo dividiéndolo en subcomponentes más simples. La medida en que el sistema se desglosa refleja el grado de granularidad del modelo en cuestión (Arhipov et al., 2007, p.1).

Teniendo en cuenta lo mencionado la construcción del modelo en grano grueso tendrá una configuración rectangular con los valores de contorno respectivos.

El sistema está conformado por el medio (sales), bicapa de fosfolípidos (plano) y ADN (cilindro) (Gráfico 1-2.).

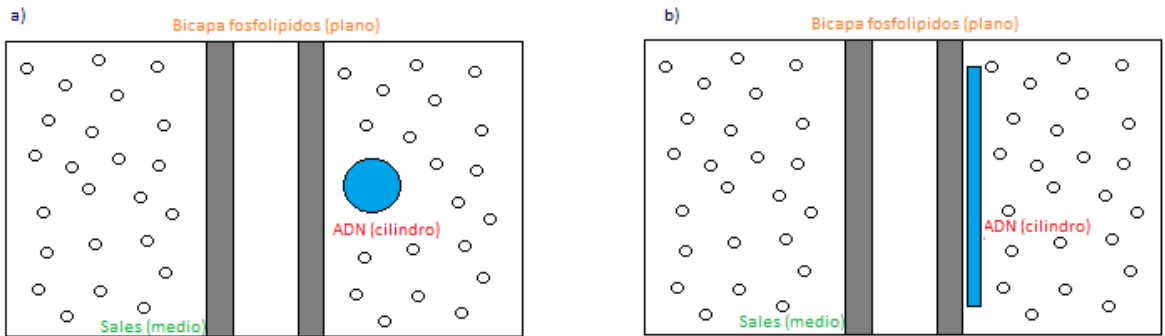


Gráfico 1-2. Modelo ideal del sistema CG. a) Vista frontal y b) Vista superior
Fuente: Yumi, M. 2020

2.3.1. Configuración inicial

El número de partículas en los sistemas reales es del orden de miles de millones de partículas por lo que la simulación computacional se complica, por tal motivo se considera un número menor de partículas, para este caso particular se utiliza 1000 partículas, valor que depende de la concentración del electrolito y de las dimensiones del plano.

En los fluidos animales, los iones están presentes en concentraciones de aproximadamente 0.2 M, principalmente NaCl o CaCl con cantidades más pequeñas de MgCl₂ y CaCl₂ (Israelachvili, 2011, p.306)

Un método para poder simular este tipo de sistemas es considerar el método de volúmenes finitos (Gráfico 2-2) en donde hacemos uso de una celda principal triangular (malla triangular) la cual se repite infinitamente dependiendo de las dimensiones del plano y las demás celdas son réplicas exactas de la celda principal.

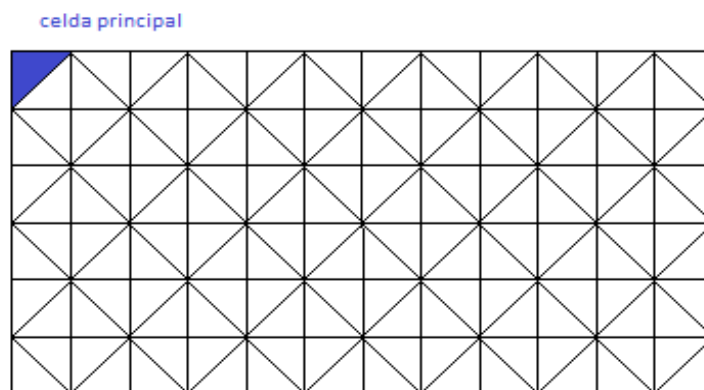


Gráfico 2-2. Celda principal de simulación del sistema CG
Fuente: Yumi, M. 2020

Sobre esta malla triangular se coloca $-e$, la cual se mueve aleatoriamente en las direcciones x e y (Martin, 2003, p.44)

El plano y el cilindro están sumergidos en un modelo primitivo restringido (1:1). En el interior del plano se distribuirá de manera aleatoria y sin que se solapen, un número de cationes tal que teniendo en cuenta la carga del plano y la sal presentes en el medio, haga que el sistema final resulte eléctricamente neutro.

El plano cargado se encuentra paralelo al eje z $z=0$ y el cilindro se encuentra paralelo al eje x . Este plano contiene un cilindro cargado de radio $R=10.5 \text{ \AA}$ con carga $-0.2 \frac{C}{m^2}$ ($-e$ per 70 \AA^2). El plano como el cilindro tienen la misma constante dieléctrica del agua $\epsilon=78.5$ y con un valor de temperatura $T=298 \text{ K}$ y distancia entre ellos de 1 \AA .

La concentración es de 0.15 mol/l de sal con un valor de diámetro $a=4.25 \text{ \AA}$ que es el valor para iones hidratados (Israelachvili, 1992; citado en Martin, 2003, p.150).

Para hacer que el sistema se neutralice se agregan aniones adicionales y se emplea el formalismo de las sumas de Ewald para hacer frente a las interacciones de Coulomb.

El número de configuraciones para una buena estadística dependerá de la reproducibilidad de los resultados frente a cambios de parámetros intrínsecos.

2.3.2. Condiciones de contorno periódicas

El plano tiene un grosor de 5 \AA el cual permite correlaciones dentro del plano; sus dimensiones son:

$$\begin{aligned} X &= 120 \text{ \AA} \\ Y &= 120 \text{ \AA} \\ Z &= 160 \text{ \AA} \end{aligned} \tag{1}$$

2.4. Modelado molecular

Cuando se procede con la construcción del script se debe encontrar ciertos parámetros que servirán para la simulación del sistema.

Por tratarse de la modelación de un sistema en grano grueso se considera que tanto el plano como el cilindro y el medio tienen la misma constante dieléctrica (Odrizola et al., 2016: p.2).

De modo que:

$$U_E(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \epsilon r_{ij}} \tag{2}$$

Con
$$\beta = \frac{1}{k_b T} \tag{3}$$

Siendo k_b la constante de Boltzman y $T= 298$ K la temperatura absoluta.

$$l_B = \frac{\beta e^2}{\epsilon} = 7.14 \text{ \AA} \text{ la longitud de Bjerrum} \quad (4)$$

$\epsilon = 78.5$, la constante dieléctrica, y r_{ij} la distancia entre partículas.

Las contribuciones electrostáticas a las fuerzas que actúan sobre el plano y el cilindro se obtienen mediante:

$$F_{el} = -\langle \sum_i \sum_{j \neq i} U_E(r_{ij}) \rangle \quad (5)$$

Para poder encontrar la densidad de carga, se hace una valoración de los iones presentes en la disolución originados como consecuencia de la disociación de los grupos superficiales de las partículas; de este modo se tiene:

$$\rho_{el}(x) = \sum_{m=1}^2 e z_m \rho_m g_{pm}(x) \quad (6)$$

2.4.1. Funciones reducidas de distribución configuracional

Un estado microscópico de un sistema de N partículas viene caracterizado en el espacio de fases por las coordenadas espaciales y sus momentos conjugados (Martin, 2003, p.20).

$$\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N; \vec{P}_1, \vec{P}_2, \dots, \vec{P}_N = (\vec{r}_{i,N}; \vec{P}_{i,N})_{i=1,2,\dots,N} \quad (7)$$

Si un sistema está confinado donde la temperatura y volumen permanecen constantes, la probabilidad de que el sistema se encuentre en una configuración determinada del espacio de fases está dado por:

$$f(\vec{r}_{i,N}; \vec{P}_{i,N}) = \frac{\exp[-\beta H(\vec{r}_{i,N}; \vec{P}_{i,N})]}{\int \exp[-\beta H(\vec{r}_{i,N}; \vec{P}_{i,N})] d^3 r_1 \dots d^3 r_N d^3 p_1 \dots d^3 p_N} \quad (8)$$

Donde $H(\vec{r}_{i,N}; \vec{P}_{i,N})$ es el Hamiltoniano del sistema y $b = \frac{1}{k_b T}$

Si se descompone el Hamiltoniano como la suma de la energía cinética y potencial, la densidad de probabilidad viene dada por la función de distribución configuracional.

La energía potencial depende de todas las coordenadas de las partículas que lo integran por lo que es factible trabajar con funciones de distribución con un número menor de partículas (Martin, 2003, p.150).

$$\rho_N^{(n)}(\vec{r}_{i,N}) = \frac{N!}{(N-n)!} \int P(\vec{r}_{i,N}) d^3 r_{n+1} \dots d^3 r_N \quad (9)$$

$$P(\vec{r}_{i,N}) = \frac{\exp[-\beta H(\vec{r}_{i,N})]}{\int \exp[-\beta H(\vec{r}_{i,N})] d^3 r_1 \dots d^3 r_N} \quad (10)$$

Martin (2013, p.39) manifiesta que la condición para que las partículas no penetren unas con otras viene dado por:

$$h(r<\sigma)=-1\equiv g(r<\sigma)=0 \quad (11)$$

2.4.2. Método de Monte Carlo

La probabilidad p_N de que un sistema se encuentre en una configuración alrededor de r_N es proporcional a la constante de Boltzman.

$$p_N \approx e^{-\beta U(r_N)} \quad (12)$$

- $U(r_N)$; energía potencial del sistema en la configuración r_N
- r_N : conjunto de posiciones de las N partículas, $r_N \equiv r_1, r_2, \dots, r_N$.

En la configuración inicial cada partícula tiene una asociada una energía $U_{i0}(r_N)$ (con $i = 1, 2, \dots, N$); p_N brinda información acerca de la distribución de todas las N partículas (Kjellander, 2019, p.50).

Una vez que se tiene la configuración inicial de las partículas para las posteriores configuraciones se sigue el siguiente patrón:

- Selección de las partículas y desplazamiento aleatorio en las direcciones x , y y z ; las partículas llegan a un desplazamiento máximo $\delta_{r_{max}}$, valor previamente seleccionado (Iyad et al., 2016: pp.28-30).
- Si la energía potencial de la partícula es menor en la nueva posición, entonces se acepta la nueva posición de la partícula.
- Si la energía potencial de la partícula es mucho mayor en esta nueva posición que en la que se tenía antes del movimiento entonces este movimiento se rechaza. En consecuencia, la partícula se deja con la posición previa (Khelfaoui y Babahani, 2019: p.5).
- Si la energía potencial de la partícula es mayor en esta nueva posición que es la que tenía antes del movimiento descrito en el punto 1, entonces implicaría que $p_F < p_I$, pero puede o no ocurrir que la partícula pudiese ocupar esta nueva posición (Khelfaoui y Babahani, 2019: pp.5-6).
- Para decidir si se acepta o se rechaza, lo que se hace es seleccionar otro número aleatorio entre 0 y 1. Si $Y < e^{-\beta \Delta U_i r_N}$ la posición se acepta, por el contrario se rechaza (Khelfaoui y Babahani, 2019: pp.5-6).

Este patrón se hace una y otra vez para todas las N partículas obteniendo con ello una nueva configuración del sistema y así sucesivamente hasta conseguir un número de configuraciones o pasos suficientemente grandes para el sistema.

El número de partículas y dimensiones del cubo se escogen de modo que la densidad de partículas resultantes sea del orden de la del sistema real, teniendo en cuenta que los efectos de borde serán predominantes cuanto más pequeño sea el recinto de simulación por eso se establecen las condiciones de contorno periódicas (Ecuación 1).

De esta manera, si una partícula sale de la celda principal triangular, otra debe entrar por la cara opuesta que procede de la celda adyacente manteniendo de esta manera la densidad de partículas constante durante la simulación.

2.4.2.1. Sumas de Ewald

Consiste en sumar todas las interacciones posibles sobre todas las mallas triangulares que se han generado en torno a la original para crear las condiciones periódicas.

Así pues, considerando el disolvente como un medio con una permitividad dieléctrica constante, la energía total asociada a una configuración está dada por la ecuación 13 (Martin, 2003, p.200).

$$U_{\text{total}} = U_{\text{ion-ion}}(r) + U_{\text{ion-plato}}(x) + U_{\text{ion-continuo}}(x) \quad (13)$$

El primer término corresponde con la energía de interacción coulombiana entre dos iones con subíndices i y j que se encuentran en el interior del cilindro, separados a una distancia r entre sus centros

$$U_{\text{ion-ion}}(r) = \begin{cases} \sum_{i>j=1}^{N_{cc}} \frac{z_i z_j e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r} & \text{si } r > 2a \\ \infty & \text{si } r \leq 2a \end{cases} \quad (14)$$

N_{cc} es el número de iones del cilindro.

El segundo término corresponde a la interacción ion i del cilindro y el plano cargado

$$U_{\text{ion-plato}}(x) = -\frac{\rho_0 z_i e^2 x}{2\epsilon_0\epsilon_r} \quad (15)$$

Para calcular el último término de la energía entre un ion i del cilindro y el continuo de carga externo se calcula el potencial $V^{\text{ext}}(x)$ dividiendo el espacio en pequeños triángulos al plano cargado.

$$V^{\text{ext}}(x) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r} \int_0^1 \int_0^{2\pi} \int_{\frac{w}{2}}^{\infty} \frac{\rho_{el}(x')}{r_c} r' dx' d\phi' dr' \quad (16)$$

Si se denota como $r' \rightarrow \max$ al límite de integración en la dirección radial y resolviendo la integral se tiene:

$$V^{\text{ext}}(x) = \frac{\rho_{\text{el}}(x)}{2\epsilon_0\epsilon_r} \int_0^L \int_0^{2\pi} \sqrt{\frac{w^2}{4} + (x-x')^2} dx' \quad (17)$$

Esta ecuación se resuelve de manera iterativa porque no se conoce la distribución de carga fuerza del cilindro, por ende:

$$U_{\text{ion-continuo}}(x) = e z_i V^{\text{ext}}(x) \quad (18)$$

2.4.3. Doble capa eléctrica

Los principales mecanismos a través de los cuales las partículas adquieren una determinada carga superficial, tiene origen en la disociación de los grupos superficiales, adsorción de iones procedentes de la disolución (Martin, 2003, p.51).

Esta doble capa depende de la densidad de carga superficial y concentración de iones en el medio.

$$\sigma_0 = \frac{Zc}{4\pi R^2} \quad (19)$$

Para que el sistema sea eléctricamente neutro debe haber un exceso de cationes que compense la carga de la partícula.

2.4.3.1. Modelos de la doble capa eléctrica

- Distribución de Poisson Boltzman

$$\rho_i(r) = \rho_i^0 \exp[-\beta w_i(r)] \quad (20)$$

Donde $\rho_i(r)$ y ρ_i^0 son la densidad de iones de la especie i a una distancia r de la superficie (Martin, 2003, p.54).

La ecuación 20 puede reescribirse en términos del potencial eléctrico así:

$$w_i(r) = z_i e \psi(r) \quad (21)$$

2.4.3.1. Modelo de Gouy-Chapman

Este modelo estudia la distribución de iones en torno a una superficie cargada, así como la función de potencial eléctrico y con ello es posible establecer una relación entre la densidad de carga y la función de potencial eléctrico (Martin, 2003, pp.53-54).

En la ecuación 21 se desprecia los efectos estadísticos del entorno de los iones porque se considera el trabajo eléctrico debido al desplazamiento del ion i sin tomar en cuenta las contribuciones energéticas producidas por el desplazamiento de otros iones.

La relación entre el potencial y la densidad de carga en la superficie viene dada por la ecuación 22 (Martin, 2003, p.57).

$$\sigma_0 = -\epsilon_0 \epsilon_r \left. \frac{d\psi(x)}{dx} \right|_{x=0} = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r k}{e\beta} f(e\beta\psi_0) \quad (22)$$

A partir de esto se desarrollan otros modelos que se usan para describir la distribución iónica en torno a una superficie cargada.

2.4.3.2. Modelo de Stern- Grahame

Stern plantea que los iones no pueden acercarse a la superficie a una distancia menor a la de su radio. Esta distancia se denota como δ y su valor oscila entre 0.1 y 0.5 nm; valores que se encuentran entre el radio de un ion no hidratado y uno hidratado.

Si $x = \delta$ es denominado plano de Stern, de forma que la doble capa eléctrica queda dividida en dos regiones: la capa de Stern que va desde la superficie de la partícula hasta al plano Stern y la capa difusa que abarca la región de la doble capa eléctrica cuyas distancias son mayores a δ donde se puede aplicar el modelo de Gouy- Chapman (Martin, 2003, pp.58-60).

Este modelo considera que todos los iones son móviles y no hay fenómenos de adsorción en la superficie, por lo que en la capa de Stern no habría carga acumulada y la densidad de carga en la zona difusa δ_d es la encargada de compensar la densidad de carga superficial del plano de esta manera se mantiene la electroneutralidad del sistema (Martin, 2003, p.60).

Grahame en su modelo de doble capa eléctrica, divide la capa de Stern en dos regiones: una capa interna ocupada por iones no hidratados adsorbidos y una segunda capa donde se encontraría los iones hidratados.

Por lo tanto, las dos regiones estarán separadas por un plano situado a una distancia igual a la de un radio iónico denominado plano interior de Helmholtz y el plano exterior de Helmholtz es el plano de Stern del modelo de Stern que sirve de frontera con la capa difusa (Martin, 2003, p.60).

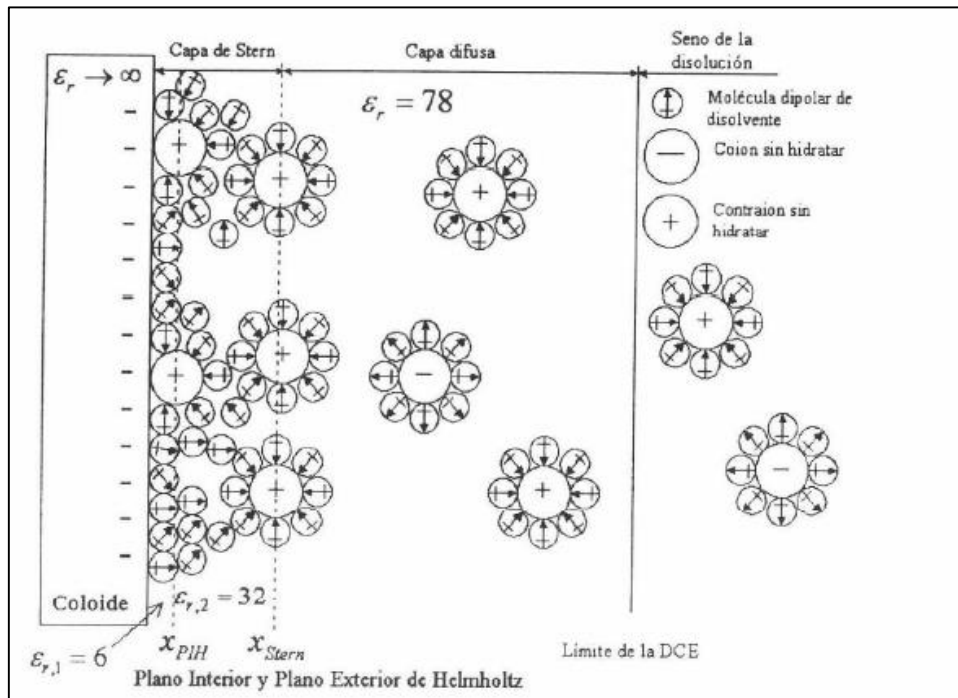


Figura 1-2. Plano interior y plano exterior de Helmholtz
Fuente: Martin, 2003.

Cuando hay ausencia de adsorción específica entonces se tiene:

$$\sigma_0 = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r k_b T}{e} f(e\beta\psi_d) \quad (23)$$

O bien

$$\sigma_d = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r k_b T}{e} f(e\beta\psi_d) \quad (24)$$

2.4.3.3. Modelo primitivo de doble capa eléctrica

Los iones de un modelo primitivo de electrolito son esferas rígidas cargadas con un determinado tamaño. De acuerdo a ello todos los iones son móviles experimentan una interacción repulsiva de corto alcance debido a su volumen (Torrie et al, 1979 citado en Martin, 2003).

Si los iones poseen el mismo tamaño se tiene un modelo primitivo restringido.

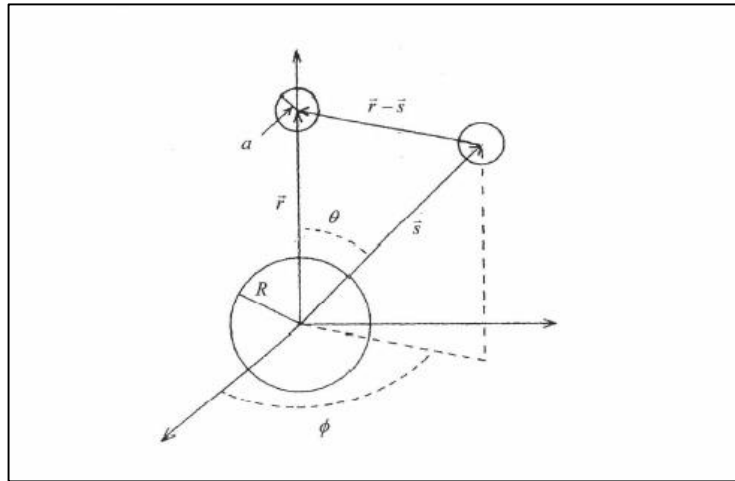


Figura 2-2. Representación esquemática de las partículas de la doble capa eléctrica

Fuente: Martin, 2003

2.4.4. Sobrecarga del sistema

Los iones al ser esferas rígidas tienen una distancia de acercamiento al plano cargado es $x=a$.

Donde precisamente a distancias próximas a esta, el modelo primitivo predice una mayor concentración de iones catiónicos o contraiones que son los iones con carga negativa, el exceso de contraiones da lugar al fenómeno de sobrecarga también conocida como inversión de carga (Martin, 2003, p.76).

Cuando el sistema se encuentra sobrecargado, la carga neta de signo opuesto a σ_0 hace que los iones catiónicos se sientan atraídos a distancias del plano del orden de tres veces el radio iónico y por ende su concentración aumenta en ésta región (Martin, 2003, p.93).

Cuando el sistema invierte su carga, los papeles que desempeñan los iones catiónicos e iones aniónicos se intercambian por lo que el mínimo de una función coincide con el máximo de la función correspondiente a la otra especie iónica.

2.4.5. Potencial electrocinético

El movimiento de una partícula cargada dentro de una disolución electrolítica, hacen que la posición de parte los iones y moléculas presentes en el disolvente cambien de posición (Martin, 2003, p.122).

Tomando en cuenta lo dicho anteriormente, la doble capa eléctrica tendrá 2 regiones:

- La región adyacente a la partícula cargada
- La región formada por iones y moléculas del disolvente.

El plano tangente a la superficie que separa ambas regiones se denomina superficie de cilladura o deslizamiento, y el potencial electrostático asociado a este plano se le conoce como potencial electrocinético ζ , este coincide con el plano exterior de Helmholtz (Hunter, 1981; citado en Martin, p.196).

Para determinar este parámetro se realiza la estimación de potenciales electrocinético a partir de la movilidad electroforética.

2.4.5.1. Ecuación de Helmholtz- Smoluchowski

La relación entre la movilidad y potencial ζ es consecuencia de la aplicación de la condición de equilibrio entre la fuerza electrostática y la viscosa (Martin, 2003, p.123).

$$\vec{F}_{el} = \vec{F}_{vis} \quad (25)$$

Si el sistema de referencia coincide con el de cilladura se tiene:

$$\epsilon_0 \epsilon_r \vec{E} \frac{d^2 \psi(x)}{dx^2} = -\eta \frac{d^2 \vec{v}(x)}{dx^2} \quad (26)$$

Con condiciones de contorno

$$\begin{cases} \left. \frac{d\psi(x)}{dx} \right|_{x=0} = 0 & \psi(\infty) = 0; \psi(0) = \zeta \\ \left. \frac{d\vec{v}(x)}{dx} \right|_{x=1} = 0 & \vec{v}(\infty) = -\vec{v}_e; \vec{v}(0) = 0 \end{cases} \quad (27)$$

Donde \vec{v}_e es la velocidad electroforética:

$$\vec{v}_e = \mu_e \vec{E} \quad (28)$$

La velocidad electroforética de las partículas, si se integra dos veces entonces tenemos.

$$\mu_e = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r \zeta}{\eta} \quad (29)$$

Esta ecuación es conocida como ecuación de Helmholtz Smoluchowski y solo es válida para radios electrocinético grandes, no se tiene en cuenta los efectos de polarización de la doble capa eléctrica que se producen por la presencia de campo eléctrico externo y el movimiento que confiere a las partículas.

2.4.5.2. Modelo electrocinético clásico

Los efectos de polarización están relacionados con la distorsión del campo eléctrico en torno a las partículas debido al movimiento que realizan y el efecto de relajación (Martin, 2003, p.126).

2.4.5.3. Retardo electroforético

Para el caso particular de partículas esféricas se tiene

$$\psi(r) = \psi^0(r) + \delta\psi(r) \quad (30)$$

Donde $\psi^0(r)$ es la suma del valor en equilibrio del potencial electrostático.

Cuando el potencial electrocinético es bajo y haciendo uso de la ecuación de Poisson Boltzman (ecuación 20) se tiene:

$$\delta\psi(r) = -\vec{E} \cdot \vec{r} \left(1 + \frac{R^3}{2r^3} \right) \quad (31)$$

Si se considera que las fuerzas inerciales son despreciables por tanto la ecuación de Navier-Stokes y la ecuación de continuidad para un fluido incomprensible se escriben como se muestra en la ecuación 32 (Ortega, 2000; citado en Martin, p.128).

$$-\eta \nabla_x \nabla_x \vec{v}(r) + \nabla \rho(r) + \rho_{el}(r) \nabla \psi(r) = 0 \quad (32)$$

Donde $\rho(r)$ es la presión en la dispersión.

Teniendo en cuenta dichas ecuaciones, se tiene que la ecuación para la movilidad electroforética es:

$$\mu_e = \frac{2\epsilon_0\epsilon_r}{3\eta} \zeta f_1(kR) \quad (33)$$

Válida para valores de potencial electrocinético bajo, despreciando el efecto de relajación

2.4.5.4. Efecto de relajación

Para incluir los efectos de polarización es necesario resolver un sistema de ecuaciones diferenciales teniendo en cuenta, la ecuación de distribución $\psi(r)$ la ecuación de Navier-Stokes, la ecuación de continuidad, la ecuación de distribución de iones y conservación de iones (Martin, 2003, p.129).

$$\nabla \cdot [\rho_i(r) \vec{r} r_i] = 0 \quad (34)$$

Y

$$\nabla \cdot [\beta^{-1} \nabla \rho_i(r) + z_i e \rho_i \nabla \psi(r) \lambda_i \rho_i(r) \vec{v}] = 0 \quad (35)$$

Donde

$$\lambda_i = \frac{N_A e^2 |z_i|}{\Lambda_i^0} \Lambda_i^0 \quad (36)$$

Es la conductancia límite Λ_i^0 característico de cada ion.

Para la resolución de este sistema de ecuaciones se desarrolló un programa de ordenador MOBILITY para tratar los valores de movilidad (Martin, 2003, p.133).

Con este programa los valores obtenidos son

$$\vec{u}_e = \frac{3\eta e\beta}{\epsilon\epsilon_0\epsilon_r} \mu_e \quad (37)$$

Y

$$\vec{\zeta} = e\beta\vec{\zeta} \quad (38)$$

que es válido para valores de radio electrocinético distintos.

2.4.5.5. Modelo primitivo de electroforesis

Este modelo incluye adimensionales de movilidad electroforética y el potencial electrocinético, además usa la densidad de carga superficial adimensional (Martin, 2003, pp.136-137).

$$\vec{\sigma}_0 = \frac{e\beta R^2}{\epsilon_0\epsilon_r k R_0^2} \sigma_0 \quad (39)$$

El comportamiento de la movilidad frente a la carga superficial es mayor a medida que aumenta la concentración de electrolito y por ende la densidad de carga superficial también aumenta.

Entonces la magnitud que caracteriza unívocamente el movimiento electroforético de las partículas es σ_0 y no el potencial electrocinético (Martin, 2003, p.138).

Por tanto, bajo la variación de ciertos parámetros, concentración de electrolitos, densidad de carga superficial, tipo de iones y el tamaño de iones el movimiento electroforético cambia.

2.5. Parámetros del sistema

- **Tiempo de paso:** valor del intervalo de tiempo que hay entre cada configuración generada durante la simulación. El número de pasos realizados en el script es de 50 000 pasos correspondiente a un tiempo de 5 nanosegundos.
- **Carga (C/m^2):** se toman 3 valores de carga para la simulación: $-0.2 \frac{C}{m^2}$, $-0.02 \frac{C}{m^2}$, $-0.02 \frac{C}{m^2}$.
- **Concentración (mol/litro):** es el número de partículas por unidad de volumen. Cuando la concentración es grande las partículas interaccionan más entre sí, caso contrario a cuando la concentración es baja. Se toman 3 valores de concentración: $0.15 \frac{mol}{l}$, $0.015 \frac{mol}{l}$, $0.0015 \frac{mol}{l}$.
- **Distancia entre plano y cilindro:** los valores de distancia son 4 valores: 1Å , 4Å , 7Å , 12Å , 17Å .

2.6. Cambio de las variables del sistema

Tabla 1-2: Cambio de valores de carga y concentración. Tipo de sal: NaCl

DISTANCIA (Å)	CARGA (C/m ²)	CONCENTRACION (mol/l)	TIPO DE SAL
1	- 0.2	0.15	NaCl
4			
7			
12			
17			
1	- 0.02	0.15	
4			
7			
12			
17			
1	- 0.002	0.15	
4			
7			
12			
17			
1	- 0.2	0.015	
4			
7			
12			
17			
1	- 0.2	0.0015	
4			
7			
12			
17			

Realizado por: Yumi, M. 2020

Tabla 2-2. Cambio de valores de carga y concentración. Tipo de Sal: CaCl

DISTANCIA(Å)	CARGA(C/m ²)	CONCENTRACIÓN (mol/l)	TIPO DE SAL
1	- 0.2	0.15	CaCl
4			
7			
12			
17			

Realizado por: Yumi, M. 2020

CAPITULO III

3. MARCO DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el capítulo 2 se establece que el sistema está formado por un plano, un cilindro y un medio es decir la bicapa de fosfolípidos, el ADN y las sales respectivamente. Las dimensiones para el plano son de 120x120x160 Armstrong paralelo al eje $z=0$. Dentro de éste se encuentra un cilindro con diámetro de 4.25 Å y carga de $-0.2 \frac{C}{m^2}$. El plano y el cilindro están sumergidos en un modelo primitivo restringido 1:1, tienen la misma constante dieléctrica $\epsilon=78.5$ y temperatura $T= 298$ K.

Debido a que los iones están cargados surgen fenómenos de correlación de carga y correlación de tamaño, en otras palabras, los iones interactúan entre sí por efecto de su carga y de su volumen.

Dada la configuración inicial para hacer que el sistema se neutralice se agregan aniones adicionales y para hacer frente a las interacciones de Coulomb se emplea el formalismo de las sumas de Ewald. El número de configuraciones para una buena estadística depende en gran parte de los resultados obtenidos frente al cambio de valores de concentración, carga, distancia y tipo de sal.

Las simulaciones realizadas en este trabajo utilizan el método de Monte Carlo, con ello se determinan valores para el análisis de la contribución de fuerza que ejercen los iones, la fuerza electrostática y la fuerza total que existe en el sistema debido al cambio de los parámetros intrínsecos.

3.1. Carga

3.1.1. Carga – $0.2C/m^2$

La primera simulación que se realiza es con el NaCl, un plano con carga. $-0.2 \frac{C}{m^2}$, concentración de 0.15 mol/l a distintos valores de distancia (Gráfico 1-3.).

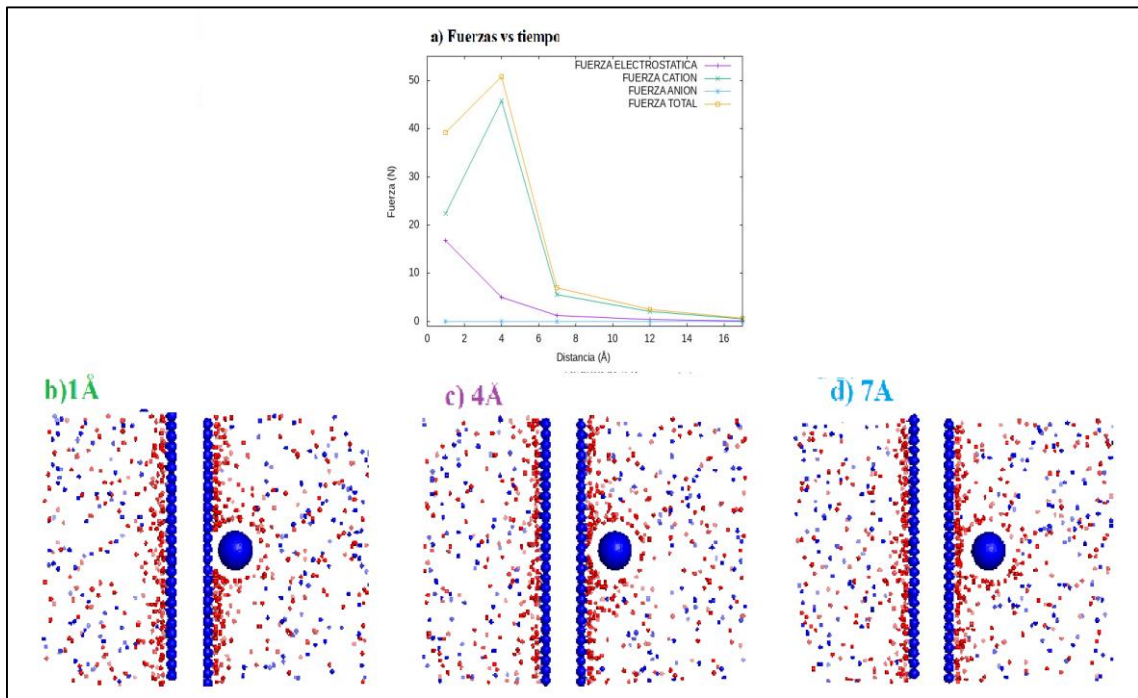


Gráfico 1-3. Representación molecular, carga: $-0.2C/m^2$. a) Gráfico de Fuerzas vs tiempo: F. electrostática, F. catión, F.ion, F. total. b) Distancia 1Å, c) Distancia 4Å, d) Distancia 7Å
Fuente: Yumi, M. 2020

En un primer análisis de los resultados mostrados en el Gráfico 1-3 se observa que las contribuciones de fuerza que realizan los iones aniónicos e iones catiónicos es disímil a igual que la fuerza electrostática y fuerza total resultante de las interacciones.

La fuerza que ejercen los iones aniónicos es nula debido a la fuerza electrostática de repulsión que existe entre el plano y el cilindro.

A la distancia de 1 Å, Los iones catiónicos ejercen una fuerza de 22.40923 N, éstos se sienten atraídos por la placa debido a la fuerza de atracción que ejerce sobre ellos y su valor negativo de carga. Como tanto la placa y el cilindro tienen carga negativa en este punto del plano los iones catiónicos no pueden entrar debido a la gran fuerza de repulsión que existe entre ellos. La fuerza electrostática es menor a la que ejercen los cationes, 16.81209 N, por tanto, la fuerza total que se ejerce en el sistema es de 39.20823 N.

Cuando la distancia es de 4 Å, la fuerza electrostática tiene un valor de 5.04048 N porque el cilindro se aleja del plano sin embargo la fuerza debido a los cationes aumenta y llega a un valor pico de 45.75287 N, una parte de los cationes siente la carga del plano, mientras que otra parte siente la fuerza de atracción del cilindro. Este valor de distancia es casi cercano al diámetro de los iones (4.25 Å) por lo que la región donde la distancia es menor al diámetro de los iones, hace que estos se alejen del cilindro, pero se mantenga cerca del plano, atraídos por su fuerza

electrostática. La fuerza total del sistema es mayor, 50.77850 N, por la presencia del campo eléctrico.

Si el valor de distancia cambia, 7 Å, es decir una mayor distancia entre el plano y el cilindro, todos los valores de fuerza disminuyen. Los cationes ahora ejercen una fuerza de 5.62618 N, mientras que la fuerza electrostática cae, 1.30061 N; por ello el sistema ya no se encuentra ejerciendo un valor de fuerza alto, ahora 6.91573 N es la fuerza total que existe en el sistema, los iones, el plano y el cilindro disminuyen el nivel de interacción entre ellos. Este valor de distancia sobrepasa el valor del radio iónico, es decir los iones catiónicos ahora se acercan al plano y la presencia de la densidad de carga σ_0 da lugar a la aparición de la doble capa eléctrica por medio de un proceso conocido como adsorción.

A medida que aumenta la distancia los valores de fuerza van disminuyendo y el sistema ya no es estable.

3.1.2. Carga - 0.02C/m²

Si utilizamos el mismo NaCl y cambiamos el valor de carga del plano a $-0.02 \frac{C}{m^2}$, manteniendo la concentración de 0.15 mol/l y valores de distancia tenemos los siguientes resultados.

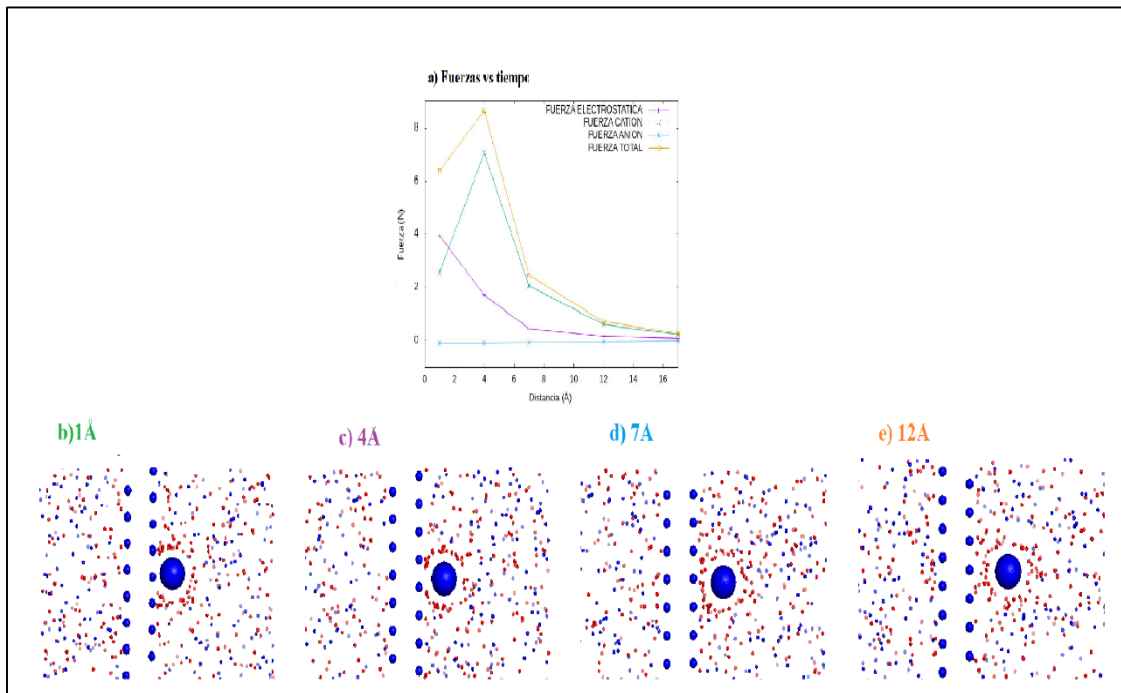


Gráfico 2-3. Representación molecular, carga: -0.02 C/m^2 . a) Gráfico de Fuerzas vs tiempo: F. electrostática, F. iones, F.total. b) Distancia 1 Å, c) Distancia 4 Å, d) Distancia 7 Å e) Distancia 12 Å
Fuente: Yumi, M. 2020

Con la disminución de la carga del plano los iones ejercen valores de fuerza cercanos al cero debido a la carga negativa que poseen.

A un valor de distancia de 1 \AA , la fuerza electrostática aumenta, 3.91434 N , los cationes sienten ésta fuerza electrostática de atracción y ahora se sienten atraídos por el cilindro que tiene una intensidad de carga mayor al plano. La fuerza que ejercen estos iones catiónicos es de 2.55017 N , una parte de ellos no experimenta fenómenos de correlación de carga, es así como la fuerza total en este sistema es de 6.37091 N .

Para el valor de distancia de 4 \AA y al ser un valor cercano al radio de los iones, la fuerza electrostática disminuye, 1.71182 N . Ahora los cationes ejercen un valor de fuerza donde el pico es de 7.03785 N ; una parte de los cationes se sienten atraídos por el cilindro, pero en el punto donde éste se halla, los cationes no pueden ingresar porque no han logrado superar el campo eléctrico generado por el plano y el cilindro. La fuerza total de 7.03785 N hace que este sistema no encuentre estabilidad, ni tampoco conlleva a la formación de la doble capa eléctrica,

Con el valor de distancia de 7 \AA , los fenómenos de correlación de carga y tamaño se ven afectados por dicha distancia, la mayor parte de iones tanto catiónicos como aniónicos no interactúan entre sí por lo que los valores de fuerza disminuyen. La fuerza electrostática decrece a un valor de 0.16191 N , mientras que la contribución de fuerza de los cationes es de 0.59472 N . Para este valor de distancia la fuerza total ahora es de 2.44291 N . Aun cuando éste valor de distancia sea cercano al valor del radio de los iones, no permite la formación de la doble capa eléctrica porque no sienten atracción electrostática por el plano.

En la distancia de 12 \AA , las fuerzas disminuyen, ahora la fuerza electrostática es de solo 0.16191 N , los cationes ejercen una fuerza de 0.59472 N . Ahora la fuerza total sobre el sistema es de 0.70998 N . Los cationes, en su gran mayoría no experimentan fenómenos de correlación de carga.

El cambio del valor de carga del plano no permite la formación de la doble capa eléctrica, la contribución de fuerza debida a los cationes tiene un crecimiento temporal, pero no de forma exponencial.

3.1.3. Carga - 0.002 C/m^2

Con el mismo NaCl ahora se realiza la simulación para un plano con carga. $-0.002\frac{\text{C}}{\text{m}^2}$, concentración de 0.15 mol/l a distintos valores de distancia, obteniendo los siguientes resultados.

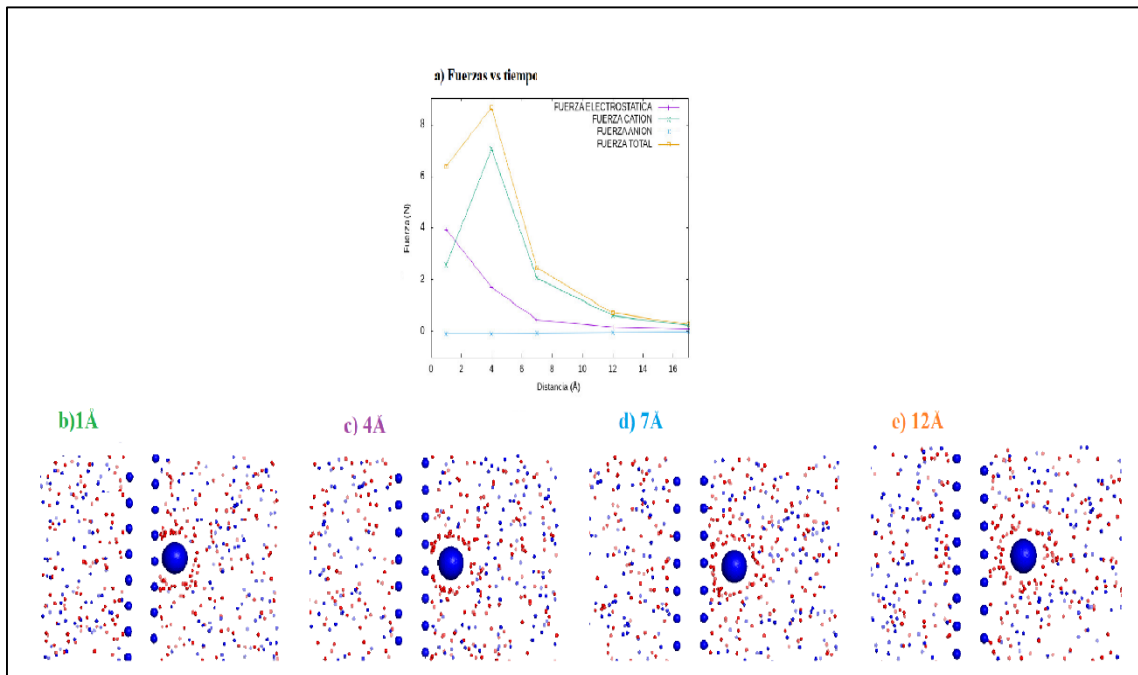


Gráfico 3-3. Representación molecular, carga: -0.002 C/m^2 . a) Gráfico de Fuerzas vs tiempo: F. electrostática, F. iones, F. total. b) Distancia 1 \AA , c) Distancia 4 \AA , d) Distancia 7 \AA e) distancia 12 \AA
Fuente: Yumi, M. 2020

Los iones aniónicos con el cambio de carga de la placa siguen sin ejercer fuerza alguna, por lo que su contribución no está dentro de la fuerza total.

A la distancia de 1 \AA la la fuerza de los cationes es de 0.94149 N , en comparación con la fuerza electrostática que ahora ejerce una fuerza de 2.66476 N . Los cationes se sienten atraídos por este valor de fuerza por lo que se encuentran orbitando al cilindro. Éstos valores de contribuciones de fuerza hacen que el sistema tenga una fuerza total de 3.46794 N .

Cuando el valor de distancia es de 4 \AA , la fuerza electrostática es de 1.17121 N , a medida que aumenta la distancia la fuerza disminuye porque no existe correlación entre las partículas. Los cationes ejercen un valor de fuerza de 4.68411 N , se acercan cada vez al cilindro por la fuerza de atracción que sienten, sin embargo, no sienten atracción por el plano. Así la fuerza total ejercida por el sistema es de 5.71094 N .

A un valor de distancia de 7 \AA , la fuerza total del sistema es de 1.39835 , porque ahora los cationes ejercen una fuerza de 1.30479 N , y la fuerza electrostática es de 0.20950 N ; a medida que aumenta la distancia, los valores de fuerza disminuyen por la fuerza electrostática entre el plano y cilindro. Existen fenómenos de correlación entre iones catiónicos y aniones aniónicos por lo que su interacción con el cilindro se ve disminuida.

A medida que aumenta el valor de la distancia, ahora con un valor de 12 \AA , las correlaciones entre iones aniónicos y aniones catiónicos aumenta, los valores de fuerza disminuyen obteniendo

valores de 0.03634 N, 0.27282 N, 0.23839 N para la fuerza electrostática, la fuerza de los cationes y la fuerza total respectivamente.

El cambio de concentración hace que los fenómenos de correlación de carga y tamaño sean evidentes entre los aniones.

3.2. Concentración

3.2.1. Concentración 0.015mol/l

Con el mismo NaCl se procede a cambiar el valor de concentración a $0.015 \frac{mol}{l}$ con los mismos valores de distancia 1Å, 4Å, 7Å, 12Å y 17Å y la carga del plano se mantiene con $-0.2 \frac{C}{m^2}$, obteniéndose los siguientes resultados.

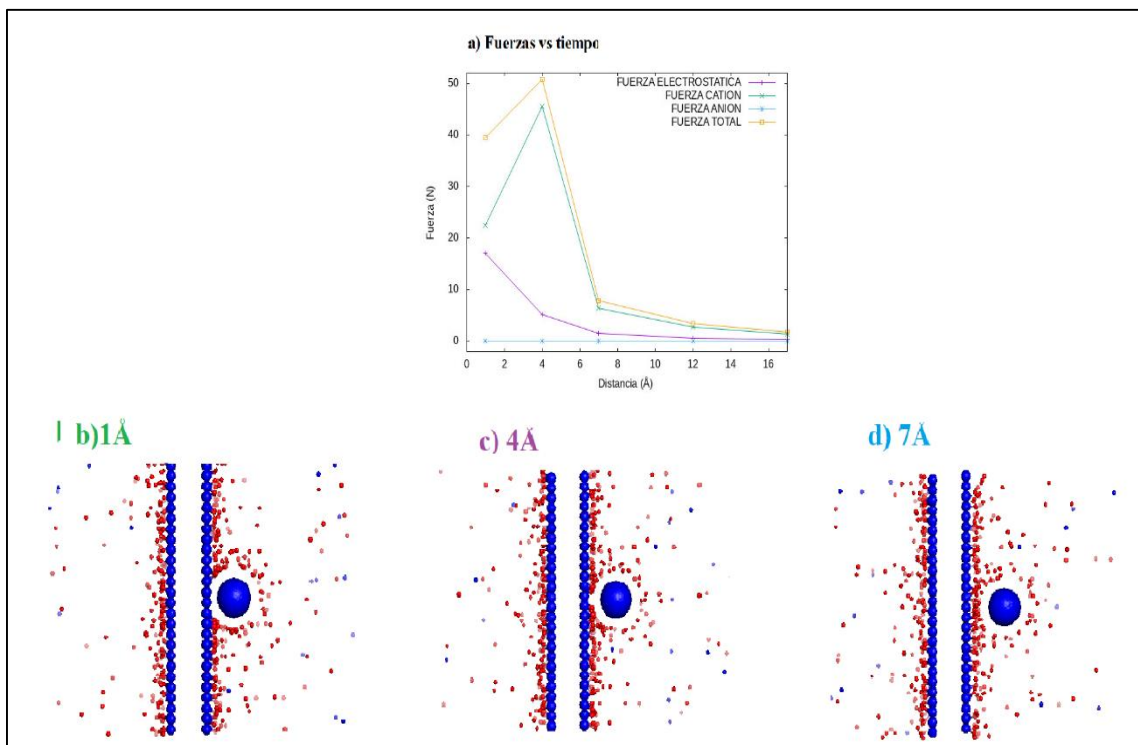


Gráfico 4-3. Representación molecular, concentración:0.015mol/l. a) Gráfico Fuerzas vs tiempo: F. electrostática, F.cation, F.ion, F.total. b) Distancia 1Å, c) Distancia 4Å, d) Distancia 7Å
Fuente: Yumi, M. 2020

Con el cambio de concentración los iones se mantienen sin ejercer fuerza, esto es principalmente por su carga negativa, experimentan fuerza de repulsión con el cilindro.

Cuando la distancia es de 1 Å, la fuerza ejercida por los cationes es de 22.44462 N, mientras que la fuerza electrostática es de 16.98931 N, así la fuerza total en el sistema es de 39.43289 N. A éste valor de distancia el plano como el cilindro ejercen una fuerza de repulsión que hace que los cationes no puedan ingresar al sitio donde está ubicado el cilindro. Los cationes se acercan a las regiones fuera de este punto.

Cuando la distancia es de 4 Å, los cationes sienten atracción por el plano debido a su carga superficial, sin embargo, no se acercan en el punto donde el cilindro está ubicado. Los valores de fuerza para este valor de distancia 5.22054 N, 45.54784 N y 50.76752 N, valores para la fuerza electrostática, fuerza de los cationes y la fuerza total respectivamente. El catión a ésta distancia siempre van a sentir atracción electrostática tanto por el plano como el cilindro sin embargo por el valor de su radio no podrán ingresar en lugares donde éste sea menor.

Ahora a una distancia de 7 Å, que es un valor que supera el valor de diámetro de los iones se forma la doble capa eléctrica; todos los iones catiónicos como aniónicos se encuentran interaccionando entre si y a más de ello experimentan una interacción repulsiva de corto alcance. Las fuerza electrostática disminuye, 1.50813 N, pero la fuerza debida a los cationes aumenta, 6.32231 N, así con estos valores de contribución de fuerza, el sistema tiene una fuerza total de 7.83015 N. Debido la interacción electrostática y fenómenos de absorción se forma la doble capa eléctrica, ahora el sistema se encuentra eléctricamente estable de forma temporal.

Cuando el valor de concentración disminuye, la fuerza total a medida que se acerca al radio de los iones llega a un pico máximo y decae conforme aumenta la distancia entre el plano y el cilindro.

3.2.2. Concentración 0.0015 mol/l

Con el mismo NaCl se procede a cambiar el valor de concentración a $0.0015 \frac{mol}{l}$ con los mismos valores de distancia 1Å, 4Å, 7Å, 12Å y 17Å y la carga del plano será de $-0.2 \frac{C}{m^2}$, para lo cual se obtiene los siguientes resultados.

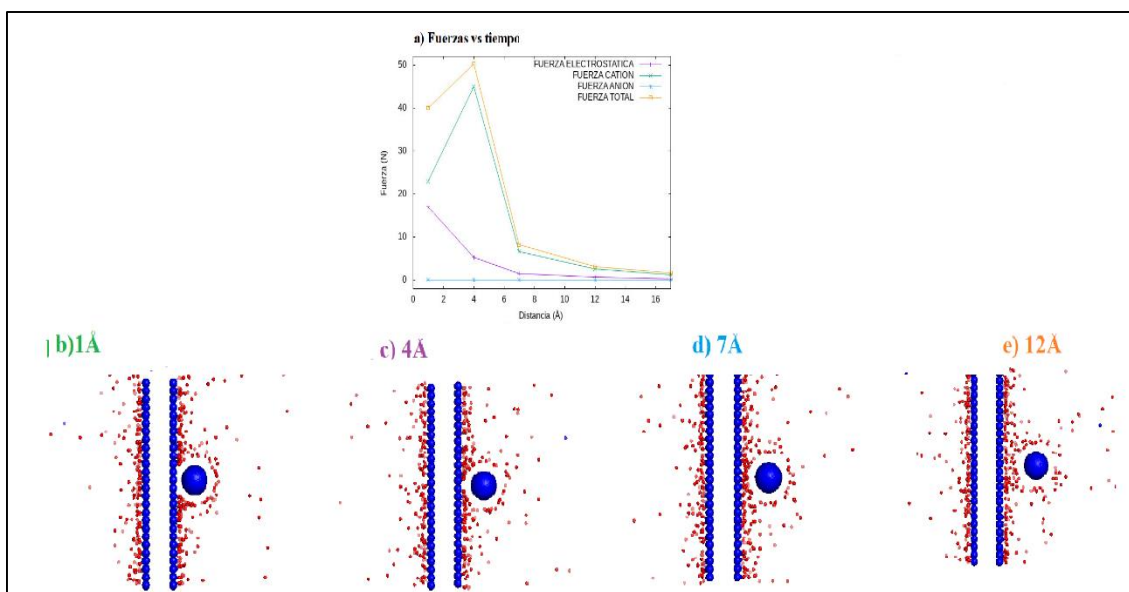


Gráfico 5-3. Representación molecular, concentración:0.0015mol/l. a) Gráfico Fuerzas vs tiempo: F.electrostática, F.catión, F.ion, F.total. b)Distancia 1Å, c)Distancia 4Å, d)Distancia 7Å
Fuente: Yumi, M. 2020

En todos los gráficos (Gráfico 1-3., Gráfico 2-3., Gráfico 3-3., Gráfico 4-3.) anteriores la fuerza de los iones aniónicos siempre está por valores cercanos a a y eso se debe principalmente a su carga.

Se empieza con un valor de distancia de 1 \AA como en todos los casos anteriores, sin embargo, se puede notar que todos los iones catiónicos sienten mayor atracción por el plano, ejercen un valor de fuerza de 22.94371 N , la fuerza electrostática, 16.97710 N , como punto máximo en este valor de distancia a medida que ésta aumenta la fuerza electrostática disminuye. Por ello el sistema ejerce un valor de fuerza de 39.92081 N , tomando en cuenta que los fenómenos de correlación han disminuido.

A un valor mayor de distancia, 4 \AA , la fuerza ejercida por los cationes es de 44.93899 N , mientras que la fuerza electrostática es de 5.27487 N , es decir disminuye de manera considerable en relación al valor de distancia de 1 \AA . Esto se debe a que en este punto donde es casi igual al radio iónico, los cationes no pueden ejercer una fuerza superior y por su carga no pueden ingresar en ese punto. La fuerza total cambia a un valor de 50.21386 N .

En la distancia de 7 \AA , se forma la doble capa eléctrica, los iones catiónicos se sienten atraídos por el plano. Los cationes ejercen una fuerza de 6.67375 N , mientras que la fuerza electrostática disminuye considerablemente por tal motivo ahora la fuerza total ejercida sobre el sistema es de 8.24188 N .

Siempre y cuando la distancia sea un valor cercano a a habrá un exceso de cationes, es decir la fuerza ejercida por los cationes será mayor.

3.3. Tipo de sal

Cuando en el sistema hay un cambio de sal, es decir cuando existe la presencia de cationes divalentes tiene un defecto sobre el potencial de la superficie y también contribuye al fenómeno de inversión de carga, aunque la densidad de carga de la superficie se mantenga constante. La atracción de correlación de carga excede la repulsión de doble capa por lo que la fuerza total se vuelve atractiva en general.

Es decir que, con mayor cantidad de cationes la movilidad electroforética toma valores absolutos más grandes. Mientras más grande es la concentración de cationes más elevado es el fenómeno de inversión de carga.

Para este caso particular ahora utilizamos cloruro de calcio con un valor de concentración de $0.15 \frac{\text{mol}}{\text{l}}$ a distancias de 1 \AA , 4 \AA , 7 \AA , 12 \AA y 17 \AA para un valor de carga de $-0.2 \frac{\text{C}}{\text{m}^2}$ para lo cual se obtiene los siguientes resultados.

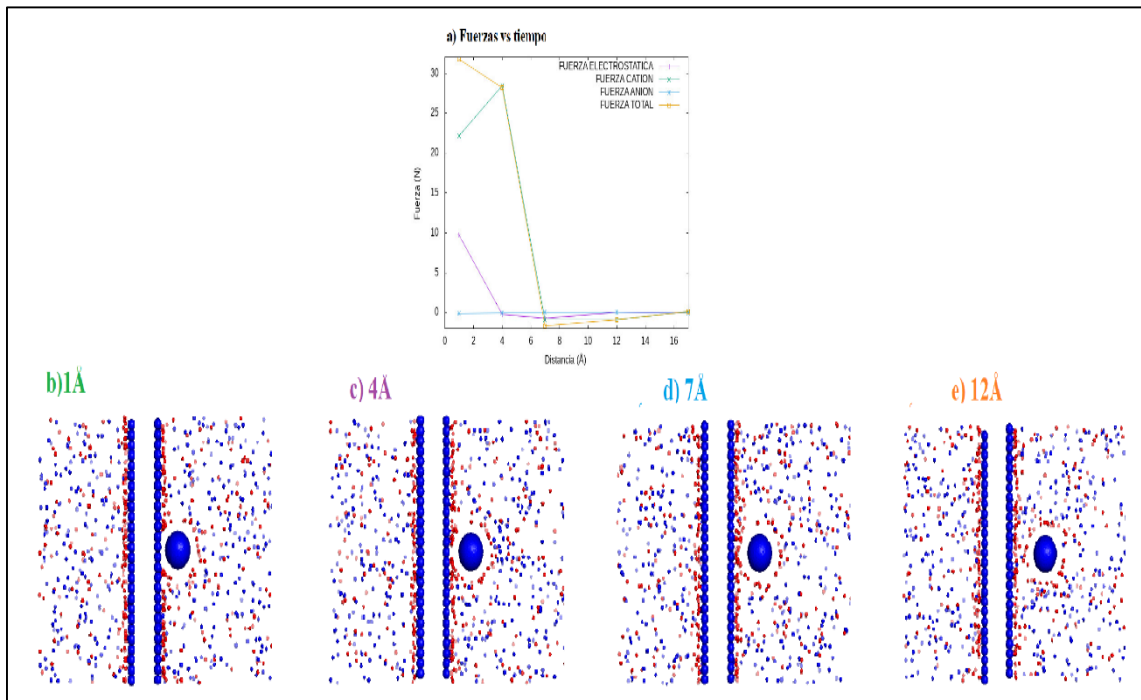


Gráfico 6-3. CaCl, concentración: 0.15 mol/l, carga $0.2 C/m^2$. a) Gráfico Fuerzas vs tiempo: F. electrostática, F. catión, F. ion, F. total. b) Distancia 1 Å, c) Distancia 4 Å, d) Distancia 7 Å, e) Distancia 12 Å
Fuente: Yumi, M. 2020

Como en todos los casos anteriores los iones aniónicos no realizan fuerza y no contribuyen a la fuerza total del sistema.

A la distancia de 1 Å la fuerza debido a los cationes es de 22.11047 N, sin embargo, ahora la fuerza electromagnética ejerce un valor de fuerza de 9.71242 N. Los fenómenos de correlación entre aniones iónicos y aniones catiónicos aumentan y superan a las fuerzas electrostáticas de repulsión. Debido a ellos ahora la fuerza total es de 31.71516 N.

El aumento de la distancia entre el plano y el cilindro a 4 Å hace que la fuerza electrostática disminuya, -0.18879 N, pero la fuerza ejercida por los cationes aumenta a 28.41383 N. Como la fuerza electrostática disminuye ahora la fuerza total es de 28.16366 N. Como la distancia tomada no es mayor que el diámetro de los iones, no van a poder ingresar en el espacio donde se encuentra el cilindro porque su intensidad de fuerza es menor que la ejercida entre el plano y el cilindro.

Con el aumento de la distancia a 7 Å, los cationes ejercen un valor de fuerza -0.91673 N, este valor negativo es porque la fuerza generada por el cilindro tiene una movilidad contraria a la de los cationes es decir se produce el fenómeno de inversión de carga, ahora los iones catiónicos e iones aniónicos invierten sus papeles por lo que la fuerza electrostática también disminuye a un valor de -0.74034 N.

A la distancia de 12 Å, y por efecto de la inversión de carga no se ejerce fuerza electrostática, 0.00848 N, los cationes no se están moviendo porque su valor de fuerza es de -0.87281 N.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente, a una distancia mayor entre el plano y el cilindro, los cationes no sienten atracción por el cilindro debido a su inversión de carga y por ende disminuye la fuerza electrostática; es decir que cuando el sistema está más cargado los valores de movilidad electroforética son más bajos.

CONCLUSIONES

- Se concluye que el modelo ideal en grano grueso debe empezar con una configuración inicial en donde se dan valores de contorno al plano de $120 \text{ \AA} \times 120 \text{ \AA} \times 160 \text{ \AA}$ con carga -0.2 C/m^2 en el cual se halla sumergido un cilindro (ADN) de radio $R=10.5$; la concentración de sal con un valor de 0.15 mol/l y diámetro 4.25 \AA . Por ende, las subsiguientes configuraciones serán dadas por la reproducibilidad de los resultados.
- Por medio de la formulación de modelos experimentales propuestos anteriormente, se construye el script utilizando módulos sincronizados para la compilación final del sistema en grano grueso.
- Las variables del sistema en estudio fueron la concentración de sales en el medio, el tipo de carga de los iones y la distancia que existe entre el plano y el cilindro. La carga del plano tomó valores de -0.2 C/m^2 , -0.02 C/m^2 y -0.002 C/m^2 a distintos valores de distancia de 1 \AA , 4 \AA , 7 \AA , 12 \AA , 14 \AA . Los valores de concentración para este caso particular fueron de 0.15 mol/l , 0.015 mol/l y 0.0015 mol/l .
- Cuando existe un cambio de las variables o parámetros del sistema, éste se comporta de forma diferente en cada caso. Se muestra que, para valores de carga altos $\left(-\frac{0.2C}{m^2}\right)$ las fuerzas tanto para los cationes como para la electromagnética aumentan; conforme esta disminuye $\left(-\frac{0.02C}{m^2}, -\frac{0.002C}{m^2}\right)$ la fuerza electrostática también disminuye, sin embargo la fuerza que ejercen los cationes es mayor cuando el valor de distancia se acerca al diámetro iónico (4.25 \AA). Con el cambio de valores de concentración, a medida que ésta disminuye $\left(\frac{0.015 \text{ mol}}{l}, \frac{0.0015 \text{ mol}}{l}\right)$ el valor de las fuerzas aumenta excepto para fuerza debida a los cationes que disminuye por razón del radio iónico. Cuando se cambia por un tipo de sal divalente (CaCl), a distancias menores la fuerza electrostática es menor (9.71242 N) en comparación al tipo de sal monovalente (16.81209 N), a medida que aumenta la distancia la fuerza electrostática disminuye, pero la fuerza del catión aumenta el punto donde x se acerca al valor del radio iónico. Para los valores de distancia de 7 \AA y 12 \AA las fuerzas se vuelen depreciables como consecuencia de la baja movilidad electroforética.

- El comportamiento final el sistema depende en gran parte del valor de concentración de sales, la carga del plano, el tipo de sal y el valor del radio de los iones. Este último juega un papel importante ya que a medida que el plano se acerca al cilindro, es decir con valores de distancia cercanos al diámetro de los iones (4.25 \AA) pero no son iguales se produce el fenómeno de formación de la doble capa eléctrica. Si la concentración de sales aumenta se produce el fenómeno de inversión de cargas o sobre carga del sistema por lo que se vuelve eléctricamente neutro y logra una estabilidad temporal, tal es el caso para el CaCl .

RECOMENDACIONES

- Se recomienda que en el script se realice un número grande de configuraciones para el bucle.
- Se recomienda que se cambien las variables o parámetros a valores mayores para analizar la consistencia del sistema.
- Se recomienda que se utilice otro tipo de electrolito para analizar el comportamiento del sistema.

BIBLIOGRAFÍA

AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. *Química*. [en línea]. Barcelona España: Panamericana, 2007. [Consulta: 12 mayo 2020]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=_FJ8ljXZD7IC&pg=PA555&dq=figura+de+fosfolipidos&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj8h-Xm1K_pAhUCSN8KHSxtCM8Q6AEILTAB#v=onepage&q=figura%20de%20fosfolipidos&f=false

ARKHIPOV, A. *Theoretical and Computational Biophysics Group* [blog]. [Consulta: 10 de mayo 2020]. Disponible en: <https://www.ks.uiuc.edu/Research/CG/>

AUDESIRK, T; et al. *Biología*. [en línea]. 6ª ed. México- México: Pearson Educación, 2003. [Consulta: 12 mayo 2020]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=uO48-6v7GcoC&hl=es&source=gbs_navlinks_s

BÁEZ, L. Solución por dinámica molecular de membranas de fosfolípidos usando GROMACS (doctoral). [En línea] Universidad de Sonora, División de Ciencias exactas y naturales, departamento de física. Sonora-Hermosillo.2013. pp. 1-18 [Consulta: 2020-02-24]. Disponible en: <http://www.repositorioinstitucional.uson.mx/bitstream/handle/unison/1723/baezcastilloleonardo1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

BERG, J; et al. *Bioquímica*. [en línea]. 6ª ed. Barcelona-España: Reverté, S.A, 2007. [Consulta: 5 mayo 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=HRr4MNH2YssC&pg=PA327&lpg=PA327&dq=mayor%20de%20las%20membranas%20biol%C3%B3gicas+abarca+desde+1:4+a+4:1.&source=bl&ots=LvxMF5xk7w&sig=ACfU3U1vwvO18BRuYDWo7e9Yha89ArJrxA&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjTzKy3qrpAhXpkOAKHZ2QCY0Q6AEwAHoECAwQAQ#v=onepage&q=mayor%20de%20las%20membranas%20biol%C3%B3gicas%20abarca%20desde%201%3A4%20a%204%3A1.&f=false>

CAMPBELL, M; & FARREL, S. *Biochemistry*. [en línea]. 6ª ed. Australia-Canadá: Thomson Brooks, 2009. [Consulta: 10 mayo 2020]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=NYa45_BxgukC&pg=PA215&dq=The+fluid+mosaic+model&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj99su_8arpAhWjmeAKHURjDygQ6AEISTAD#v=onepage&q=The%20fluid%20mosaic%20model&f=false

DELANO, W. “PyMol: An Open-Source Molecular Graphics Tool”. *CCP4 NEWSLETTER ON PROTEIN CRYSTALLOGRAPHY* [en línea], 2002, (USA), pp. 44-46. [Consulta: 7 junio 2020]. Disponible en: <http://www.ccp4.ac.uk/newsletters/newsletter40.pdf#page=44>

DELVIN, T. *Bioquímica libro de texto con aplicaciones clínicas*. [en línea]. 4ª ed. Barcelona-España: Reverte S.A, 2004. [Consulta: 12 mayo 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=p3DCb9ITLx8C&pg=PA729&dq=fosfolipidos&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjCwtqV77HpAhWrdN8KHV8ICXwQ6AEIMDAB#v=onepage&q=fosfolipidos&f=false>

GAMINI, R; et al. “Residue-Based Coarse Graining using MARTINI Force Field in NA”. *Theoretical and Computational Biophysics Group Computational Biophysics Workshop* [en línea], 2006, (USA), pp. 3-9. [Consulta: 13 junio 2020]. Disponible en: <http://www.ks.uiuc.edu/Training/Tutorials/martini/rbcg-tutorial.pdf>

HORIBA. *Particle Size Analysis of Liposomes using Dynamic Light Scattering*. [blog]. [Consulta: 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.horiba.com/cn/scientific/products/particle-characterization/applications/pharmaceuticals/liposomes/>

HUMPHRWY, W; et al. *Theoretical and Computational Biophysics Group* [blog]. [Consulta: 10 de mayo 2020]. Disponible en: <https://www.ks.uiuc.edu/Publications/HighlyCited/>

IYAD, S; ET AL. “¿How to Use the Monte Carlo Simulation Technique? Application: A Study of the Gas Phase during Thin Film Deposition”. *IntechOpen, the world's leading publisher of Open Access books* [en línea], 2019, (PALESTINA), pp. 25-28. [Consulta: 10 junio 2020]. Disponible en: <https://www.aaup.edu/sites/default/files/The%20Optimum%20Maximum%20Allowed%20Displacement%20in%20Monte%20Carlo%20Simulation%20of%20One-Component%20Plasma.pdf>

JANERT, P. *Gnuplot IN ACTION*. [en línea]. New York-USA: Manning, 2016. [Consulta: 20 junio 2020]. Disponible en: <https://livebook.manning.com/book/gnuplot-in-action-second-edition/chapter-1/>

JELSOFT ENTERPRISES. The World’s Biggest Chemistry Experiment. [blog]. [Consulta: 28 de junio 2020]. Disponible en: <https://www.google.com.ec/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.freethought-forum.com%2Fforum%2Fshowthread.php%3Ft%3D11572%26garp%3D41%26styleid%3D7>

&psig=AOvVaw1MbQL_DNnJzktYhM05uZjg&ust=1596072637939000&source=images&cd
=vfe&ved=0CA0QjhxqFwoTCPDz86uo8eoCFQAAAAAdAAAAABAT

KJELLANDER, R. *Statistical Mechanics of liquids and solutions*. [en línea]. UKA: CRC Press, 2019. [Consulta: 20 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.bookdepository.com/es/Statistical-Mechanics-Liquids-Solutions-Roland-Kjellander/9781482244014?ref=grid-view&qid=1567092416793&sr=1-2>

KHELFAOUI, F; et al. “The Optimum Maximum Allowed Displacement in Monte Carlo Simulation of One-Component Plasma”. *Journal of the Arab American University* [en línea], 2016, (ALGERIA), pp. 3-5. [Consulta: 10 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/theory-application-and-implementation-of-monte-carlo-method-in-science-and-technology/how-to-use-the-monte-carlo-simulation-technique-application-a-study-of-the-gas-phase-during-thin-fil>

OLMAN, J; & RÖHM, K. *Bioquímica Texto y atlas*. [en línea]. 3ª ed. Buenos Aires-Argentina: Panamericana, 2003. [Consulta: 12 mayo 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=f61Mvd-vl60C&printsec=copyright#v=onepage&q&f=false>

KRUDE, T. *ADN CAMBIOS EN LA CIENCIA Y EN LA SOCIEDAD*. [en línea]. Madrid-España: Akal S.A, 2008. [Consulta: 12 mayo 2020]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=xvxsUr07DUYC&printsec=frontcover&hl=es&source=gs_bse_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

LÖFFLER, P; et al. “Lipidated Polyaza Crown Ethers as Membrane Anchors for DNA-Controlled Content Mixing between Liposomes”. *Springer Nature* [en línea], 2019, (California), pp. 1-3. [Consulta: 06 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49862-y>

MENÉNDEZ, R; & Barzanallana, A. *Informatica y Sistemas* [blog]. [Consulta: 10 de mayo 2020]. Disponible en: <https://www.um.es/docencia/barzana/DIVULGACION/INFORMATICA/Lenguaje-FORTRAN.html>

MARTÍN, A. Propiedades electrocinéticas de sistemas coloidales modelo: efecto del tamaño iónico (doctoral). [En línea] Universidad de Granada, Universidad de Granada, departamento de física aplicada. Granada.2013. pp. 9-215 [Consulta: 2020-04-22]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=140155>

ODRIOZOLA, G; et al. “Two rods confined by positive plates: Effective forces and charge distribution profiles”. *Physical Review Letters* [en línea], 2006, (México) 18(2), pp. 1-4. [Consulta: 7 marzo 2020]. ISSN 09538984. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/47436842_Two_rods_confined_by_positive_plates_Effective_forces_and_charge_distribution_profiles

ODRIOZOLA, G; et al. “Effect of Confinement on the Interaction between Two Like-Charged Rods”. *Physical Review Letters* [en línea], 2006, (México) 97(2), pp. 1-4. [Consulta: 3 marzo 2020]. ISSN 00319007. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/6880893_Effect_of_Confinement_on_the_Interaction_between_Two_Like-Charged_Rods

Ohyama, T. *DNA conformation and transcription*. [en línea]. New York-USA: Springer, 2005. [Consulta: 26 junio 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=W9cX3uGBUygC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>

OKURA, G; et al. “Chemistry of Lipid Membranes from Models to Living Systems: A Perspective of Hydration, Surface Potential, Curvature, Confinement and Heterogeneity”. *Journal of the American Chemical Society* [en línea], 2019, (Washington) 141(31), pp. 12168-12181. [Consulta: 6 agosto 2020]. ISSN 09538984. Disponible en: http://web4.bilkent.edu.tr/Okur_Research_Group/wpcontent/uploads/2019/11/Okur_2019_JACS_Perspective.pdf

RODRÍGUEZ, C. Caracterización físicoquímica de complejos mesoscópicos formados por fosfolípidos y macroiones multivalentes (doctoral). [En línea] Universidad de Granada, Departamento de física aplicada. Granada. 2013.p.25 [Consulta: 2020-03-19]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/27773>

RONCHERA, C; & GONZÁLES, J. *Farmacia Hospitalaria*. [En línea]. 2ª ed. Buenos Aires-Argentina: Panamericana, 2002. Disponible en <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP06.pdf>

VOET, D; & VOET, J. *Bioquímica*. [en línea]. 3ª ed. Buenos Aires-Argentina: Panamericana, 2004. [Consulta: 10 mayo 2020]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=r5bedH_aST0C&pg=PA409&dq=membranas+biologicas&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjKzMzn1qrpAhUnm-AKHWqSAw0Q6AEIODAC#v=onepage&q=membranas%20biologicas&f=false

ZHURAKOVSKIY, V. *Doble hélice de la estructura de la DNA en el fondo blanco Nucleótido, fosfato, informac.* [blog]. [Consulta: 10 de junio 2020]. Disponible en:

<https://es.dreamstime.com/colore-del-doble-h%C3%A9lice-de-la-estructura-dna-en-el-fondo-blanco-nucle%C3%B3tido-fosfato-az%C3%BAcar-y-bases-gr%C3%A1fico-informaci%C3%B3n-vector-image124622042>

ANEXOS

ANEXO A: CÓDIGO GNUPLOT- REPRESENTACIÓN DE FUERZA vs DISTANCIA

```
# nombre de los ejes y graficas
set xlabel "Distancia (Å)"
set ylabel "Fuerza (N)"
#rango de la grafica
set xrange [0:17]
set yrange [-1:55]
set terminal jpeg
set output 'grafico1.jpg'
#Graficas de valores de fuerza y distancia
plot "02015.dat" using 1:2 w lp title "FUERZA ELECTROSTATICA" lw 1 lt 1 dashtype '-', \
"02015.dat" using 1:3 w lp title "FUERZA CATION" lw 1 lt 2 dashtype '-.', \
"02015.dat" using 1:4 w lp title "FUERZA ANION" lw 1 lt 3 dashtype '-.-', \
"02015.dat" using 1:5 w lp title "FUERZA TOTAL" lw 1 lt 4
```

ANEXO B: CÓDIGO PYMOL-REPRESENTACIÓN MOLECULAR

```
#se establece el color de fondo
cmd.bg_color('white')

#mostras como superficie
cmd.show('surface')

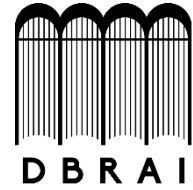
#representaciones de objetos#
cmd.show("spheres" , "all")

#restablece las configuraciones iniciales
util.performance(0)
#para establecer etiquetas de distancia 4 lugares decimales a la derecha del periodo
set label_distance_digits, 3
#estilo
set ortho,1
#cambiar el radio de van der waals de un atomo dado
alter (elem F),vdw=3
alter (elem F),color=2
alter (elem I),vdw=10
alter (elem I),color=2
alter (elem C),vdw=1.0
alter (elem C),color=4
alter (elem N),vdw=1.0
alter (elem N),color=2
set surface_quality,1
#giro alrededor de los ejes
turn x, 90
turn y, 90
turn z, 90

#actualizar la vista
Rebuild
```



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS PARA EL
APRENDIZAJE Y LA INVESTIGACIÓN



UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS
REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 14 / 08 / 2020

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: : Maria Fernanda Yumi Guaman
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: Ciencias
Carrera: Biofísica
Título a optar: Biofísica
f. Analista de Biblioteca responsable: Lic. Luis Caminos Vargas Mgs.



14-08-2020

0186-DBRAI-UPT-2020