

Determinación del diagrama de fases del benceno mediante simulación en ordenador

Computer simulation of phase diagram for benzene

Autores: Markel Rebollo Irusta

Profesor: Benito Garzón

Grado en Biotecnología. Facultad de Farmacia.

Asignatura: Trabajo Fin de Grado.

ÍNDICE

1. Introducción.....	3
1.1. ¿Qué es la metabolómica?.....	3
1.2. Covid-19.....	3
1.3. Relación entre la metabolómica y Covid-19.....	3
1.4. Pubmed y las inteligencias artificiales.....	3
1.5. Objetivo.....	4
2. Materiales y métodos	
2.1. Búsqueda en Pubmed.....	5
2.2. Búsqueda en Inteligencias Artificiales.....	6
2.3. Comparación de las dos búsquedas.....	8
3. Resultados.....	9
4. Discusión.....	11
5. Conclusiones.....	12
6. Referencias bibliográficas.....	13

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Objetivo

El objetivo de este trabajo es encontrar el diagrama de fases que representa el equilibrio entre el líquido y el vapor del benceno. Para ello vamos a llevar a cabo múltiples simulación GEMC a diferentes temperaturas que van a ajustar las propiedades del sistema continuamente, hasta encontrar el punto de equilibrio. (Más objetivos)

1.2. Cómo llegar al punto de equilibrio

Nuestro sistema va estar compuesto por dos cajas. Una caja representa la fase líquida y la otra caja representa la fase gaseosa. Para encontrar el punto de equilibrio entre la fase gaseosa y fase líquida usamos un programa GEMC. Nuestro programa tiene el objetivo de minimizar la energía libre de gibbs del sistema. **Nuestro programa mantiene la temperatura del sistema constante, mantiene el volumen total constante y el número total de moléculas constante. Por ellos vamos a minimizar la energía libre de gibbs del sistema.**

La energía libre de gibbs total del sistema es igual a la suma de la energía libre de gibbs de ambas cajas.

$$G_T = G_A + G_B$$

Al minimizar la energía libre de gibbs del sistema se da la situación de equilibrio entre las fases. **Para minimizar la energía libre del sistema, se hace la derivada de la energía libre con respecto al número de moléculas, temperatura y volumen (Needs explaining for gibbs).**

La condición de energía libre mínima se da cuando la derivada del cambio en la energía libre de gibbs con respecto al cambio en el número de moléculas es igual a 0.

$$\frac{\delta G_T}{\delta N_T} = 0$$

Si consideramos la derivada de la energía libre de gibbs con respecto al número de moléculas y los separamos por cajas.

$$\frac{\delta G_T}{\delta N_T} = \frac{\delta G_A}{\delta N_A} + \frac{\delta G_B}{\delta N_B} = 0$$

Podemos añadir una restricción si consideramos que en nuestra simulación el número total de moléculas es constante.

$$N_T = N_A + N_B \quad N_B = N_T - N_A \quad \frac{\delta N_B}{\delta N_A} = -1$$

Podemos expresar la derivada de δG_B con respecto al δN_A

$$\frac{\delta G_T}{\delta N_T} = \frac{\delta G_A}{\delta N_A} + \frac{\delta G_B}{\delta N_B} \frac{\delta N_B}{\delta N_A} \quad \frac{\delta G_T}{\delta N_T} = \frac{\delta G_A}{\delta N_A} - \frac{\delta G_B}{\delta N_B}$$

La ecuación de potencial químico para el sistema total sería:

$$\mu_T = \frac{\delta G_T}{\delta N_T}$$

El potencial químico de cada caja individualmente es:

$$\mu_A = \frac{\delta G_A}{\delta N_A} \quad \mu_B = \frac{\delta G_B}{\delta N_B}$$

Sustituyendo estas ecuaciones en nuestra ecuación previa que minimiza la energía libre de gibbs.

$$\frac{\delta G_T}{\delta N_A} = \mu_A - \mu_B = 0 \quad \therefore \mu_A = \mu_B$$

Esto demuestra que cuando se minimiza la energía libre de gibbs del sistema, los potencial de ambas cajas se igualan. Si los potenciales son iguales esto indica que el sistema está en el límite entre dos fases en otras palabras está en equilibrio. Es por esto que el programa busca minimizar la energía libre de gibbs ya que al hacer esto podemos encontrar las propiedades físicas de un sistema en equilibrio. Ocurre lo mismo para presión que se iguala en la línea de equilibrio. **Para minimizar la energía libre con respecto a la temperatura. La derivada de energía libre con la temperatura. (Pregunta a benito por el equilibrio mecánico)**

1.3. Definicion de sistema

Nuestro sistema va estar compuesto por dos cajas. Una caja representa la fase líquida y la otra caja representa la fase gaseosa. En cada caja existen por 256 moléculas repartidas uniformemente en la caja **(maxed entropy says something about this initial configuration that is why changes in configuration don't increase entropy; entropy is already maxed out by configuration)**. El volumen de cada caja se define por la densidad inicial multiplicada por el número de moléculas en la caja. El volumen total se mantiene constante pero el volumen de cada caja fluctua. Cuando una caja se expande la otra se contrae **(explica el propósito de esto)**.

1.4. Posibles cambios

Durante la simulación se pueden realizar tres tipos de cambios al sistema. Se puede realizar un cambio a la configuración interna de las moléculas de benceno en cada caja. Se puede cambiar el volumen de la cajas (manteniendo el volumen total constante). Finalmente se puede mover moléculas de una caja a otra (barrera permeable esencial para la definición de potencial químico).

Como hablamos antes para cumplir el objetivo de encontrar el equilibrio químico se debe minimizar la energía libre de gibbs. Cada cambio que se hace al sistema incrementa o reduce la energía libre de gibbs del sistema.

El programa acepta o rechaza nuevas configuraciones basándose en el tan solo el cambio de energía libre de gibbs. No es necesario calcular la energía libre absoluta, ya que el criterio para aceptar o rechazar una configuración es ver si la energía libre total es más baja que la configuración anterior o la energía libre total es mayor que la configuración anterior. Es decir si el cambio en energía libre es negativo se acepta la nueva configuración si el cambio en la energía libre es positivo se rechaza la nueva configuración. Por esto en este programa solo se calcula el cambio en la energía libre.

El cambio de la energía libre de gibbs de un sistema como el nuestro es la suma del cambio de la energía libre de gibbs de ambas cajas. Necesitamos considerar el cambio de energía libre de gibbs total para poder determinar si se acepta una nueva configuración o no se acepta una nueva configuración.

La energía libre de gibbs de cada cajas es igual a,

$$\Delta G_1 = \Delta U_1 + P_1 \Delta V_1 - T \Delta S_1 \quad \Delta G_2 = \Delta U_2 + P_2 \Delta V_2 - T \Delta S_2$$

Considerando que el volumen total del sistema se mantiene constante,

$$V_T = V_1 + V_2 \quad V_1 = V_T - V_2 \quad \frac{\delta V_1}{\delta V_2} = -1 \quad \Delta V_1 = -\Delta V_2$$

$$\Delta G_1 = \Delta U_1 - T \Delta S_1 - P_1 \Delta V_2 \quad \Delta G_2 = \Delta U_2 - T \Delta S_2 + P_2 \Delta V_2$$

Podemos simplificar la ecuación de la energía libre de gibbs sustituyendo la energía libre de helmholtz ya que es igual a,

$$\Delta F_1 = \Delta U_1 - T\Delta S_1 \quad \Delta F_2 = \Delta U_2 - T\Delta S_2$$

$$\Delta G_1 = \Delta F_1 - P_1\Delta V_2 \quad \Delta G_2 = \Delta F_2 + P_2\Delta V_2$$

Como el cambio de energía libre de gibbs total es igual al sumatorio del cambio de la energía libre de gibbs de cada caja.

$$\Delta G_T = \Delta G_1 + \Delta G_2 \quad \therefore \quad \Delta G_T = \Delta F_1 - P_1\Delta V_2 + \Delta F_2 + P_2\Delta V_2$$

Con esto demostramos que el cambio de la energía libre de gibbs de todo el sistema es igual a,

$$\Delta G_T = \Delta F_1 + \Delta F_2 + \Delta V_2(P_2 - P_1)$$

Anteriormente definimos los cambios que son posibles en nuestra simulación. Cada vez que cambiamos la configuración del sistema hay un cambio en la energía libre de gibbs y cada tipo de cambio viene con diferentes características físicas que cambia la forma de calcular el cambio en la energía libre de gibbs del sistema. **Cada cambio busca minimizar la energía libre de gibbs.**

Cambio de configuración interna

Primer tipo de cambio al sistema. En esta situación no hay cambio de volumen. Solo se tiene en cuenta el cambio en la energía libre de helmholtz ya que el cambio de volumen es igual a cero y $\Delta G_T = \Delta F_1 + \Delta F_2 + \Delta V_2(P_2 - P_1)$ se simplifica a $\Delta G_T = \Delta F_1 + \Delta F_2$. La energía libre de helmholtz es igual a $\Delta F = \Delta U - T\Delta S$ sin embargo como las moléculas de benceno comienzan completamente dispersas un cambio aleatorio de posición de las moléculas en una caja no debería cambiar la entropía. $\Delta S = 0$. Por eso el cambio de la energía libre de gibbs se simplifica a ΔU (cambia de energía interna). Si se hacen cambios de configuración interna en ambas cajas $\Delta G_T = \Delta U_1 + \Delta U_2$. **(Tendríamos que ver la distribución de benceno en la densidad radial para ver cómo varía la entropía y ver si lo que he dicho de que la entropía se mantiene máxima es verdad).** Para este cambio buscamos minimizar la energía interna individual para llegar al equilibrio (nuestro objetivo).

Cambio de volumen

Segundo tipo de cambio del sistema. Se cambia el volumen individual de ambas cajas manteniendo el volumen total constante. En este caso solo se tiene en cuenta el cambio de la energía libre de helmholtz total ya que $\Delta G_T = \Delta F_1 + \Delta F_2 + \Delta V_2(P_2 - P_1)$ se simplifica a $\Delta G_T = \Delta F_1 + \Delta F_2$ que es una aproximación porque a medida que minimizamos ΔG_T el error por este

término $\Delta V_2(P_2 - P_1)$ se reduce ya que en el equilibrio P_1 y P_2 se igualan. Entonces eventualmente llegaremos al equilibrio irrespectivamente. (Prove this).

$$\Delta G_T = \Delta F_1 + \Delta F_2 + \Delta V_2(P_2 - P_1)$$

$$\frac{\delta(\Delta G_T)}{\delta(\Delta V_2)} = (P_2 - P_1)$$

Si minimizamos el cambio en energía libre con respecto al cambio de volumen de una caja.

$$\frac{\delta(\Delta G_T)}{\delta(\Delta V_2)} = 0 \therefore P_2 - P_1 = 0$$

$$P_2 = P_1$$

Para este cambio buscamos minimizar la energía libre de helmholtz total para llegar al equilibrio (nuestro objetivo).

Intercambio de moléculas

Tercer tipo de cambio del sistema. Solo se tiene en cuenta el cambio de la energía libre de helmholtz ya que el cambio de volumen es igual a cero y $\Delta G_T = \Delta F_1 + \Delta F_2 + \Delta V_2(P_2 - P_1)$ se simplifica a $\Delta G_T = \Delta F_1 + \Delta F_2$. Para este cambio buscamos minimizar la energía libre de helmholtz total para llegar al equilibrio (nuestro objetivo).

(Objetivo de la introducción es explicar cómo vamos a llegar al punto de equilibrio)

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Forma del benceno

Para simular el benceno tenemos que darle una forma. En este experimento usamos un disco infinitamente fino de diámetro D . Además del disco infinitamente fino que representa al benceno, existe una zona de exclusión que rodea al benceno formada por fuerzas de repulsión electrostáticas. σ representa la anchura de la zona de exclusión. El tamaño de esta zona de exclusión es de $\sigma/2$ en todas las direcciones, es decir que el diámetro de total igualitaria $D + \sigma$.

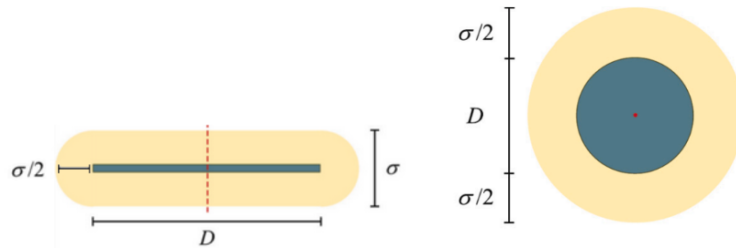
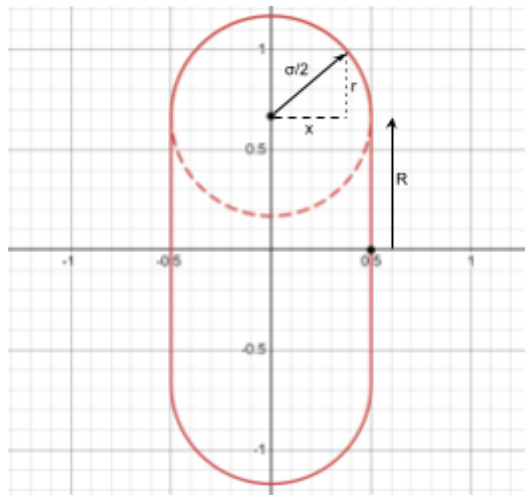


Figura 1. Diagrama representado la molécula de benceno (azul) y su zona de exclusión (amarillo).

(Eliminar esto —>)

El volumen del benceno más su zona de exclusión tiene forma de esferocilindro oblatado. Para encontrar el volumen total consideramos el área transversal de un esferocilindro oblatado en posición horizontal. El área transversal es la superficie de un círculo si hacemos un corte paralelo al plano. El área transversal del esferocilindro cambia con σ , si σ es el valor máximo el radio del área transversal es $D/2$, si σ es cero el radio del área transversal es $D/2 + \sigma/2$. $D/2 = R$.



Con este diagrama podemos ver que el radio del área transversal es $R + r$. Donde $r = \sqrt{(\sigma/2)^2 - x^2}$. Área = $\pi(R + \sqrt{(\sigma/2)^2 - x^2})^2$. Con esto obtenemos una ecuación de cómo varía el área transversal del esferocilindro con x (representa la posición del corte transversal). Para obtener el volumen haremos la integral del área transversal con respecto a dx entre los parámetros 0 y $\sigma/2$.

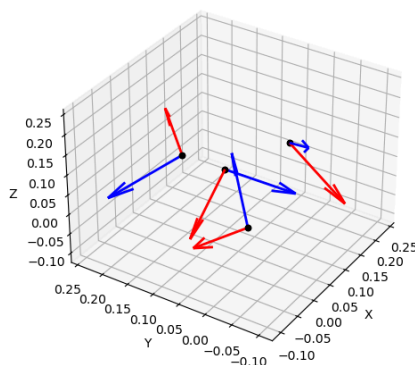
$$\begin{aligned}
V &= \int_b^a A(x)dx \\
V &= 2 \int_0^{\frac{\sigma}{2}} A(x)dx \\
V &= 2\pi \int_0^{\frac{\sigma}{2}} \left(R + \sqrt{\frac{\sigma^2}{4} - x^2} \right)^2 dx \\
V &= \frac{2\pi}{3} \left[2R \left(\frac{\sigma^2 \sin^{-1}\left(\frac{2x}{\sigma}\right)}{8} - \frac{x \sqrt{\frac{\sigma^2}{4} - x^2}}{2} \right) - \frac{x^3}{3} + \frac{\sigma^2 x}{4} + R^2 x \right] + C \\
V &= \frac{R\sigma^2\pi^2}{4} + \frac{\sigma^3\pi}{6} + R^2\sigma\pi \quad R = D/2 \\
V &= \frac{D\sigma^2\pi^2}{8} + \frac{\sigma^3\pi}{6} + \frac{D^2\sigma\pi}{4} \quad D = D^*\sigma \\
V &= \frac{D^*\sigma^3\pi^2}{8} + \frac{\sigma^3\pi}{6} + \frac{D^{*2}\sigma^3\pi}{4} \\
V &= \frac{\pi\sigma^3}{6} (0.75D^*\pi + 1 + 1.5D^{*2})
\end{aligned}$$

Usaremos la constante $D^* = D/\sigma$ que representa el diámetro reducido para definir la forma de nuestro benceno (esferocilindro oblat). En este caso $D = 1,338$, $\sigma = 1$ y $D^* = 1,338$. El volumen de la molécula más su zona de exclusión viene dado por $\text{volmol} = \pi/6 * (1.5 * D^* D + 0.75 * \pi * D + 1)$. La densidad máxima que permite el sistema son 2 moléculas por unidad de volumen de una molécula. (No entiendo que es nptgr ni deldn ni rmaxgas).

2.2. Estructura de la red

A continuación, tenemos que crear una estructura tridimensional y posicionar los bencenos. En este experimento vamos a usar una red cúbica centrada en las caras (fcc). La red cúbica está formada por 256. La red cúbica está formada por 64 subredes, cada subredes tiene 4 moléculas de benceno cada molécula de benceno tiene una orientación y una momento dipolar. (Las cajas se mantienen con una longitud de)

Red Cúbica Centrada en las Caras (Subred)



Red Cúbica Centrada en las Caras

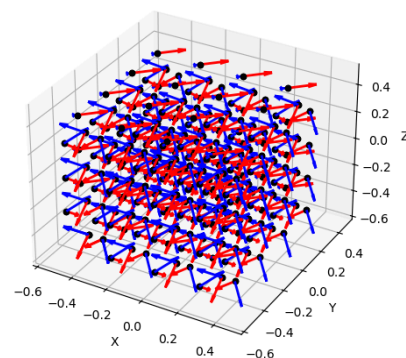


Figura 2. Diagrama la estructura inicial de nuestra red de bencenos, el vector de orientación (azul) y el vector del momento dipolar (rojo). Izquierda subred. Derecha red entera. (Porque se pone el vector del dipolo si el benceno no tiene dipolo-dipolo) (Hablar de IMAGEN MÍNIMA)

Vamos a utilizar una técnica llamada condiciones periódicas de contorno (PBC). En la que se considera que no hay barreras y se repite la red de la simulación en todas las direcciones imitando un volumen infinito. Si no se hace las moléculas en las esquinas tendrán interacciones muy largas que no serían naturales y se ignorarían interacciones de corto alcance. Se calcula la distancia mínima entre moléculas (Imagen Mínima). No se consideran las interacciones entre moléculas con distancias mayores del cutoff. (Cutoff = $0.5 \cdot \text{box}$ and cutoff = 4 cuando $\text{box} > 8$) De esta manera las moléculas tienen interacciones como si estuviesen en un volumen infinito o muy grande y la simulación representa mejor los procesos naturales con millones de moléculas.

(Buen sitio para hacer una referencia)

Las posiciones, vectores de orientación y vectores del momento dipolar de cada molécula se duplican para formar otra caja. La primera caja será la caja de gas. La segunda será la caja de líquido. Al inicio ambas cajas son idénticas.

(Es más complicado solo se hace para calcular la distancia como que las cajas son iguales es calcula todo y después se ajusta al tamaño real). Una vez formadas ambas cajas, se ajusta el tamaño de ambas cajas a el volumen reducido, basándonos en sus densidades respectivas y en número de moléculas.

$$V_{gas}^* = \rho_{gas}^* n_{gas} \quad V_{liq}^* = \rho_{liq}^* n_{liq}$$

La caja inicial tiene un volumen de 1 y el volumen reducido actúa con un factor escalar para ajustar las proporciones de la caja y las distancias entre moléculas. La inició el gas tendrá una densidad de 0.001 el líquido tendrá una densidad de 0.1. (volgas=rngas/densigas. boxgas=volgas**(1./3.).)

2.3. Distancia mínima y distancia entre centros de moléculas por pares.

A continuación se calcula la energía total del sistema. Para ello necesitamos calcular la distancia mínima de superficie a superficie para cada par de moléculas en el sistema (ss), su vector unitario (znvz) y la distancia de centro a centro para cada par de moléculas en el sistema (s) y su vector unitario.

Primero tenemos que ver si la configuración de las moléculas es uno de los casos excepcionales donde podemos calcular las distancias de manera más fácil.

Primer caso, ambas moléculas de benceno tienen una orientación paralela o antiparalela y están posicionadas side to side ([perpendicular lo describe benito](#)). En este caso el valor absoluto de la distancia mínima entre superficies (**ss**) es el valor absoluto del vector de posición que conecta los centros que forman ambas moléculas menos el diámetro de la molécula de benceno. (El vector de **ss** se calcula $zn1(mm)=x(mm)+zr*sn(mm)$, **sn** es el unit vector de posición (calculado con $xnorm(sn)$) te dice dónde está la esquina de la molécula más cercano a la segunda molécula, $zn2(mm)=xx(mm)-zr*sn(mm)$ y $znvz(mm)=zn2(mm)-zn1(mm)$. La molécula que escoges actúa como origen.)

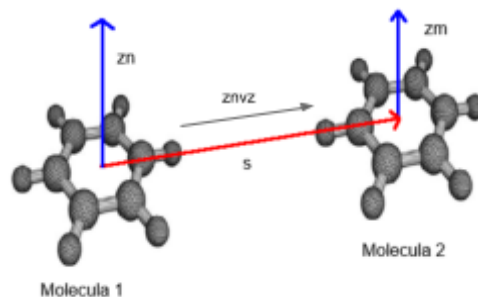


Figura 3. Moléculas de benceno con orientación paralela o antiparalela y side to side.

Segundo caso, ambas moléculas de benceno tienen una orientación paralela o antiparalela, no están posicionadas side to side ([no perpendicular lo describe benito](#)) y están superpuestas (sandwich pero no tiene porque se completamente en sandwich solo con que estén un poco superpuestas). En este caso la distancia mínima entre la superficie de un par de moléculas de benceno, es el producto escalar del vector unitario de orientación de la primera molécula y el vector de posición (conecta los centros de las moléculas).

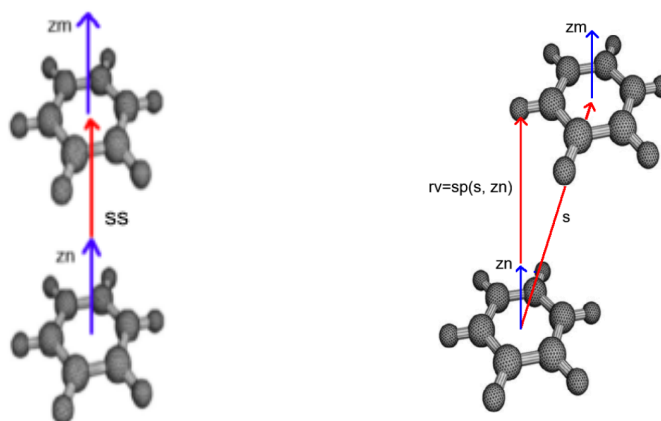


Figura 4. Izquierda, moléculas de benceno con orientación paralela o antiparalela y completamente superpuestas. Derecha, moléculas de benceno con orientación paralela o antiparalela y parcialmente superpuestas.

Tercer caso, ambas moléculas de benceno tienen una orientación paralela o antiparalela, no están posicionadas side to side (no perpendicular lo describe Benito) y no están superpuestas. sc es el vector unitario del componente perpendicular al vector de posición (s). El cual se usa para dar dirección a la radio (zr) multiplicando la magnitud zr por el vector unitario sc . Para obtener $zn2$ se resta el vector de zr al vector de posición (s). Para obtener la distancia mínima entre la superficie restas vector de zr a $zn2$. (Creo que la discrepancia viene de que tiene que estar anclado el vector de zr)

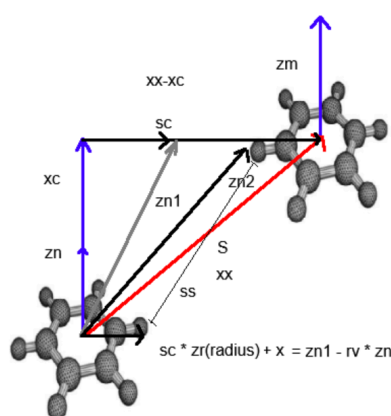


Figura 5. Moléculas de benceno con orientación paralela o antiparalela y no superpuestas.

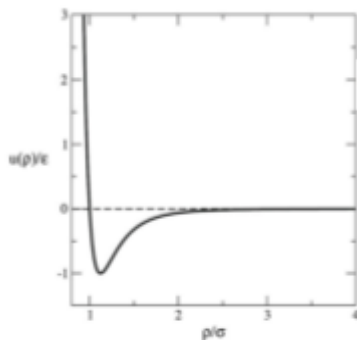
Cuarto caso, las moléculas no tienen vectores de orientación paralelos o antiparalelos. En este caso se utiliza un método iterativo y el método de newton-raphson para averiguar la distancia mínima entre superficies. (Explicar más)

Además se usa el vector entre los centros de las moléculas para encontrar la distancia entre los centros.

2.4. Energía potencial por pares.

Existen cuatro fuerzas electromagnéticas que contribuyen al potencial energético entre dos moléculas. La fuerza repulsiva entre núcleos, la fuerza de van der waal, la fuerza entre dipolos y la fuerza entre cuadrupolos. En esta simulación usaremos el modelo de kihara para obtener el potencial energético entre dos moléculas de benceno. El modelo de kihara simula el potencial entre dos moléculas de benceno a diferentes distancias ya que a una distancia entre superficies igual a sigma el potencial energético es infinito mientras que a una distancia lejana el potencial energético se acerca a cero. El modelo de kihara tiene en

cuenta la fuerza atractiva de van der waal que incrementa con la inversa de distancia, pero también tiene en cuenta la fuerza repulsiva entre núcleos que incrementa con la inversa de distancia.



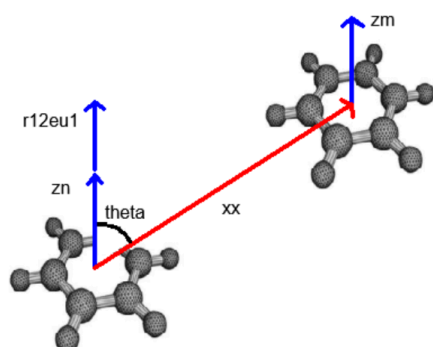
$$u^K(r_{12}, \omega_1, \omega_2) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{\rho} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{\rho} \right)^6 \right]$$

Figura 6. Modelo de kihara, cómo varía el potencial reducido entre dos moléculas con la distancia entre superficies reducida. El potencial de kihara depende de la distancia mínima entre superficies.

A continuación debemos tener en cuenta el potencial entre dipolos. La interacción entre dipolos depende de la distancia entre los centros de las moléculas. En nuestro caso no existe una fuerza entre dipolos ya que el benceno no tiene dipolo. Debido a esto la energía potencial debido a dipolos es zero.

$$u^{\mu\mu}(r_{12}, \omega_1, \omega_2) = \frac{\mu^2}{r_{12}^3} \left(\mathbf{e}_{\mu 1} \cdot \mathbf{e}_{\mu 2} - 3 \cdot \frac{\mathbf{r}_{12} \cdot \mathbf{e}_{\mu 1}}{r_{12}} \cdot \frac{\mathbf{r}_{12} \cdot \mathbf{e}_{\mu 2}}{r_{12}} \right)$$

Finalmente tenemos que tener en cuenta la energía potencial debido a la fuerza entre cuadrupolos. Los cuadrupolos están presentes en las interacciones entre moléculas de benceno. La interacción entre cuadrupolos depende de la distancia entre centros. (La ecuación que se usa en el código porque no son la misma)



$$\begin{aligned} |zn| * |xx| * \cos(\theta) &= r12eu1 \\ \text{Because } |zn| \text{ is a unit vector the } |xx| * \cos(\theta) &= r12eu1 \\ |xx| &= rcm \\ r12eu1 &= rcm \cos(\theta) \\ r12eu1/rcm &= \cos(\theta) \\ c1 &= \cos(\theta) \end{aligned}$$

c1 es el coseno del ángulo entre el vector de orientación zn y el vector xx (distancia entre centros). c2 es lo mismo pero para el vector de orientación de la otra molécula. e_1 y e_2 son los vectores de orientación de las moléculas. u1eu2 es el producto escalar entre los vectores de orientación.

$$u^{QQ} = \frac{3Q^2}{4r_{12}^5} \left[1 + 2(e_1 \cdot e_2)^2 - \frac{5(r_{12} \cdot e_1)^2}{r_{12}^2} - \frac{5(r_{12} \cdot e_2)^2}{r_{12}^2} + \frac{35(r_{12} \cdot e_1)^2(r_{12} \cdot e_2)^2}{r_{12}^4} - \frac{20(e_1 \cdot e_2)(r_{12} \cdot e_1)^2(r_{12} \cdot e_2)^2}{r_{12}^4} \right]$$

$$u^{QQ}(r_{12}, \omega_1, \omega_2) = \frac{3Q^2}{4r_{12}^5} \left[1 - 2 \cdot (e_1 \cdot e_2)^2 - \frac{5 \cdot (r_{12} \cdot e_1)^2}{r_{12}^2} - \frac{5 \cdot (r_{12} \cdot e_2)^2}{r_{12}^2} - \frac{7 \cdot (r_{12} \cdot e_1)^2 \cdot (r_{12} \cdot e_2)^2}{r_{12}^4} - \frac{8 \cdot (e_1 \cdot e_2) \cdot (r_{12} \cdot e_1) \cdot (r_{12} \cdot e_2)}{r_{12}^2} \right]. \quad (2.4)$$

La combinación de todas estas ecuaciones de potencial da el potencial total entre dos moléculas de benceno.

$$u(r_{12}, \omega_1, \omega_2) = u^K(r_{12}, \omega_1, \omega_2) + u^{\mu\mu}(r_{12}, \omega_1, \omega_2) + u^{QQ}(r_{12}, \omega_1, \omega_2),$$

2.6. Virial por pares.

Para obtener el virial, se debe hacer la derivada de potencial energético con respecto a la distancia centro a centro que da la fuerza, y después se multiplica por la distancia.

$$\vec{F}_{ij} = -1 \frac{\delta u^K(\varrho_{ij})}{\delta \varrho_{ij}} \hat{v}_{ij} \quad V_{ij} = \vec{F}_{ij} \cdot \vec{r}_{ij}$$

Virial por pares debido al potencial de kihara. hat v es el vector unitario de superficie a superficie. (This next equation i don't understand the logic)

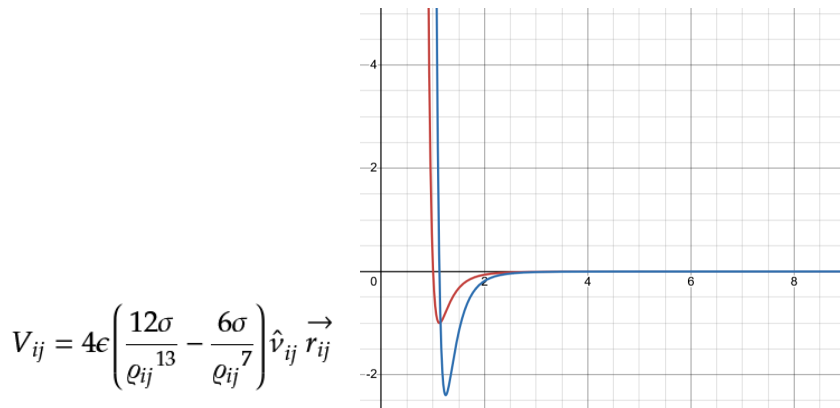


Figura 6. Relación entre potencial de kihara y distancia (rojo) y fuerza y distancia (azul).

Virial por pares debido a el potencial entre quadruolos. (El potencial y fuerza del cuadruolo depende de la distancia entre centros)

$$\vec{F}_{ij} = -1 \frac{\delta u^{QQ}(r_{ij})}{\delta r_{ij}} \hat{r}_{ij} \quad u^{QQ} = \frac{3Q^2}{4r_{12}^5} \left[1 + 2(e_1 \cdot e_2)^2 - \frac{5(r_{12} \cdot e_1)^2}{r_{12}^2} - \frac{5(r_{12} \cdot e_2)^2}{r_{12}^2} + \frac{35(r_{12} \cdot e_1)^2(r_{12} \cdot e_2)^2}{r_{12}^4} - \frac{20(e_1 \cdot e_2)(r_{12} \cdot e_1)^2(r_{12} \cdot e_2)^2}{r_{12}^4} \right]$$

Los angulo θ_1 y θ_2 solo dependen de la dirección de r no dependen de la magnitud de r, por ello θ no se tiene en cuenta en la derivada.

$$r_{12} \cdot e_1 \cdot \cos(0) = \text{sp}(r_{12}, e_1).$$

$$u^{QQ} = \frac{3Q^2}{4r_{12}^5} \left[1 + 2(e_1 \cdot e_2)^2 - \frac{5(r_{12} \cos(\theta_1))^2}{r_{12}^2} - \frac{5(r_{12} \cos(\theta_2))^2}{r_{12}^2} + \frac{35(r_{12} \cos(\theta_1))^2(r_{12} \cos(\theta_2))^2}{r_{12}^4} - \frac{20(e_1 \cdot e_2)(r_{12} \cos(\theta_1))^2(r_{12} \cos(\theta_2))^2}{r_{12}^4} \right]$$

$$u^{QQ} = \frac{3Q^2}{4r_{12}^5} \left[1 + 2(e_1 \cdot e_2)^2 - 5(\cos(\theta_1))^2 - 5(\cos(\theta_2))^2 + 35(\cos(\theta_1))^2(\cos(\theta_2))^2 - 20(e_1 \cdot e_2)(\cos(\theta_1))^2(\cos(\theta_2))^2 \right]$$

$$\frac{\delta u^{QQ}(r_{ij})}{\delta r_{ij}} = -5 \frac{3Q^2}{4r_{12}^6} \left[1 + 2(e_1 \cdot e_2)^2 - 5(\cos(\theta_1))^2 - 5(\cos(\theta_2))^2 + 35(\cos(\theta_1))^2(\cos(\theta_2))^2 - 20(e_1 \cdot e_2)(\cos(\theta_1))^2(\cos(\theta_2))^2 \right]$$

$$F_{ij} = 5 \frac{3Q^2}{4r_{12}^6} \left[1 + 2(e_1 \cdot e_2)^2 - 5(\cos(\theta_1))^2 - 5(\cos(\theta_2))^2 + 35(\cos(\theta_1))^2(\cos(\theta_2))^2 - 20(e_1 \cdot e_2)(\cos(\theta_1))^2(\cos(\theta_2))^2 \right]$$

$$V_{ij} = 5 \frac{3Q^2}{4r_{12}^5} \left[1 + 2(e_1 \cdot e_2)^2 - 5(\cos(\theta_1))^2 - 5(\cos(\theta_2))^2 + 35(\cos(\theta_1))^2(\cos(\theta_2))^2 - 20(e_1 \cdot e_2)(\cos(\theta_1))^2(\cos(\theta_2))^2 \right]$$

Maybe more like $F \cdot r$ unit vector.

2.7. Potencial y virial del sistema.

El potencial de kihara más el potencial debido al cuadrupolo es el potencial total entre un par de moléculas. Se suman todos los potenciales de cada par de moléculas en una caja para obtener el potencial total de la caja.

El virial debido a kihara más el virial debido al cuadrupolo es el virial total entre un par de moléculas. Se suman todos los viriales de cada par de moléculas en una caja para obtener el virial total del sistema. (Porque lo llama wij insinúa que virial es trabajo). También se forma una matriz con cada molécula en la x y su interacción con el resto de las moléculas en la y.

2.8. Correcciones de largo alcance.

(No entiendo el rc, is dice que es la curvatura del core que es un disco otra cosa sería la curvatura del objeto oblato.) (las interacciones de largo alcance van más allá que las caja de simulación?)

2.9. Potencial final, virial final y presión final.

El sumatorio del potencial energético por pares no es la energía potencial total de la caja. Primero se debe dividir por 2 debido a que nuestra simulación cuenta el mismo potencial dos veces. Además se debe ajustar el potencial total para incluir las interacciones de largo alcance que se simplificaron a cero en la parte anterior.

$$u2=energy/2.+utail*nlq$$

El sumatorio del virial también se debe dividir por 2 por la misma razón.

$$w2=virial/2.$$

Finalmente se calcula la presión de cada caja.

$$P = k_B \rho T + \frac{1}{3V} Virial + P_{largo\ alcance}$$

El primer término es la presión debido en un gas ideal. El segundo término es la presión debido a las fuerzas del cuadrupolo. El tercer término es la presión de largo alcance. Se divide energía y virial por dos porque está duplicado. Se divide por 3 para obtener la media de la presión.

Con esto hemos definido como calcular la energía interna, virial y presión total de una configuración en nuestras cajas.

2.10. Bucle principal.

Una vez establecido cómo calcular los parámetros físicos de nuestra configuración debemos continuamente cambiar la configuración de nuestras cajas para encontrar la configuración que minimiza la energía libre de gibbs. Como explicamos en la introducción

existen tres tipos de cambios que se pueden hacer en nuestra simulación, cambio de posición, cambio de volumen y cambio de moléculas de caja. Después de establecer la estructura inicial, el programa hace 110000 iteraciones. En cada iteración se hacen 457 cambios. Cada uno de estos cambios tiene una posibilidad diferente de que ocurra. Cambio de posición 56.02%. Cambio de volumen 0.22%. Cambio de molécula de caja 43.76%. Al terminar de hacer todos los cambios en una iteración se calculan las propiedades físicas de la nueva configuración como la energía, virial, presión, volumen y densidad. Este proceso continua hasta terminar las 110000 iteraciones. (También se cambian los vectores de orientación de las moléculas en ambas cajas de inicio con giro() que es equivalente a multiplicar el vector por la matriz de rotación (max angle 0.4 * 0.5 and -0.5) y normalizar).

2.11. Cambio de configuración

Todo cambio de configuración que resulte en una configuración con menor energía libre se acepta. El sistema rápidamente se acerca al equilibrio. El problema es que se puede quedar atascado en mínimos locales los cuales son abundantes en torno al equilibrio entonces nunca llegaría el programa a encontrar el punto mínimo. Para evitar esto se podrían explorar todas las configuraciones posibles y aceptar la que tenga menor energía libre de gibbs pero es prácticamente imposible encontrar el valor mínimo de gibbs que es el punto en el que se da el equilibrio ya que se tendría que exhaustivamente considerar todos los puntos posibles y escoger el mínimo. Esta estrategia sería computacionalmente costosa. Entonces para encontrar el equilibrio sin explorar todas las configuraciones posibles y mitigar el error que produce quedarse atascado en un mínimo local se permite que el programa explore miles de configuraciones alrededor del equilibrio real. Para hacer esto se aceptan cambios de energía libre positivos (desfavorables) con el objetivo de que el programa pueda superar mínimos locales.

2.12. Criterio de aceptación de cambios configuracionales desfavorables

Se aceptan cambios de energía libre positivos (desfavorables) con una probabilidad,

$$P(A) = e^{-\left(\frac{\Delta G}{k_B T}\right)}$$

Donde P(A) representa la probabilidad de aceptar el cambio. Si el cambio de configuración incrementa la energía libre del sistema poco lo más probable que se acepte. Lo más alta la temperatura del sistema lo más probable que se acepten cambios de configuraciones de ΔG positivo. Esto se conoce como el Criterio de Metropolis.

Probabilidad de aceptar configuraciones desfavorables a diferentes temperaturas.

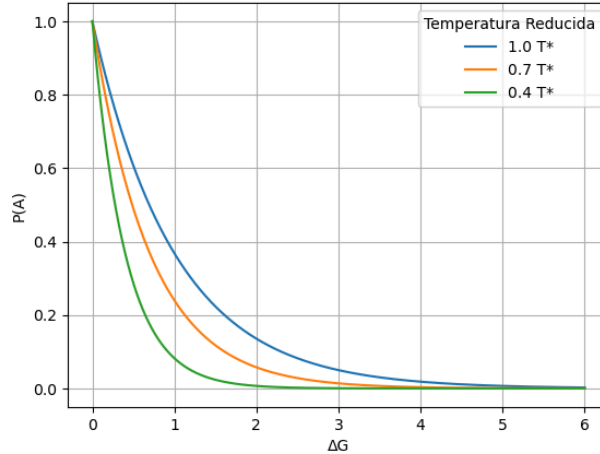


Figura 7. Relación entre la probabilidad de aceptar una configuración desfavorable y ΔG a diferentes temperaturas.

Establecimos en la introducción que $\Delta G_T = \Delta F_1 + \Delta F_2 + \Delta V_2(P_2 - P_1)$ es la energía libre de gibbs total para las dos cajas en nuestro sistema. También establecimos que dependiendo del tipo de cambio, ΔG se simplifica de manera diferente.

Movimiento de partícula

Cambio en la energía libre de gibbs $\Delta G = \Delta U$. Por lo tanto el probabilidad de aceptación es,

$$P(A) = e^{-\left(\frac{\Delta U}{k_B T}\right)}$$

Cambio de Volumen e Intercambio de moléculas

Cambio en la energía libre de gibbs $\Delta G = \Delta F$. Por lo tanto el probabilidad de aceptación es,

$$P(A) = e^{-\left(\frac{\Delta F}{k_B T}\right)}$$

2.13. Propiedades medias

Como ya hemos establecido vamos a permitir que el programa explore miles de configuraciones alrededor del equilibrio. Se guardan las propiedades físicas de todas las configuraciones en torno al equilibrio. Se hace la media del total de las propiedades físicas de un sistema cuando está alrededor del equilibrio. De esta manera podemos encontrar el punto de equilibrio sin tener que exhaustivamente considerar todos los puntos posibles y escoger el mínimo. Esta estrategia reduce el tiempo de computación.

3. RESULTADOS

Se llevaron a cabo tres grupos de simulaciones cada una con diferentes propiedades físicas. La primera es un benceno con diámetro $D^*=1.338$ y cuadrupolo reducido $Q^*=3$. La segunda es un benceno con diámetro $D^*=1.338$ y apolar $Q^*=0$. La tercera es un benceno con diámetro $D^*=1.200$ y apolar $Q^*=0$. Una vez obtenidos los resultados se obtiene el diagrama de fases para cada modelo. El objetivo es ver cual de estos modelos de benceno se ajusta mejor al diagrama de fases obtenido experimentalmente. Podemos asumir que el modelo que mejor se ajusta a los datos experimentales es el modelo que mejor representa al benceno. De esta manera podemos averiguar las propiedades físicas del benceno.

Resultados Diametro reducido $D^*=1.338$ Cuadrupolo Reducido $Q^*=3$.

Temperatura Reducida	Densidad Gas Reducida	Densidad Líquido Reducido	Presión Vapor Reducido
0.450	0.000743(0.000941)	0.125880(0.001923)	0.000191(0.000347)
0.500	0.000642(0.000104)	0.121921(0.001788)	0.000328(0.000065)
0.525	0.001148(0.000052)	0.118362(0.002585)	0.000625(0.000070)
0.550	0.002118(0.000468)	0.113808(0.001963)	0.001202(0.000274)
0.575	0.005219(0.000377)	0.112388(0.002712)	0.002427(0.000394)
0.600	0.005330(0.000559)	0.103645(0.003110)	0.002891(0.000505)
0.620	0.008372(0.001201)	0.100030(0.003195)	0.003886(0.000960)
0.640	0.013243(0.001295)	0.096796(0.003783)	0.005513(0.001294)
0.660	0.016746(0.002114)	0.086219(0.005656)	0.006661(0.002170)
0.665	0.018639(0.003003)	0.080063(0.008100)	0.007121(0.002542)

Resultados Diametro reducido $D^*=1.338$ Cuadrupolo Reducido $Q^*=0$

Temperatura Reducida	Densidad Gas Reducida	Densidad Líquido Reducido	Presión Vapor Reducido
0.450	0.000256(0.000027)	0.112380(0.002672)	0.000118(0.000020)
0.500	0.003475(0.000058)	0.108122(0.002581)	0.000577(0.000062)
0.525	0.001988(0.000173)	0.108561(0.002033)	0.000584(0.000095)
0.550	0.003475(0.000457)	0.105546(0.002298)	0.001972(0.000354)
0.575	0.005814(0.000322)	0.101969(0.003502)	0.002688(0.000401)

0.600	0.008585(0.000743)	0.094691(0.004211)	0.003858(0.000818)
0.610	0.010114(0.000769)	0.091466(0.004872)	0.004436(0.000977)
0.620	0.012894(0.001551)	0.088730(0.005109)	0.005321(0.001468)
0.630	0.015967(0.001890)	0.083685(0.006223)	0.006186(0.001970)

Resultados Diametro reducido D*=1.200 Cuadropolo Reducido Q*=0.

Temperatura Reducida	Densidad Gas Reducida	Densidad Líquido Reducido	Presión Vapor Reducido
0.500	0.0012(0.0002)	0.1357(0.0016)	0.0006(0.0001)
0.550	0.0035(0.0004)	0.1276(0.0019)	0.0021(0.0003)
0.575	0.0055(0.0005)	0.1227(0.0023)	0.0031(0.0004)
0.600	0.0080(0.0008)	0.1162(0.0029)	0.0037(0.0003)
0.625	0.0122(0.0011)	0.1095(0.004)	0.0053(0.0004)
0.650	0.0180(0.0022)	0.0989(0.0064)	0.0072(0.0007)
0.675	0.0322(0.0022)	0.0863(0.0148)	0.0098(0.0010)
0.680	0.0377(0.0104)	0.0754(0.0141)	0.0107(0.0018)

4. DISCUSIÓN

Cada uno de los resultados representa un punto en sus respectivos diagramas de fases. Debemos encontrar una ecuación que se ajuste a los puntos existentes y que pueda representar toda la curva del diagrama de fases. Para ellos vamos a usar,

$$\rho_l^* - \rho_g^* = c \left(1 - \frac{T^*}{T_c^*} \right)^{\frac{1}{\beta}} \quad (\rho_l^* - \rho_g^*)^\beta = c^\beta \left(1 - \frac{T^*}{T_c^*} \right) \quad T_c^* (\rho_l^* - \rho_g^*)^\beta = c^\beta (T_c^* - T^*)$$

$$(\rho_l^* - \rho_g^*)^\beta = \left(\frac{c^\beta}{T_c^*} T_c^* - \frac{c^\beta}{T_c^*} T^* \right) \quad f = \frac{c^\beta}{T_c^*} T_c^* \quad g = \frac{c^\beta}{T_c^*} \quad \rho_l^* - \rho_g^* = (f - g T^*)^{\frac{1}{\beta}}$$

Esta ecuación describe la diferencia entre las densidades reducidas de ambas fases con respecto a la temperatura reducida. El parámetro crítico β se iguala a 3 que es típico de muchos fluidos.

Además vamos a usar la ley de diámetros rectilíneos.

$$(\rho_l^* + \rho_g^*) / 2 = a + b T^*$$

Esta ecuación describe el punto medio entre las densidades reducidas de ambas fases. Se puede aproximar a una línea recta que representa la asimetría en el diagrama de fases. Debes reconocer que el punto medio de las densidades reducidas de ambas fases más o menos la mitad de la diferencia entre las densidades reducidas de ambas fases es igual a la densidad reducida del líquido y la densidad reducida del gas.

$$\rho_l^* = a + bT^* + \frac{1}{2}(f - gT^*)^{\frac{1}{3}} \quad \rho_g^* = a + bT^* - \frac{1}{2}(f - gT^*)^{\frac{1}{3}}$$

Estas son las ecuaciones de densidad del líquido reducida y densidad del gas reducida con respecto a la temperatura reducida. A continuación se ajustan las ecuaciones a los puntos de la simulación. Con un programa Montecarlo se ajustan los parámetros f, g, a y b hasta llegar a una distancia mínima entre los puntos y la ecuación.

Además, se ajusta la ecuación de clausius clapeyron a los resultados de la presión de vapor reducida y la temperatura reducida.

$$\ln(P^*) = d - \frac{e}{T^*} \quad P^* = \exp\left(d - \frac{e}{T^*}\right)$$

Con un programa Montecarlo se ajustan los parámetros d y e hasta llegar a una distancia mínima entre los puntos y la ecuación.

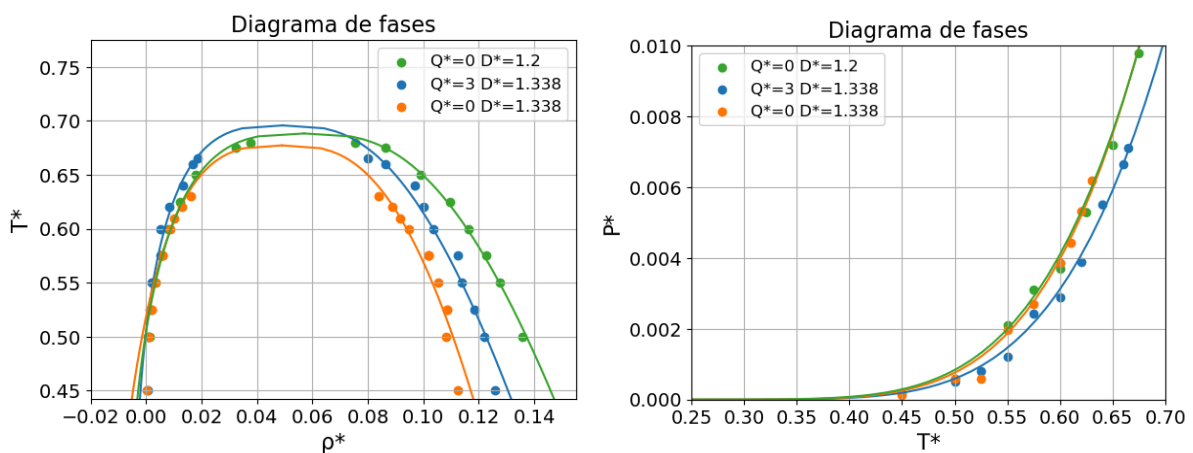


Figura 8. Los puntos de la simulación con diferentes propiedades físicas del benceno con sus ecuaciones respectivas ajustadas. Izquierda. Diagrama de fases T^* - ρ^* curva de coexistencia del benceno con diferentes propiedades. Derecha. Diagrama de fases P^* - T^* curva de presión de vapor con diferentes propiedades. (¿Se llama diagrama de fases?)

Una vez ajustadas las ecuaciones a los puntos de la simulación debemos obtener la temperatura crítica, la densidad crítica y la presión crítica (¿Tengo que limitar el diagrama a

la presión crítica?). Debemos reconocer que la temperatura crítica se da cuando las densidades reducidas de ambas fases se igualan. Por ello la temperatura crítica igual,

$$\rho_l^* - \rho_g^* = (f - gT_c^*)^{\frac{1}{3}} \quad \rho_l^* = \rho_g^* \quad 0 = (f - gT_c^*)^{\frac{1}{3}} \quad T_c^* = \frac{f}{g}$$

Debemos reconocer que la densidad crítica y presión de vapor crítica se da en el mismo punto que la temperatura crítica. Por ello la densidad crítica y presión de vapor crítica igualan,

$$\rho_c^* = a + bT_c^* \quad P_c^* = \exp\left(d - \frac{e}{T_c^*}\right)$$

La temperatura crítica reducida del benceno con cuadrupolo ($Q^*=3$ $D^*=1.338$) es $T_c^*=0.696$, la densidad crítica reducida es $\rho_c^*=0.049$ y la presión crítica reducida es $P_c^*=0.0098$. Los parámetro de ajuste igualan $f=0.00659$, $g=0.00947$, $b=-0.0610$, $a = 0.0917$, $d = 2.561$ y $e = 4.999$.

La temperatura reducida del benceno apolar ($Q^*=0$ $D^*=1.338$) es $T_c^*=0.677$, la densidad reducida es $\rho_c^*=0.049$ y la presión crítica reducida es $P_c^*=0.0125$. Los parámetro de ajuste igualan $f=0.00539$, $g=0.00795$, $b=-0.0315$, $a = 0.0704$, $d = 2.755$ y $e = 4.970$.

La temperatura reducida del benceno apolar ($Q^*=0$ $D^*=1.200$) es $T_c^*=0.688$, la densidad reducida es $\rho_c^*=0.057$ y la presión crítica reducida es $P_c^*=0.0114$. Los parámetro de ajuste igualan $f=0.00950$, $g=0.01380$, $b=-0.0612$, $a = 0.0991$, $d = 2.455$ y $e = 4.770$.

Una vez obtenidas las ecuaciones de los diagramas de fases debemos convertir las unidades reducidas a unidades reales. Los parámetros críticos obtenidos experimentalmente son $T_c = 561,75$ K, $\rho_c=3,9$ mol/L y $P_c=48.76$ bar. Con esto podemos encontrar ϵ/k y σ que son necesarios para convertir unidades reducidas a unidades reales.

$$\epsilon/k(K) = \frac{T_c^{exp}(K)}{T_c^*} \quad \sigma(A) = \left(\frac{n_c^* \cdot 10000}{n_c^{exp}(mol/L) \cdot 6.023} \right)^{1/3}$$

Benceno con cuadrupolo ($Q^*=3$, $D^*=1.338$) $\epsilon/k= 807.23(K)$ $\sigma=2.799(A)$.

Benceno apolar ($Q^*=0$, $D^*=1.200$) $\epsilon/k= 816.02(K)$ $\sigma=2.894(A)$.

Benceno apolar ($Q^*=0$, $D^*=1.338$) $\epsilon/k= 829.30(K)$ $\sigma=2.753(A)$.

A continuación, se cambian las unidades de reducidas a unidades reales con las siguientes ecuaciones,

$$T = T^*(\epsilon/k) \quad \rho = \frac{\rho^* \cdot 10000}{\sigma^3 \cdot 6.023} \quad P = \frac{138.05 \cdot P^* \cdot (\epsilon/k)}{\sigma^3}$$

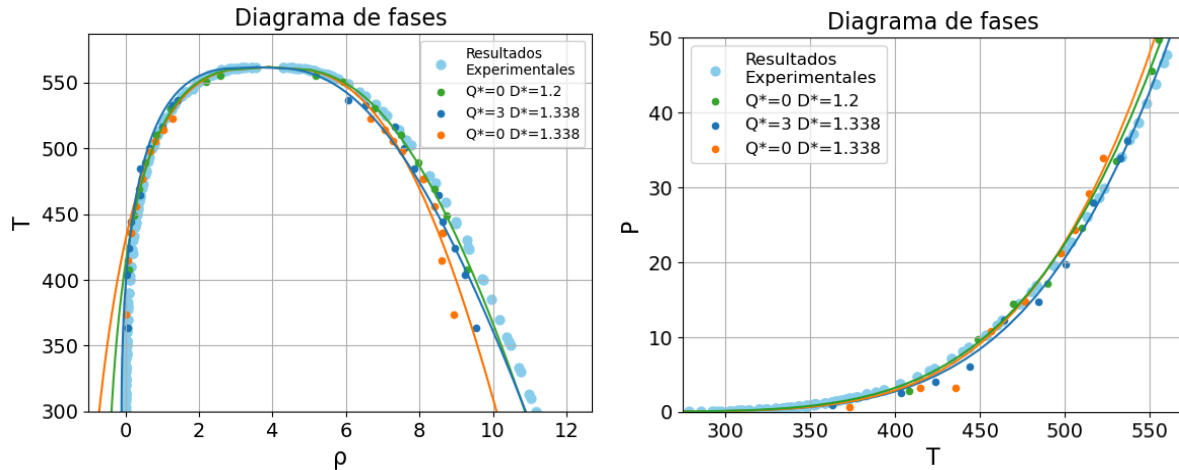
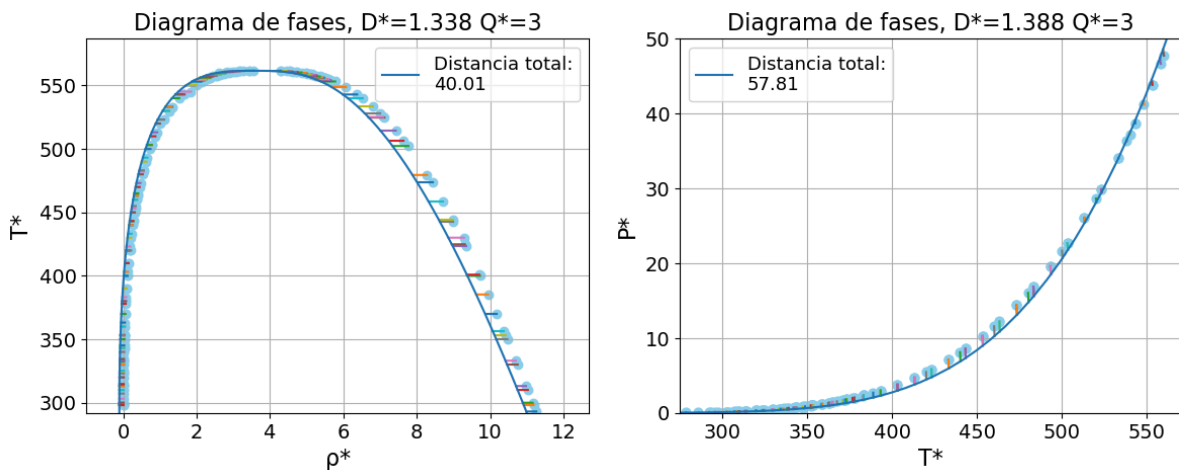


Figura 9. Izquierda. Diagrama de fases T-p curva de coexistencia del benceno con diferentes propiedades comparado con los resultados experimentales. Derecha. Diagrama de fases P-T curva de presión de vapor con diferentes propiedades comparado con los resultados experimentales. (¿Se llama diagrama de fases?)



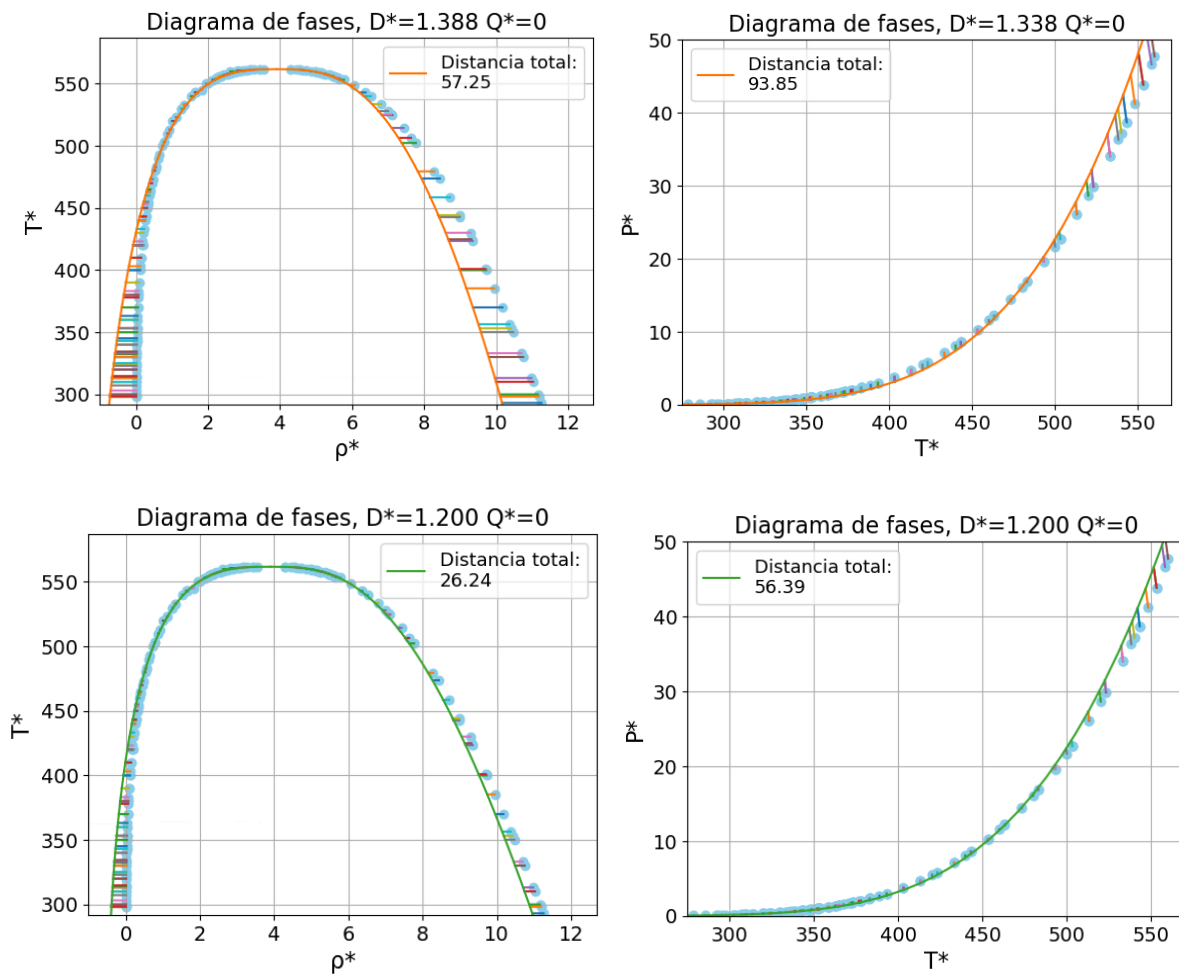


Figura 10. Estos gráficos enseñan el ajuste individual de cada modelo de benceno con los resultados experimentales. La distancia total entre los puntos y las ecuaciones, mide cómo de bien se ajustan las ecuaciones obtenidas a partir de la simulación GMEC y los resultados experimentales.

Usando la distancia total como heurística para reconocer que modelo de benceno se ajusta mejor a los resultados obtenidos experimentalmente, vemos que el modelo de benceno apolar con diámetro reducido 1.338 ($D^*=1.338$, $Q^*=0$) es el que tiene peor ajuste. Seguido del benceno polar con diámetro reducido 1.338 ($D^*=1.338$, $Q^*=3$). Finalmente el modelo que mejor se ajusta es el benceno apolar con diámetro reducido 1.200 ($D^*=1.200$, $Q^*=0$).

5. CONCLUSIONES

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Instituto nacional del cáncer.

Ref 1: Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. AAPS J. 2021 Jan 5;23(1):14. doi: 10.1208/s12248-020-00532-2. PMID: 33400058; PMCID: PMC7784226.

Ref 2: Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. Science. 2022 Mar 11;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35271343.

Ref 3: Elrayess MA, Cyprian FS, Abdallah AM, Emara MM, Diboun I, Anwardeen N, Schuchardt S, Yassine HM. Metabolic Signatures of Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension in COVID-19 Patients With Different Disease Severity. Front Med (Lausanne). 2022 Jan 10;8:788687. doi: 10.3389/fmed.2021.788687. PMID: 35083246; PMCID: PMC8784560.

Ref 4: Elrayess MA, Cyprian FS, Abdallah AM, Emara MM, Diboun I, Anwardeen N, Schuchardt S, Yassine HM. Metabolic Signatures of Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension in COVID-19 Patients With Different Disease Severity. Front Med (Lausanne). 2022 Jan 10;8:788687. doi: 10.3389/fmed.2021.788687. PMID: 35083246; PMCID: PMC8784560.

Ref 5: Bandarian F, Qorbani M, Aalaa M, Peimani M, Larijani B, Nasli-Esfahani E. Changes in clinic visits and diabetes and metabolic control in patients with type 2 diabetes during

COVID-19 pandemic: A real world evidence. *Prim Care Diabetes*. 2023 Jun;17(3):238-241. doi: 10.1016/j.pcd.2023.03.004. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36935271; PMCID: PMC10011036.

Ref 6: Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Pelosi P, Rocco PRM. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Front Immunol*. 2022 Apr 27;13:857573. doi: 10.3389/fimmu.2022.857573. PMID: 35572561; PMCID: PMC9091347.

Ref 7: Hasan MR, Suleiman M, Pérez-López A. Metabolomics in the Diagnosis and Prognosis of COVID-19. *Front Genet*. 2021 Jul 23;12:721556. doi: 10.3389/fgene.2021.721556. PMID: 34367265; PMCID: PMC8343128.

Ref 8: Shen B, Yi X, Sun Y, Bi X, Du J, Zhang C, Quan S, Zhang F, Sun R, Qian L, Ge W, Liu W, Liang S, Chen H, Zhang Y, Li J, Xu J, He Z, Chen B, Wang J, Yan H, Zheng Y, Wang D, Ref 9: Zhu J, Kong Z, Kang Z, Liang X, Ding X, Ruan G, Xiang N, Cai X, Gao H, Li L, Li S, Xiao Q, Lu T, Zhu Y, Liu H, Chen H, Guo T. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell*. 2020 Jul 9;182(1):59-72.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.032. Epub 2020 May 28. PMID: 32492406; PMCID: PMC7254001.

Ref 10: Marín-Corral, J., Rodríguez-Morató, J., Gómez-Gómez, Á., Pascual-Guardia, S., Muñoz-Bermúdez, R., Salazar-Degracia, A., Pérez-Terán, P., Restrepo, M.I., Khymenets, O., Haro, N., Masclans, J.R., & Pozo, Ó.J. (2021). Metabolic Signatures Associated with Severity in Hospitalized COVID-19 Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 22.

Ref 11: Zavala Yamarte, A. Y., Donoso Martel, N. C., Franco Yamarte, A. B., Contreras, M., Carrero, Y., Villaparedes-Moreno, Y. F., & Balza Novoa, R. R. (2023). Linfopenia como predictor de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Kasmera*, 51, e5137774. <https://doi.org/10.56903/kasmera.5137774>