



UNIVERSIDAD TECNICA
FEDERICO SANTA MARIA



Universidad Técnica Federico Santa María

Departamento de Ingeniería Mecánica

Método de imágenes en un sistema de dos interfaces paralelas

ICM-392 - Investigación Aplicada II

Profesor: Christopher Cooper V., Ph.D.

Alumno: Nicolás Espinoza M.

Valparaíso - Noviembre, 2018

Contenidos

1	Introducción	3
2	Marco Teórico	4
2.1	El campo eléctrico y el potencial eléctrico	4
2.2	La permitividad de un medio material, la polarización y el campo eléctrico microscópico	5
2.2.1	Campo eléctrico local, y polarización	6
2.2.2	Permitividad de un medio macroscópico	8
2.3	Desplazamiento eléctrico y campo eléctrico en un dieléctrico	8
2.4	Método de imágenes	9
2.5	El Método de Elementos de Borde	11
2.6	El contexto biológico de la membrana celular	12
3	Metodología, funcionamiento e implementación	14
3.1	Representación del modelo de solvente implícito mediante BEM	14
4	Modelo de un sistema de tres medios dieléctricos con dos interfaces	15
4.1	Campo de reacción en un sistema con una interfaz y una carga puntual . . .	15
4.2	Sistema con dos interfaces paralelas y cargas en el medio	17
4.3	Definición de límites para las sumatorias (cálculo computacional de ∞) . . .	18
5	Descripción del software utilizado	20
5.1	MSMS	20
5.2	APBS	20
5.3	APBSmem	21
5.4	PyGBE	22
6	Implementación del método de imágenes al programa PyGBE	22
7	Lecturas relevantes al respecto	22
7.1	APBSmem: A Graphical Interface for Electrostatic Calculations at the Membrane [7]	22
7.2	Image Approximations to Electrostatic Potentials in Layered Electrolytes/Dielectrics and an Ion-Channel Model.[8]	23
7.3	Multiple-image treatment of induced charges in Monte Carlo simulations of electrolytes near a spherical dielectric interface [10]	24
8	Conclusiones generales	25
8.1	Continuación del trabajo	25

1 Introducción

En las últimas décadas ha crecido el interés por modelar de forma más precisa el comportamiento de sistemas biológicos, destacando las células y sus componentes y procesos. Es en esta línea de investigación que surgen y se desarrollan métodos para representar las interacciones que ocurren tanto dentro de la célula como a nivel extracelular.

Sin embargo, la complejidad de estos fenómenos hace que sea imposible hasta el momento abarcar de manera completa la naturaleza del proceso biológico correspondiente. Es por esto que actualmente se estudian de manera exhaustiva nuevas formas de representar los sistemas biológicos o sus elementos conformantes, recurriendo a múltiples disciplinas y enfoques. Por nombrar ejemplos de ramas de la ciencia relevantes se tienen la electrodinámica, la termodinámica, la mecánica de sólidos, y mecánica estadística, aunque de ninguna manera son las únicas. Además, al igual que en muchas otras áreas, la computación se tomó gran parte del escenario, volviéndose quizás la herramienta más útil y usada en las investigaciones y avances en la comprensión de la biología celular.

Para modelar la fenomenología de los sistemas biológicos según las diferentes disciplinas científicas mencionadas se utiliza una cantidad de métodos computacionales, de los cuales quizás los más conocidos son la dinámica molecular (MD) en casos explícitos y el método de elementos finitos (FEM) en casos implícitos. Por supuesto y como todo en la vida, ambos tienen sus ventajas y desventajas; un punto en contra que tienen en común ambos tipos de modelación es que en general son lentos. Por esto es que ha empezado a tomar cada vez más fuerza el método de elementos de borde/frontera (BEM), que permite resolver problemas físicos comparativamente rápido a expensas de una formulación más compleja.

Es con miras a definir dicha formulación que se presenta este informe. El objetivo global corresponde a *definir un modelo que permita representar el comportamiento electrostático de una membrana celular, y la importancia de incluirla en modelaciones de interacciones celulares*. A través de esto se puede determinar si vale la pena considerar el aporte **electrostático** de una bicapa fosfolipídica en la energía de enlace de las proteínas de membrana celulares. Hay que tener presente que además existen otros fenómenos que no se consideran por la gran complejidad que conllevan; por ejemplo, la inversión de carga de la membrana, la onda mecánica consecuente (o causal), etc, ya que en algunos casos ni siquiera se entiende bien su naturaleza.

El presente texto busca entonces *presentar la física que ocurre tras una interacción electrostática en medios dieléctricos, trabajando un método que permita modelar una membrana celular a partir de un sistema de tres medios separados por dos interfaces, con cargas distribuidas en el medio encerrado*. Sumado a esto se presentan resúmenes de publicaciones relevantes para la línea de estudio pertinente a este escrito, y que incluso podrían servir para mejorar la precisión del modelo al representar de manera más fiel la física de las interacciones de interés, al sumar otro tipo de interacciones o fenómenos, o al plantear respuestas a interrogantes que pudieran surgir en un futuro.

En primer lugar se presenta una introducción a la teoría que permite trabajar los sistemas dieléctricos con interfaz de forma macroscópica y mediante el método de imágenes. Luego se

procede a introducir y replicar un método que resulta muy atractivo de modelar con BEM, pero en este caso se trabaja con diferencias finitas de primer orden; el objetivo es determinar un punto en que el error numérico sea suficientemente bajo como para considerarlo despreciable. Luego se presentan los resúmenes de publicaciones antes mencionados, para terminar con una serie de conclusiones y el trabajo que se busca desarrollar a partir de todo lo visto en este informe.

2 Marco Teórico

2.1 El campo eléctrico y el potencial eléctrico

El campo eléctrico correspondiente a una carga puntual q que se encuentra en el vacío en la posición \vec{x}_0 viene dado por la conocida ecuación

$$\vec{E}_{(\vec{x})} = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \frac{(\vec{x} - \vec{x}_0)}{|\vec{x} - \vec{x}_0|^3} \quad (2.1)$$

siendo ϵ_0 la permitividad macroscópica del vacío, una medida de cómo fluye el campo eléctrico en el vacío. Por supuesto, en el caso ejemplificado en la Ec. (1), no hay un medio que reaccione, por lo que ϵ_0 es nuestra referencia. De ahora en adelante se trabaja con ϵ propio de un dieléctrico; además se elabora más sobre la permitividad en la sección siguiente.

Cuando se cuenta con N cargas puntuales, la Ecuación (1) se convierte en una sumatoria sobre todos los elementos del sistema de cargas a considerar

$$\vec{E}_{(\vec{x})} = \sum_{i=1}^N \frac{q_i}{4\pi\epsilon} \frac{(\vec{x} - \vec{x}_i)}{|\vec{x} - \vec{x}_i|^3} \quad (2.2)$$

Para los casos en que nos encontramos con un medio continuo y en que tenemos una distribución de carga $\rho_{(\vec{x})}$ de algún tipo, nuestra sumatoria se vuelve una integral, pues $N \rightarrow \infty$.

$$\vec{E}_{(\vec{x})} = \int_V \frac{\rho_{(\vec{x}_0)}(\vec{x} - \vec{x}_0)}{4\pi\epsilon |\vec{x} - \vec{x}_0|^3} dV \quad (2.3)$$

Si ahora consideramos el flujo del campo eléctrico a través de una superficie cerrada que rodee completamente al medio analizado, obtenemos

$$\int_{\partial V} \vec{E}_{(\vec{x})} \cdot d\vec{S} = \int_V \left(\int_{\partial V} \frac{\rho_{(\vec{x}_0)}(\vec{x} - \vec{x}_0)}{4\pi\epsilon |\vec{x} - \vec{x}_0|^3} \cdot d\vec{S} \right) dV = \int_V \frac{\rho}{\epsilon} dV \quad (2.4)$$

Esta es la ley de Gauss en forma integral. Con el teorema de la divergencia aplicado a la Ec. (4) se llega a la ley de Gauss en forma diferencial:

$$\nabla \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\epsilon} \quad (2.5)$$

Por otro lado, como el campo eléctrico es un campo vectorial irrotacional, se puede aplicar el teorema fundamental del cálculo para obtener su función potencial. Como $\vec{E}_{(\vec{x})}$ es una variable sólo de la diferencia de posiciones entre la de la carga y el punto de evaluación

$|\vec{x} - \vec{x}_0|$ (función sólo del radio), la integración es directa si la referencia para el potencial eléctrico se toma como 0 al infinito, quedando

$$\vec{E} = \nabla\phi \quad \rightarrow \quad \phi(\vec{x}) = - \int_{\infty}^{\vec{x}} \vec{E}_{(\vec{x})} d\vec{x} = - \int_{\infty}^{\vec{x}} \frac{q}{4\pi\epsilon} \frac{(\vec{x} - \vec{x}_0)}{|\vec{x} - \vec{x}_0|^3} = \frac{q}{4\pi\epsilon} \frac{1}{|\vec{x} - \vec{x}_0|} \quad (2.6)$$

Esto es en los casos en que se tenga una carga puntual, como en el caso de la Ec. (1). Para una carga distribuida se debe considerar la Ec. (4), lo que nos lleva a

$$\phi(\vec{x}) = \int_V \frac{\rho(\vec{x}_0)}{4\pi\epsilon} \frac{1}{|\vec{x} - \vec{x}_0|} dV \quad (2.7)$$

En los casos en que el medio en el que está la carga q no sea el vacío, se debe considerar que la materia que lo compone si reaccionará al campo eléctrico asociado a q ; en estos casos, $\epsilon \neq \epsilon_0$. Es decir, hay que aclarar que las Ecs. (4) y (5) no están completas, pues falta considerar el efecto de la *polarización*. Además resulta interesante entender qué es realmente la permitividad, que esta relacionada directamente con la polarización del medio; a continuación se explican estos puntos.

2.2 La permitividad de un medio material, la polarización y el campo eléctrico microscópico

Se puede entender la constante dieléctrica de un material (o permitividad) como una medida del reordenamiento de las partículas de un medio a nivel molecular frente a la presencia de un campo eléctrico externo y provocando así que dichas partículas generen un *campo eléctrico inducido*, que es opuesto en sentido al original, pero no necesariamente de la misma intensidad; este disminuye el flujo neto del campo eléctrico externo, por lo que impide en cierta medida su paso, dando su nombre a la propiedad - en qué grado las moléculas del material **permiten** el flujo de campo eléctrico.

La permitividad que se utiliza en las Ecs. de la sección anterior es llamada también *constante dieléctrica* del medio, y en realidad es un concepto derivado de la susceptibilidad eléctrica y de lo que ocurre a nivel molecular en el medio dieléctrico afectado por un campo eléctrico. En el caso del vacío se dijo que no existe un medio que reaccione a la presencia de una carga (y por ende no “siente” el campo eléctrico), por lo que la constante dieléctrica del vacío es la referencia. Por el contrario, en un dieléctrico si se tiene una reacción al campo eléctrico; en este caso es importante explicar qué pasa con el campo eléctrico a nivel microscópico y cómo eso se relaciona con la susceptibilidad eléctrica. Los términos microscópico y local se utilizan indistintamente [3].

2.2.1 Campo eléctrico local, y polarización

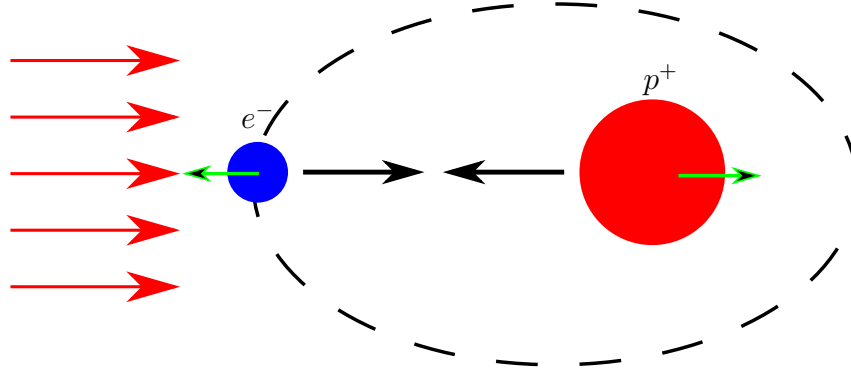


Figura 1: Efecto de un campo sobre la forma de un átomo. El electrón (en realidad la nube electrónica) es "jalado" por el campo, mientras que el protón es "empujado", induciendo así un dipolo.

Cuando se aplica un campo eléctrico externo a un cuerpo o medio (macroscópico) dieléctrico, las partículas constituyentes de los átomos se comportan de forma especial. Por ejemplo, en la Figura 1 se muestra un átomo simple de hidrógeno que se reordena bajo la acción de un campo externo que rompe el equilibrio eléctrico del átomo, generando así un campo eléctrico opuesto cuyas líneas de campo (inducido) van del protón hacia el electrón (se representa la nube electrónica con un solo electrón por simplicidad). Este efecto es la polarización, e induce un momento dipolar \vec{p} en los átomos afectados por el campo eléctrico a nivel local.

$$\vec{p} = \alpha \vec{E}^{loc} \quad (2.8)$$

α se conoce como la polarizabilidad microscópica, un coeficiente de proporcionalidad que representa qué tanto se polariza la especie analizada - la magnitud del momento dipolar inducido - en presencia de un cierto campo eléctrico local \vec{E}^{loc} . Por supuesto, esta es una relación constitutiva, porque α depende del material o elemento estudiado. Ahora hacemos la distinción entre los distintos campos eléctricos de interés para este apartado:

$$\begin{aligned} \vec{E}^{ext} &\longrightarrow \text{Campo eléctrico externo} \\ \vec{E}^{loc} &\longrightarrow \text{Campo eléctrico local} \\ \vec{E}^{ind} &\longrightarrow \text{Campo eléctrico inducido (microscópico)} \\ \vec{E} &\longrightarrow \text{Campo eléctrico macroscópico} \end{aligned}$$

y definimos la relación entre los primeros tres como

$$\vec{E}^{loc} = \vec{E}^{ind} + \vec{E}^{ext} \quad (2.9)$$

Es conveniente explicar que si bien se define uno de los campos como microscópico o local, esto no es el campo debido a un único átomo o molécula, sino el propio de un volumen macroscópicamente pequeño pero microscópicamente grande; por lo tanto, los términos local y microscópico son en realidad promedios sobre volúmenes más pequeños que el campo de las ecuaciones de Maxwell. Hay que notar también que si el campo eléctrico se transmite

por el vacío, $\vec{E}^{ind} = 0$ y por ende $\vec{E}^{ext} = \vec{E}^{loc} = \vec{E}$. No se entra en detalle respecto al álgebra pues existen referencias sobre el tema, como por ejemplo el texto de Kantorovich [3], pero después de algo de trabajo se llega a la expresión para el campo eléctrico local, también llamado campo de Lorentz, en función del campo macroscópico

$$\vec{E}^{loc} = \vec{E}(1 + \kappa) \quad (2.10)$$

donde κ es un factor de corrección que depende del ordenamiento microscópico. El campo eléctrico local es el campo que siente cada uno de los muchos volúmenes pequeños que, en conjunto, componen el medio macroscópico que estamos estudiando. Por último se presenta la definición de densidad de polarización \vec{P} para cerrar el círculo de relaciones entre el dieléctrico estudiado a nivel macroscópico y microscópico. La densidad de polarización por unidad de volumen se define de dos maneras; esto sale de diversas fuentes, pero W. Cai [4] lo resume todo de forma simple:

$$\vec{P}_{(\vec{x})} = \sum_i N_i \alpha_i \left[\vec{E}_{(\vec{x})}^{loc} \right]_i = \sum_i N_i \vec{p}_i \quad (2.11)$$

$$\vec{P}_{(\vec{x})} = \epsilon_0 \chi \vec{E}_{(\vec{x})} \quad (2.12)$$

con N_i la densidad numérica (*number density*) del i -ésimo átomo por unidad de volumen, y χ la susceptibilidad del medio dieléctrico (que en el caso del vacío es 0). Antes de continuar el desarrollo, se procede a definir qué son la densidad de polarización y la susceptibilidad. Como concepto, la densidad de polarización es la polarización a nivel macroscópico, por unidad de volumen, debida a todos los momentos dipolares inducidos en las moléculas de dicho volumen asociados al campo eléctrico que los induce. Por otra parte, la susceptibilidad permite relacionar un campo eléctrico macroscópico con los efectos que este tiene en el momento dipolar de las partículas en un volumen a través de la densidad de polarización, como se indica en la Ec. (12); más allá de ser una constante de proporcionalidad, indica de forma promediada cómo influye el campo eléctrico en la orientación de los dipolos, y cómo varía el momentum dipolar del medio a nivel macroscópico en presencia del campo eléctrico. Hay que resaltar que esto no implica traslación o *migración* electrónica, sino solo rotación del átomo o molécula para la reorientación del dipolo, intentando alinearlos con el campo.

Para terminar esta parte del desarrollo teórico, de las Ecs. (10-12) y sabiendo que el campo macroscópico es el mismo, se puede deducir que

$$\vec{P}_{(\vec{x})} = \epsilon_0 \chi \vec{E}_{(\vec{x})} = \vec{E}_{(\vec{x})} \sum_i N_i \alpha_i (1 + \kappa_i) \implies \epsilon_0 \chi = \sum_i N_i \alpha_i (1 + \kappa_i) \quad (2.13)$$

Un caso particular es la teoría de Clausius-Mossotti, en cuyo caso el valor de $\kappa_i = \kappa$ es $\chi/3$; uno de los supuestos es que la distribución molecular es una malla cúbica regular.

Con esto se puede entender de manera general cómo se relacionan el campo eléctrico macroscópico y microscópico. El propósito de este apartado es simplemente aclarar que ambos análisis no son independientes y que el tratamiento de continuo que se dará en lo sucesivo está fundamentado en teoría del comportamiento eléctrico molecular; es por esto que se omiten pasos y sólo se presentan resultados que se consideran importantes.

2.2.2 Permitividad de un medio macroscópico

Ya se explicó qué son la susceptibilidad y densidad de polarización, por lo que se procede a definir un poco mejor qué es la permitividad, profundizando en lo que se mencionó en la Sección 2.2. Primero corresponde aclarar que la permitividad es netamente una propiedad macroscópica del medio, pero se prefiere caer en la redundancia un par de veces, como en el caso del título de esta sección, para reafirmar este punto. Cuando un campo eléctrico afecta un medio dieléctrico, los dipolos no solo se intentan alinear con las líneas de campo, sino que además hay un *movimiento de cargas libres* dentro del cuerpo. Sumado a esto está el hecho de que los átomos conformantes del medio rompen el estado de equilibrio, pues los protones son repelidos por el campo, mientras que los electrones son atraídos por este (Fig. 1). Dicho efecto genera que se formen nuevos dipolos y en consecuencia que haya un momento dipolar distinto al original en el medio; es por esta razón que la susceptibilidad se relaciona con la permitividad. Teniendo presentes los fenómenos recién nombrados, se reitera la definición de permitividad o constante dieléctrica como una cuantificación macroscópica promedio de la tendencia de un medio (en este caso un dieléctrico) a oponerse al flujo de campo eléctrico por alguno de los mecanismos nombrados anteriormente.

Existen tres *permitividades* de interés para este desarrollo: la permitividad del vacío ϵ_0 , la permitividad propia de un material ϵ , y la permitividad relativa o constante dieléctrica, a la que en este caso se da más importancia

$$\epsilon_r = \frac{\epsilon}{\epsilon_0} = \epsilon_0(1 + \chi) \quad (2.14)$$

(llamada k en algunas fuentes). De ahora en adelante, ϵ a secas pasa a ser la permitividad relativa y se denomina simplemente *permitividad* o *constante dieléctrica* de un medio.¹

2.3 Desplazamiento eléctrico y campo eléctrico en un dieléctrico

En lo sucesivo, todo el trabajo es relativo a un medio o campo macroscópico. En este informe no se trabaja directamente con los momentos dipolares, la susceptibilidad, o incluso con la densidad de polarización, sino que se presenta una sola ecuación que engloba todos los efectos de un campo eléctrico sobre un dieléctrico; para llegar a dicha ecuación se utilizan las ecuaciones ya introducidas y un par de relaciones nuevas.

La Ec. (12) es una expresión que asocia el campo eléctrico y la densidad de polarización, establecida a través de la susceptibilidad y la permitividad. Además, de la Ec. (5) tenemos la ley de Gauss para una distribución de carga, que tiene que ver únicamente con la permitividad.

Si se asume que el flujo de campo eléctrico se debe a contribuciones de la distribución de carga y de la polarización del medio únicamente, entonces se puede expresar dicho flujo de campo eléctrico como

$$\nabla \cdot \vec{E} = \frac{\rho - \nabla \cdot \vec{P}}{\epsilon_0} \quad (2.15)$$

¹En estricto rigor, la constante dieléctrica es $\epsilon_r \cdot \epsilon_0$, pero por costumbre se utiliza este término para la propiedad adimensional en este informe.

Se define entonces el *desplazamiento eléctrico* como

$$\vec{D} = \vec{E} + \vec{P} = \epsilon_0 \vec{E}(1 + \chi) \quad (2.16)$$

lo que nos permite escribir la Ec. (15) como

$$\nabla \cdot \vec{D} = \rho \quad (2.17)$$

Esto corresponde al efecto completo del flujo de campo eléctrico sobre el medio. En general, en la Ec.(16) se asocia el campo eléctrico \vec{E} a las cargas libres (free charges) y la densidad de polarización \vec{P} a las cargas fijas (bound charges), pero para el objetivo de este texto eso no es relevante.

Siguiendo con la idea, recordando que ahora $\epsilon_r = \epsilon$, suponiendo que la permitividad es una propiedad isotrópica y usando la Ec. (14) en la (16), podemos obtener

$$\vec{D} = \epsilon \vec{E} \quad \bigg/ \quad \nabla \cdot \quad \rightarrow \quad \nabla \cdot \vec{D} = \nabla \cdot (\epsilon \vec{E}) = \nabla(\epsilon) \cdot \vec{E} + \epsilon \nabla \cdot \vec{E} = \rho \quad (2.18)$$

Aún más, si la permitividad del medio es constante sobre el mismo, entonces el término $\nabla(\epsilon) \cdot \vec{E}$ se anula.

Es así que recuperamos la ecuación de la que prácticamente parte el desarrollo de la teoría, la ley de Gauss.

$$\nabla \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\epsilon} \quad (2.19)$$

El gran progreso es haber demostrado que no solo sirve para calcular el campo eléctrico en el vacío, sino que se puede aplicar a los dieléctricos en general y que incluso se consideran los efectos de polarización inducidos.

2.4 Método de imágenes

En la teoría electrostática hay ocasiones en que hay que trabajar con interfaces que separan distintos medios dieléctricos. El método de imágenes destaca por su simpleza en este tipo de escenarios. La idea es que cargas en un medio inducirán un campo opuesto en el otro, el denominado campo de reacción. A su vez este campo inducido afectará al campo en el primer medio, por lo que hay que encontrar una expresión para el comportamiento de los campos eléctricos en los dos medios; por supuesto, este problema no se soluciona simplemente con aplicar la Ec. (1).

El método de imágenes facilita la resolución del problema de una forma simple: En vez de considerar la polarización y el consecuente campo inducido por el segundo medio como un todo, se hace más fácil poner una carga o distribución de cargas imágenes (puede ser incluso una distribución continua) de tal forma que el efecto de dicha carga sobre el primer medio sea el mismo que si hubiera un campo de reacción. Para esto uno analiza los distintos medios por separado en vez de como un sistema.

Como la interfaz es un límite para el espacio de análisis, es aquí donde se establecen las condiciones de frontera. Para un sistema de coordenadas adecuado al problema, existen

condiciones para la componente normal del campo y para su componente tangencial justo en la interfaz. Matemáticamente esto es

$$\epsilon_1 \vec{E}_1 \cdot \vec{n} = \epsilon_2 \vec{E}_2 \cdot \vec{n} \quad (2.20)$$

$$\vec{E}_1 \cdot \vec{t} = \vec{E}_2 \cdot \vec{t} \quad (2.21)$$

En este caso, \vec{n} es un vector normal a la superficie interfaz, y \vec{t} un vector tangencial a la misma. En palabras, las Ecs. (20) y (21) nos indican que hay un cambio en la componente normal del campo igual a ϵ_1/ϵ_2 ; esto es, hay un salto en la componente normal. Como ejemplo se tiene el caso más simple, con dos dieléctricos homogéneos isotrópicos ($\epsilon = cte$) en la Figura 2. Hay que notar que, como se dijo, al trabajar de esta forma se analizan los medios por separado, y se debe considerar el efecto de la carga imagen que representa el campo de reacción sólo en el medio 1.

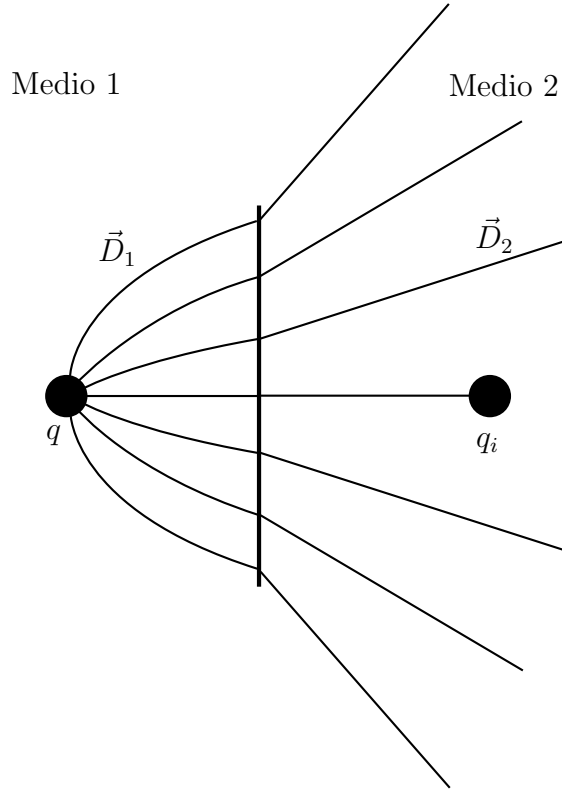


Figura 2: Se observan las líneas de desplazamiento eléctrico, que dan cuenta del efecto de la polarización.

La idea es determinar qué valor tiene que tener la carga o conjunto de cargas necesarias, que pueden ser continuas o discretas, en función de los parámetros que si se conocen en el sistema. En el caso particular de que la interfaz sea una placa cargada de espesor infinitesimal y los medios a analizar tengan la misma constante dieléctrica, se llega al resultado elemental de un salto (discontinuidad) en la componente normal del campo eléctrico dado por

$$(\vec{E}_2 - \vec{E}_1) \cdot \vec{n} = \frac{\sigma}{\epsilon_m} \quad (2.22)$$

con σ la densidad superficial de carga y ϵ_m la constante dieléctrica de los medios que rodean al plano.

Se desarrolla más a cabalidad el tema en lo sucesivo, ya que forma parte del problema clave que motiva este escrito. Se presenta un desarrollo del caso planteado con el sistema de ecuaciones, y se analiza un sistema con dos interfaces paralelas, todo mediante el método de imágenes.

2.5 El Método de Elementos de Borde

Previamente ya se mencionó el uso del método de elementos de borde (BEM) para aplicar el modelo derivado del método de imágenes para membranas. El método BEM actúa partiendo del mismo principio de debilitar una ecuación diferencial que el método de elementos finitos FEM, pero en este caso la discretización no ocurre sobre el dominio de integración de la ecuación diferencial, sino sobre su contorno.

El método BEM se basa en definir un residuo R para la ecuación diferencial en cuestión. Tomando como ejemplo la ecuación de Laplace, el planteamiento parte

$$R = \nabla^2 \phi \quad (2.23)$$

Teniendo este residuo que representa la ecuación con un error, se puede multiplicar por una función ψ que corresponde a una función peso encargada de hacer 0 la integral de R en ciertos puntos

$$\int_{\Omega} R \sum_i \psi_i d\Omega = 0 \quad (2.24)$$

Ahora bien, si se considera la ecuación de Laplace para este caso, $R = \nabla^2 \phi$, se tiene que para los puntos i ,

$$\int_{\Omega} \nabla^2 \phi \cdot \psi(\mathbf{r}_i) d\Omega = 0 \quad (2.25)$$

Luego se procede a debilitar la ecuación de Laplace, haciendo integración por partes para pasarle derivadas a ψ y dejar la Ecuación (25) como

$$\int_{\Omega} \nabla^2 \phi \cdot \psi d\Omega = \int_{\Omega} \nabla(\nabla \phi \cdot \psi) - \nabla \phi \cdot \nabla \psi d\Omega = 0 \quad (2.26)$$

Respecto al integrando del lado derecho, si se aplica la ley de Gauss al primer término y se integra por partes el segundo, se llega a

$$\int_{\partial\Omega} (\nabla \phi \cdot \psi) \cdot \hat{\mathbf{n}} d\partial\Omega - \int_{\Omega} \nabla \cdot (\nabla \psi \cdot \phi) - \nabla^2 \psi \cdot \phi d\Omega = 0 \quad (2.27)$$

Por último, al aplicar nuevamente el teorema de la divergencia al primer término de la segunda integral, se obtienen dos integrales de superficie y una de volumen.

$$\int_{\partial\Omega} (\nabla \phi \cdot \psi - \nabla \psi \cdot \phi) \cdot \hat{\mathbf{n}} d\partial\Omega = \int_{\Omega} \phi \cdot \nabla^2 \psi d\Omega \quad (2.28)$$

Si en particular $\nabla^2 \psi$ corresponde a una función delta de Dirac ($\delta(\mathbf{r})$), entonces la integral del lado derecho es ϕ evaluado en los puntos seleccionados por la función δ . Para que se cumpla $\nabla^2 \psi = \delta$, ψ debe ser una función de Green,

$$\psi = G(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \frac{k}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \quad (2.29)$$

donde k es una constante que no afecta la proporcionalidad inversa respecto del radio. De esta manera, la Ecuación (28) queda con la forma final

$$\phi(\mathbf{r}_\Omega) = \int_{\partial\Omega} \frac{\partial}{\partial \hat{\mathbf{n}}} \phi(\mathbf{r}_\Omega) \cdot G(\mathbf{r}_\Omega, \mathbf{r}_{\partial\Omega}) - \frac{\partial}{\partial \hat{\mathbf{n}}} G(\mathbf{r}_\Omega, \mathbf{r}_{\partial\Omega}) \cdot \phi(\mathbf{r}_\Omega) d\partial\Omega \quad (2.30)$$

En los casos en que se produzca una singularidad debido a que $\mathbf{r}_\Omega \rightarrow \mathbf{r}_{\partial\Omega}$, los valores de la integral de superficie tienen los siguientes valores

$$\int_{\partial\Omega} \frac{\partial}{\partial \hat{\mathbf{n}}} \phi \cdot G = 0 \quad (2.31)$$

$$\int_{\partial\Omega} \frac{\partial}{\partial \hat{\mathbf{n}}} G \cdot \phi = -\frac{\phi}{2} \quad (2.32)$$

En este escrito se omite la demostración correspondiente debido a que no se considera relevante más allá del resultado, pero un desarrollo metódico se puede encontrar en textos de la materia, como por ejemplo el libro de Brebbia [5].

En síntesis, la Ecuación (30) nos permite obtener ϕ en el volumen Ω contenido por una superficie $\partial\Omega$; por otro lado, para calcular ϕ sobre el contorno $\partial\Omega$, se aplican los resultados (31) y (32) en la Ecuación (30) y se obtiene

$$\frac{\phi(\mathbf{r}_{\partial\Omega})}{2} = \int_{\partial\Omega} \frac{\partial}{\partial \hat{\mathbf{n}}} \phi(\mathbf{r}_\Omega) \cdot G(\mathbf{r}_\Omega, \mathbf{r}_{\partial\Omega}) - \frac{\partial}{\partial \hat{\mathbf{n}}} G(\mathbf{r}_\Omega, \mathbf{r}_{\partial\Omega}) \cdot \phi(\mathbf{r}_\Omega) d\partial\Omega \quad (2.33)$$

En ambos casos se puede observar que la integración es sobre $\mathbf{r}_{\partial\Omega}$, por lo que los términos que dependen de \mathbf{r}_Ω salen de las integrales como constantes. Esto es válido también luego de discretizar la superficie en paneles, suponiendo la propiedad como constante sobre un mismo panel.

Es importante considerar que la aplicación del método BEM que se ha hecho hasta ahora es para la ecuación de Laplace. En caso de que la ecuación gobernante del fenómeno bajo estudio sea otra, corresponde hacer una derivación para dicha situación. Afortunadamente, para lo desarrollado en el presente texto no hace falta más.

2.6 El contexto biológico de la membrana celular

A pesar de haber mencionado la teoría sobre el comportamiento de cargas en un medio, el método de imágenes, y el método BEM que permite llevar todo esto a aplicaciones numéricas, estos pueden aún parecer tópicos un tanto aislados unos de otros, e incluso abstractos en cierta medida. Como consecuencia se presenta el contexto biológico que motiva la búsqueda de un modelo para integrar el efecto de la membrana celular en el que se encuentran insertas algunas proteínas.

Una célula se compone de distintas estructuras funcionales que permiten transformar moléculas en energía, enviar y recibir señales de tipo químico y eléctrico, permitir el paso de compuestos desde y hacia el exterior de la célula, entre otros. Las proteínas son probablemente el tipo de macromolécula con la mayor diversidad de funciones en el entorno celular, y su importancia en el quehacer de la membrana, sea este el flujo de elementos o la conducción de señales,

por ejemplo, es fundamental. La membrana plasmática se compone de una cadena de fosfolípidos, uno al lado del otro, que rodean el citoplasma (fluido intracelular) y separan el interior de la célula, con estructuras y todo, del fluido extracelular. Más aún, la membrana celular, también llamada bicapa fosfolipídica debido a su composición, es la encargada de definir la frontera de ciertos organelos de la célula; las lisosomas, mitocondrias y el mismo núcleo celular son algunos.

Los fosfolípidos son un tipo de molécula conformado por dos “colas” de ácidos grasos que se unen a un glicerol. Para completar la molécula, también hay un fosfato enlazado al glicerol, que lleva por el lado opuesto una unión con una colina. Para efectos de este trabajo, lo que hay que rescatar es el hecho de que las colas son hidrófobas, mientras que la “cabeza” conformada por el glicerol, el fosfato y el compuesto polar, la colina, son la parte hidrófila del fosfolípido. La Figura 5 muestra tanto una vista en corte de la membrana como un detalle de la composición del fosfolípido. La importancia de la hidrofobicidad e hidrofiliidad de las colas y cabezas respectivamente, es la orientación que toman los fosfolípidos al conformar la membrana. Esto es lo mismo que sucede con las proteínas insertas en la membrana, ocupando lugares en la pared celular que permiten minimizar la exposición al agua de los aminoácidos conformantes que tengan una pobre afinidad al agua y maximizando la de los que tengan una afinidad alta.

La pared celular no tiene un espesor definido, sino que varía en función de la sección que se está analizando y de las proteínas de membrana que haya insertas, y de forma más considerable según qué célula se esta estudiando. Sin embargo, actualmente existe un valor aceptado y definido para *células estándar* de 8 [nm] [13]. Para efectos de las proteínas embebidas y la mayoría de los eventos que ocurren y tienen relación con la membrana celular, el espesor es la única dimensión de importancia y para efectos prácticos la membrana puede considerarse un mar infinito de fosfolípidos y proteínas.

Como última propiedad de interés, se menciona que la membrana no es en ningún caso plana, ni tampoco rígida. Por el contrario, los fosfolípidos están en constante movimiento, provocando un movimiento de ondulación en la bicapa, permitiendo entre otras cosas la formación de vacuolas y el desplazamiento de la célula. Entre estos movimientos están el desplazamiento “horizontal”, que se efectúa en el plano de la membrana y es muy común, y el denominado “*flip - flop*”, que corresponde a un cambio de ubicación entre dos fosfolípidos de forma transversal a la membrana; se puede decir que es un intercambio de lugar.

La membrana es la estructura fundamental de este estudio, pero es importante no dejar fuera el medio en el que esta dicha membrana. Ya se nombraron los fluidos intra y extracelular, por lo que corresponde caracterizarlos un poco. El primer factor a considerar es que el ambiente en el que está la membrana es principalmente salino o, dicho más formalmente, una disolución con una cierta concentración de especies iónicas. En segundo lugar, dicha solución no es homogénea, sino que sigue una distribución que, junto a ciertas propiedades como la diferencia de potencial, propicia el intercambio iónico a través de la membrana.

3 Metodología, funcionamiento e implementación

Actualmente existen dos modelos ampliamente utilizados para representar un solvente. Uno se basa en una consideración de cada átomo que conforma el solvente de forma explícita, modelando el problema con dinámica molecular, y la otra en un modelo continuo, en el que se trabaja el solvente como un medio dieléctrico con propiedades representativas ponderadas.

El primer modelo tiene la gran ventaja de que permite una precisión enorme, pues es una consideración de todas las partículas de manera explícita, una por una, y los fenómenos que ocurren en todas las interacciones. El gran nivel de detalle de este modelo resulta también ser su gran debilidad, pues la cantidad de cálculos que hay que hacer depende del número de partículas del sistema, significando un gran costo computacional.

El segundo modelo permite omitir la consideración de partículas individuales al seguir un enfoque continuo, pero al no ser una representación detallada del sistema, el modelo cae en impresiones; un ejemplo de esto es no tomar en cuenta las fuerzas de van der Waals u otros fenómenos que ocurren a distancias muy pequeñas. A continuación se empieza a ensamblar la teoría presentada en la sección previa, explicando cómo el método BEM permite modelar una proteína inmersa en una solución a través de una discretización de la interfaz que los separa, cómo se genera dicha interfaz y qué es lo que se busca a partir de estos cálculos.

3.1 Representación del modelo de solvente implícito mediante BEM

Ya se caracterizó el modelo de solvente implícito y cómo funciona. Un resultado de esto es, en el caso de que haya una distribución de iones en el solvente, la ecuación de Poisson - Boltzmann, que en resumidas cuentas toma la ecuación de Poisson y aplica una distribución de Boltzmann para incluir el efecto de los iones distribuidos en una solución salina.

$$-\nabla \cdot (\varepsilon(\mathbf{r}) \cdot \nabla \phi(\mathbf{r})) = \rho(\mathbf{r}) + \sum_i e z_i n_i^0 \cdot \exp\left(-\frac{e z_i \phi}{k_B T}\right) \quad (3.1)$$

donde e es la carga del electrón, z_i la carga de la i -ésima especie de ion, n_i^0 es el number density de dicha especie de ion, k_B es la constante de Boltzmann y T la temperatura del sistema. Como esta ecuación varía con una exponencial, se busca linealizarla para facilitar su aplicación en cálculos

$$-\nabla \cdot (\varepsilon(\mathbf{r}) \cdot \nabla \phi(\mathbf{r})) = \rho(\mathbf{r}) + \sum_i e z_i n_i^0 \cdot \left(1 - \frac{e z_i \phi}{k_B T}\right) \quad (3.2)$$

La suma es sobre todas las i especies iónicas en la solución. Tras el supuesto de que la solución no tiene una carga neta, sino que es neutra ($\sum_i e z_i n_i^0 = 0$) y si además no hay una dependencia espacial de ε , se llega a la ecuación de Poisson - Boltzmann utilizada comúnmente en los modelos implícitos

$$\nabla^2 \phi(\mathbf{r}) - \kappa^2 \phi(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon} \rho(\mathbf{r}) \quad (3.3)$$

Aquí $\kappa^2 = \frac{e}{\varepsilon k_B T} \sum_i e n_i^0 z_i^2$ Ahora, esto sirve más que nada de contexto para introducir la forma de trabajo del método BEM, así como los conceptos de Solvent Accessible Surface,

Solvent Excluded Surface y energía de solvatación. Además es interesante comprender cómo atacar una distribución iónica en electrostática continua.

El método BEM requiere una superficie que permita diferenciar dos dominios. Es esta interfaz la que se discretiza y sobre la cual se integran las ecuaciones que modelan la propiedad a trabajar. En el caso de una proteína en un solvente existen dos, pues la interfaz es una. Las ecuaciones en este caso son Poisson por dentro, pues existe un medio con una distribución de cargas puntuales, y Poisson - Boltzmann por dentro, lo que considera la teoría explicada

4 Modelo de un sistema de tres medios dieléctricos con dos interfaces

La presente sección se basa fundamentalmente en el desarrollo visto en la publicación de Yang, Liaw y Lim [6] y en reproducir sus resultados para determinar un par de parámetros y si efectivamente resulta viable, con miras a trabajos futuros.

En este paper se presenta un método basado en el método de cargas imagen aplicado a sistemas rectangulares con más de una interfaz, denominado método RIC - Rectangular Image Charge. Un sistema de una interfaz planar infinita tiene una solución analítica para el caso de una carga puntual, pero si se considera el caso de un sistema con dos interfaces planares paralelas y una carga puntual en el medio dieléctrico encerrado, el problema se complica. La matemática del problema se presenta en primera instancia el caso con una interfaz y luego con dos interfaces paralelas.

4.1 Campo de reacción en un sistema con una interfaz y una carga puntual

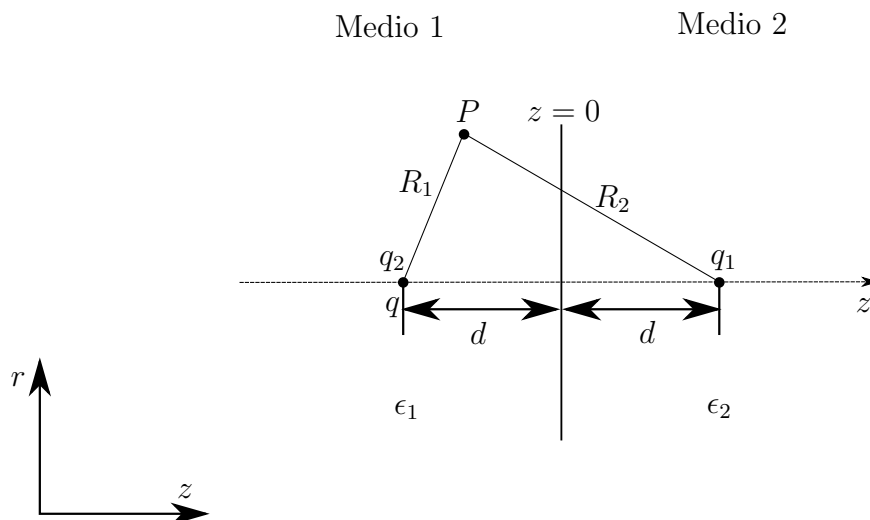


Figura 3: Sistema de una carga real y dos imaginarias para representar el campo de reacción, con el cambio de medio en $z = 0$. Se consideran dos espacios semi-infinitos a partir de este plano.

En primer lugar se tiene un caso simple, presente en la mayoría de los libros de electrodinámica, que consiste en una carga en un medio 1 y una interfaz que separa a este último de un medio 2; el caso en cuestión se presenta en la Figura 3. El campo eléctrico viene dado por la Ec. (2), y tiene como condiciones de contorno las presentadas en las Ecs. (20) y (21). El potencial en algún punto P en el medio 1 viene dado por el potencial de una carga q real y la carga imagen q_1 , que representa el campo de reacción del medio 2 a causa de q . Además el potencial en el medio 2 ya no es debido únicamente a la carga q , pues el medio dieléctrico reacciona; esto se representa por una nueva carga imagen q_2 . En este caso, $R_1 = \sqrt{r^2 + (z \pm d)^2}$, el signo dependiendo de si la carga, ya sea imaginaria o real, esta hacia la izquierda o derecha del plano $z = 0$.

No es complejo realizar el desarrollo, remplazando la expresión para el campo en las condiciones de contorno. Con un poco de álgebra se puede llegar a una forma de escribir las cargas q_1 y q_2 en función de la carga q , así como de las permitividades de los medios. Se muestra a continuación un paso a paso breve de cómo se resuelve el sistema. Si ϕ_1 es el potencial para algún punto en el medio 1, y ϕ_2 es el potencial en el medio 2, se tiene

$$\phi_1 = \frac{1}{4\pi\epsilon_1} \left(\frac{q}{\sqrt{r^2 + (z - d)^2}} + \frac{q_1}{\sqrt{r^2 + (z + d)^2}} \right) \quad (4.1)$$

$$\phi_2 = \frac{1}{4\pi\epsilon_2} \left(\frac{q_2}{\sqrt{r^2 + (z - d)^2}} \right) \quad (4.2)$$

Derivando estas expresiones y remplazándolas en la condición de contorno (20) se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones 2x2

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial z} \left[\epsilon_1 \cdot \left(\frac{q}{4\pi\epsilon_1} \frac{1}{\sqrt{r^2 + (z - d)^2}} + \frac{q_1}{4\pi\epsilon_1} \frac{1}{\sqrt{r^2 + (z + d)^2}} \right) \right]_{z=0} &= \\ \frac{\partial}{\partial z} \left[\epsilon_2 \cdot \left(\frac{q_2}{4\pi\epsilon_2} \frac{1}{\sqrt{r^2 + (z - d)^2}} \right) \right]_{z=0} \\ \Rightarrow d \cdot \left(\frac{q}{\sqrt{(r^2 + (-d)^2)^3}} - \frac{q_1}{\sqrt{(r^2 + d^2)^3}} \right) &= d \cdot \left(\frac{q_2}{\sqrt{(r^2 + (-d)^2)^3}} \right) \\ \Rightarrow q - q_1 &= q_2 \end{aligned} \quad (4.3)$$

Para el caso de la condición de contorno (21) se remplazan también las expresiones de $\partial_r \phi_1$ y $\partial_r \phi_2$, pero en este caso no se simplifican las permitividades, por lo que se llega a una expresión que las incluye:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{q}{4\pi\epsilon_1} \frac{1}{\sqrt{r^2 + (z - d)^2}} + \frac{q_1}{4\pi\epsilon_1} \frac{1}{\sqrt{r^2 + (z + d)^2}} \right)_{z=0} &= \\ \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{q_2}{4\pi\epsilon_2} \frac{1}{\sqrt{r^2 + (z - d)^2}} \right)_{z=0} \\ \Rightarrow \frac{r}{\epsilon_1} \cdot \left(\frac{q}{\sqrt{(r^2 + (-d)^2)^3}} + \frac{q_1}{\sqrt{(r^2 + d^2)^3}} \right) &= \frac{r}{\epsilon_2} \cdot \left(\frac{q_2}{\sqrt{(r^2 + (-d)^2)^3}} \right) \end{aligned}$$

$$\Rightarrow \frac{1}{\epsilon_1}(q + q_1) = \frac{q_2}{\epsilon_2} \quad (4.4)$$

Ahora, del sistema que conforman las Ecs. (25) y (26), se obtiene la expresión para las cargas imagen en función de los parámetros conocidos del sistema:

$$q_1 = - \left(\frac{\epsilon_2 - \epsilon_1}{\epsilon_2 + \epsilon_1} \right) \cdot q \quad (4.5)$$

$$q_2 = \left(\frac{2\epsilon_2}{\epsilon_1 + \epsilon_2} \right) \cdot q \quad (4.6)$$

Luego, el potencial en cualquier punto en el espacio se trabaja dependiendo de en qué medio se ubica dicho punto, y para calcular su valor se utilizan las Ecs. (23) y (24) dependiendo de dónde se encuentra; por supuesto, esto remplazando los valores de q_1 y q_2 por los de las Ecs. (27) y (28).

4.2 Sistema con dos interfaces paralelas y cargas en el medio

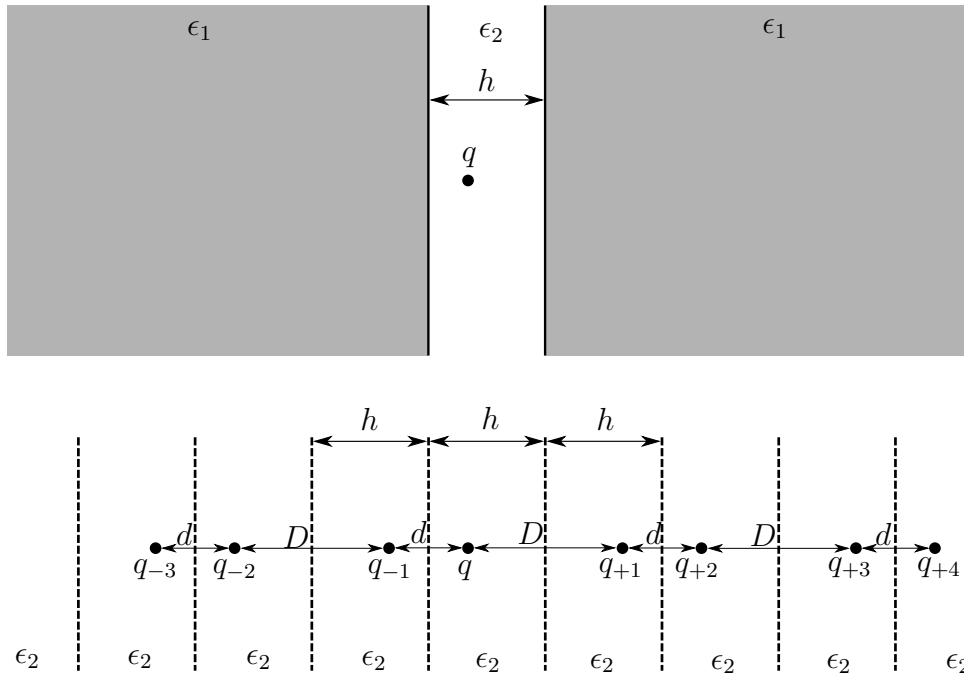


Figura 4: La imagen superior es la situación real para el caso de una carga, mientras que la figura inferior es el sistema trabajado con el método de imágenes. Esto sigue de manera infinita, pero sólo se muestran unas pocas cargas por motivos obvios.

En este caso, la explicación y por consecuencia la expresión matemática que modela el problema, se tornan más complejas. Si se tienen tres medios dieléctricos 1, 2 y 3, tales que las constantes dieléctricas de los medios 1 y 3 son iguales entre si (Fig. 4), entonces una carga en el medio 2 genera un campo de reacción en los medios 1 y 3, y cada uno de estos induce una reacción en los otros medios. Se genera así un efecto cascada, lo que se traduce

en una sumatoria infinita [6] como se ve a continuación

$$\phi(\vec{x}) = \sum_{i=-\infty}^{\infty} \frac{q_i}{4\pi\epsilon_2|\vec{x} - \vec{x}_i|} \quad (4.7)$$

donde

$$q_i = q \left(\frac{\epsilon_2 - \epsilon_1}{\epsilon_1 + \epsilon_2} \right)^{|i|} \quad x_i = (-1)^i x_0 + i \cdot a$$

Cada término de la sumatoria es menor al anterior en magnitud, tendiendo a converger de forma relativamente rápida.

Una analogía de este fenómeno y que también tiene que ver con electromagnetismo es lo que ocurre al mirar hacia uno de dos espejos paralelos enfrentados. La imagen de uno se refleja infinitamente en el otro, disminuyendo en tamaño con cada reflejo.

Considerar un número mayor de cargas (N) simplemente implica sumar sobre estas, considerando el potencial debido a la interacción electrostática entre las partículas componentes del sistema, pues la sumatoria entre $-\infty$ e ∞ da cuenta del campo de reacción, haciendo que la Ec. (29) quede

$$\phi(\vec{x}) = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \frac{q_j}{4\pi\epsilon_2|\vec{x} - \vec{x}_j|} + \sum_{j=1}^N \sum_{\substack{i=-\infty \\ i \neq 0}}^{\infty} \frac{q_{j,i}}{4\pi\epsilon_2|\vec{x} - \vec{x}_{j,i}|} \quad ; \quad \vec{x} \neq \vec{x}_j \quad ; \quad \vec{x} \neq \vec{x}_{j,i} \quad (4.8)$$

En este caso, $\vec{x}_{j,i}$ corresponde a la posición de la i -ésima imagen de la j -ésima carga del arreglo de cargas. Así también se define $q_{j,i}$ como la i -ésima imagen de la j -ésima carga del arreglo. El primer término es el potencial en algún punto debido a las cargas, que debería resultar familiar. El segundo término corresponde al efecto del campo de reacción a causa del conjunto de cargas.

4.3 Definición de límites para las sumatorias (cálculo computacional de ∞)

Las Ecs. (29) y (30) contemplan sumatorias que van desde $-\infty$ a ∞ , cosa que a nivel computacional no es posible lograr. Para eso y sabiendo que la sumatoria converge al tener un denominador que va aumentando, se puede buscar un número $n < \infty$ que resulte representativo. Se trabaja con un código simple hecho en **Python 3**, a través de la interfaz **Jupyter**. Se buscan dos valores de n consecutivos tales que la diferencia porcentual entre los potenciales para cada n sea baja. Aquí n corresponde a $+\infty$ y $-n$ a $-\infty$. Se evalúa la Ec. (29) con $n = 48$ y luego con $n = 50$, siendo la diferencia relativa entre estos dos valores igual a 0.00936287...%. Además se evalúa para valores de $n = 68$ y $n = 70$, lo que da un Δ porcentual de 0.00225061...%. Esto se calcula mediante

$$\frac{\phi(n) - \phi(n-1)}{\phi(n-1)} \cdot 100\%$$

Se tiene entonces un claro indicio de que aumentar el valor de n mucho más allá de 50 no es realmente útil e implica dedicar más recursos computacionales. Se presenta a continuación

una gráfica para un valor de $q = 1$, $\epsilon_1 = 80$ y $\epsilon_2 = 2$. La primera constante dieléctrica corresponde a la del medio externo, y la segunda a la del medio encerrado. La posición de la carga de prueba es $(0, 0, 0)$, y la del punto de evaluación es $(1, 0, 0)$ en coordenadas cartesianas. En esta gráfica se puede apreciar cómo la Ec. (29) converge a un valor del potencial ϕ a medida que aumenta n , hasta un punto en que prácticamente ya no hay diferencia. El valor para $n = 120$ es $\phi = 0.0253427... \approx 0.025343$.

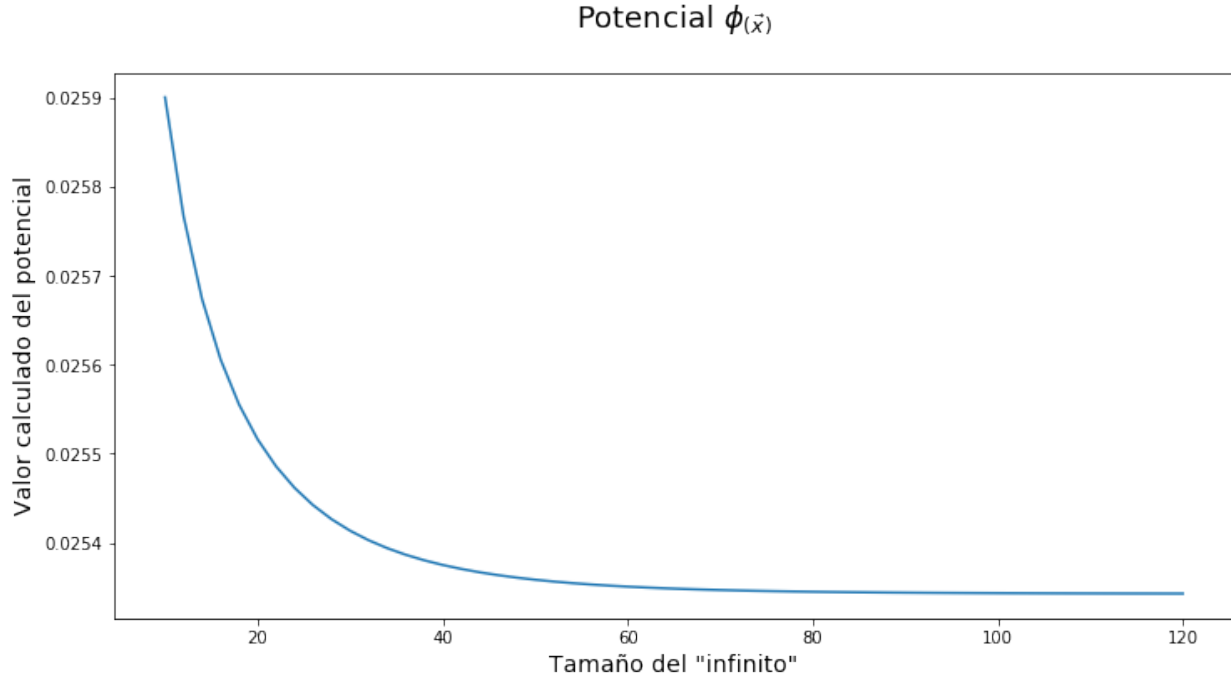


Figura 5: Convergencia del valor del potencial en función de n .

Se presenta también la diferencia porcentual entre los cálculos para distintos valores de n en la Figura 6, con escala logarítmica en el eje de la variación para poder distinguir de mejor forma los cambios en el valor. Como ya se dijo y también como se puede ver en cualquiera de las dos gráficas, no merece la pena calcular para n mucho mayores a 50, pues es poca la precisión que se gana, y para conjuntos de múltiples cargas se produce una demanda computacional innecesaria.

Se puede observar que, teniendo en cuenta la escala logarítmica, la diferencia entre iteraciones después de la marca roja tiende a ser lineal, por lo que no se gana mucho aumentando el número de datos. Es para tener mayor certeza de la precisión del cálculo que se propone trabajar con $n = 70$.

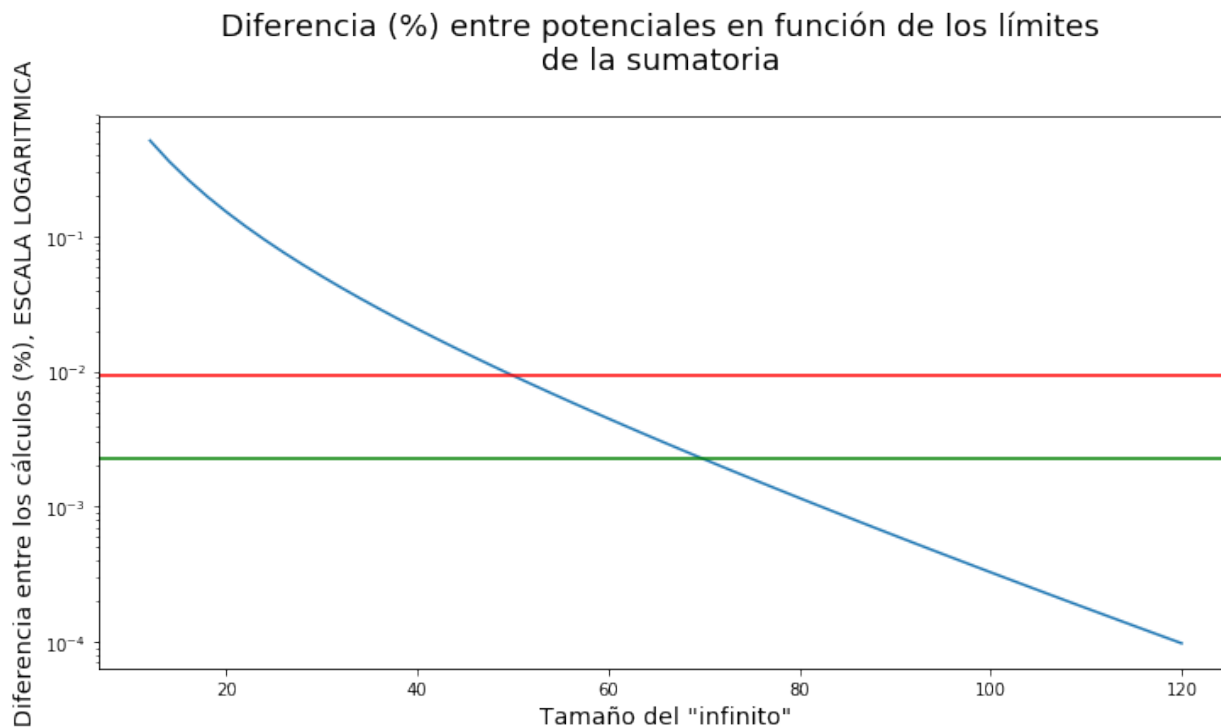


Figura 6: Variación porcentual del valor de ϕ en función de n .

5 Descripción del software utilizado

En el transcurso de este trabajo se hizo uso de una serie de programas para ayudar a implementar el modelo encontrado, probarlo, o comparar los resultados obtenidos. En esta sección se mencionan y describen, en mayor o menor profundidad, los cuatro softwares sin los cuales esta memoria no podría haberse realizado.

5.1 MSMS

Este resulta el programa menos utilizado directamente en el trabajo, pero que sin embargo es fundamental y de hecho es utilizado de una u otra forma por los siguientes programas en esta sección. MSMS permite mallar la superficie de un átomo o conjunto de átomos, entregando la Solvent Excluded Surface (SES)², en función de un "radio de sondeo", habilitando al usuario a definir una variedad de parámetros que facilitan obtener modelos para realizar diferentes pruebas. El programa está escrito en lenguaje C y arroja un par de archivos, uno con una numeración para identificar los triángulos, y el otro con las coordenadas de los vértices de dichos triángulos. Más allá de esto, no es necesario ahondar en el funcionamiento del programa, pues su funcionalidad es lo que aquí importa.

5.2 APBS

Adaptive Poisson-Boltzmann Solver, más conocido por su sigla APBS, es un código escrito en C que permite calcular distintos tipos de energías en un sistema molécula o macromolécula -

²Véase Anexo 1

solvente. De particular interés resulta en este caso la energía de solvatación³ de una molécula o macromolécula. El programa emplea el método FEM para parcelar un dominio de integración en $l \times m \times n$ elementos, resolviendo el sistema de ecuaciones con teoría electrostática clásica, es decir considerando una descripción macroscópica del problema. Ahora bien, la gracia de este software es la capacidad de resolver la ecuación de Poisson-Boltzmann para una concentración, carga y radio de iones solicitados. El programa realiza el cálculo energético de la molécula o macromolécula en dos situaciones: en el solvente, ya en su situación final (con o sin distribución de Boltzmann, según se requiera), y en un punto de referencia que corresponde a los átomos que conforman a la (macro)molécula en un dieléctrico correspondiente a la permitividad de dicha (macro)molécula. Luego, las energías se restan, lo que corresponde a la energía de solvatación, siguiendo su definición, del cuerpo bajo estudio. APBS tiene gran fama de ser confiable y con una rapidez de cómputo relativamente alta, esto último en especial en comparación con programas de dinámica molecular (MD) como CHARMM o LAMMPS, pero debido al método de modelación que utiliza, puede ser problemático representar secciones de una molécula que tengan interacciones que requieran una alta refinación de la malla, como por ejemplo en el caso en que un ion pase por un canal iónico, pues las energías dependen de la distancia ion - proteína y la geometría de la proteína. Esto no quita que el programa sea altamente confiable, y es por eso y por la formulación en electrostática en continuos que emplea que se utiliza como referencia para comparar resultados.

5.3 APBSmem

APBSmem es el gran programa de cálculos energéticos en sistemas proteína - membrana con teoría electrostática en continuos. Funciona de la misma forma que APBS (de hecho APBSmem solo llama a APBS con dos grupos de archivos distintos, uno pre y uno pos consideración de la membrana) y facilita el trabajo a usuarios con poco conocimiento computacional a través de una interfaz gráfica.

Este software escrito en Java funciona siguiendo una serie de pasos, en función de parámetros indicados por el usuario:

1. Generar mapas de permitividades ϵ , radios de Debye o accesibilidad iónica κ , y densidad de carga ρ para una proteína en disolución.
2. Utilizar esos mapas con el programa APBS base para calcular la energía de solvatación de una proteína en disolución.
3. Generar un nuevo set de mapas de las propiedades en 1., pero esta vez tomando en cuenta la inclusión de la membrana según parámetros indicados por el usuario.
4. Correr nuevamente APBS para obtener la energía de solvatación de la proteína inserta en la membrana.
5. Restar las energías de 4. y 2., entregando esta resta para indicar la afinidad de la proteína con la membrana y el resto del entorno.

APBSmem entrega la energía total de la proteína embebida en la membrana, que en caso de ser un estado de mínima energía constituye el estado más probable del sistema. En resumen,

³Véase Anexo 2

si el resultado entregado por APBSmem es < 0 , la proteína tiene más probabilidades de estar inserta en la membrana que en la solución salina original, y viceversa.

Para poder comparar los resultados presentados más adelante con los de APBSmem y APBS, es necesario sumar las energías de solvatación entregadas por estos últimos dos programas de modo de obtener la energía de solvatación del sistema membrana - proteína.

5.4 PyGBE

6 Implementación del método de imágenes al programa PyGBE

El objetivo principal del trabajo aquí presentado es definir una forma de calcular la energía de solvatación de una molécula o membrana inserta entre dos interfaces, lo que tiene un simil biológico conocido en una proteína embebida en una membrana. Para explicar cómo ocurre el cálculo de dichas energías, hay que mencionar y explicar brevemente un par de programas que se utilizan, uno de los cuales derechamente se modifica para incluir la capacidad de simular la situación mencionada. También hay que recalcar que esta manera de representar las interfaces correspondientes a la membrana tiene dos restricciones importantes. En primer lugar, sólo se puede aplicar a las cargas que se encuentran dentro de la membrana; para poder considerar proteínas transmembrana o similares que signifiquen la remoción de una sección de la membrana, hay que utilizar otra forma de modelar, puesto que el método de imágenes tal como se implementa aquí requiere que haya dos planos infinitos rodeando a la carga. En segundo lugar, el modelo presentado y aplicado no permite incluir el efecto de una distribución de iones en la disolución. Dicho de otra forma, se utiliza el método BEM para trabajar una ecuación de Poisson en vez de una ecuación de Poisson-Boltzmann. Sin perjuicio de lo anterior, la implementación exitosa del método de imágenes supone un avance, pues permite comprobar la viabilidad del método de imágenes como representación de una membrana y PyGBE es un programa escrito en `Python` que permite calcular la energía de solvatación de una molécula o conjunto de estas en un medio, ya sea con la ecuación de Poisson o la de Poisson-Boltzmann (medio uniforme o con distribución de iones).

7 Lecturas relevantes al respecto

En la sección actual se presentan una serie de breves resúmenes de publicaciones relacionadas con la temática de modelos computacionales de células y/o biomoléculas, o que sean de aporte para el entendimiento de la teoría electrostática en alguna forma.

7.1 APBSmem: A Graphical Interface for Electrostatic Calculations at the Membrane [7]

La publicación sobre APBSmem es más que nada una guía para la utilización del programa APBSmem, en la que se presentan además los métodos utilizados para el cálculo de energías de interés, en sistemas biológicos (proteína-membrana principalmente); esto puede ser, solvatación para iones, para proteínas, o canales transmembrana. La bicapa consiste en “planchas” de material dieléctrico con baja constante dieléctrica que se colocan de tal

forma que limiten con la proteína y no sean parte de, en el caso que haya, las proteínas de canal. Para ubicar la membrana, el programa utiliza las posiciones espaciales de residuos hidrofóbicos como referencia, o también se puede acudir a la base de datos Orientations of Proteins in Membranes.

Utilizando la ecuación PB lineal, el programa puede calcular el potencial de membrana o proteína por separado, en caso que sea requerido. Se incluyen las ecuaciones de PB para tres casos: bajo la membrana (dentro de la célula), en la membrana, y sobre esta (fuera de la célula). Esto se logra con la ecuación de Poisson-Boltzman linealizada y sumando un término para compensar por la diferencia de potencial entre el interior y el exterior; esta diferencia es producto de la concentración de iones (Potasio, Calcio, etc) al interior y exterior de la pared celular. Los potenciales del sistema vienen de la ecuación PB por fuera de la célula, PB modificado para dar cuenta de la concentración de iones dentro de la célula, y Poisson (Laplace) dentro en la membrana; para una bicapa con límites $z = L/2$ y $z = -L/2$, los potenciales son

$$\phi_1(z) = \frac{e}{k_B T} V_{in} \frac{1}{\frac{\epsilon_w}{\epsilon_m} \kappa L + 2} e^{\kappa(L/2-z)} \quad z > L/2 \quad (7.1)$$

$$\phi_2(z) = \frac{e}{k_B T} V_{in} \left(\frac{1}{2} - \frac{1}{\frac{\epsilon_w}{\epsilon_m} \kappa L + 2} \frac{\epsilon_w}{\epsilon_m} \kappa z \right) \quad -L/2 < z < L/2 \quad (7.2)$$

$$\phi_3(z) = \frac{e}{k_B T} V_{in} \left(1 - \frac{1}{\frac{\epsilon_w}{\epsilon_m} \kappa L + 2} e^{\kappa(z+L/2)} \right) \quad z < -L/2 \quad (7.3)$$

En este caso $\phi_{1,2,3}$ es el potencial producto de la membrana, e es la carga del electrón, y $\kappa^2 = \bar{\kappa}^2 / \epsilon_w$ es una variable auxiliar relacionada con la longitud de Debye-Hückel $\bar{\kappa}$.

El programa, según se escribe en la publicación, trabaja con el método de diferencias finitas para obtener el potencial. Se incluyen ejemplos para los tres casos de cálculos energéticos mencionados en el paper.

7.2 Image Approximations to Electrostatic Potentials in Layered Electrolytes/Dielectrics and an Ion-Channel Model.[8]

En esta publicación se estudia la ecuación de PB linealizada aproximada mediante el método de imágenes; en particular, se modela el campo de reacción del solvente y la membrana en presencia de un canal iónico. Para esto, los investigadores obtienen imágenes para las interfaces planas de la membrana y para una interfaz propia de un cilindro, que sirve para separar al canal iónico del resto del sistema estudiado. Se determina una aproximación por el método de imágenes dentro y fuera de la membrana y del cilindro. Se integran también los aportes iónicos de la solución al modelo, lo que genera una expansión en funciones ortogonales de \sin y \cos para el potencial de Coulomb y el campo de reacción en la membrana. De la publicación se tienen las expresiones para el potencial en la membrana, sobre ella y bajo ella en z . Además, las imágenes y sus posiciones se obtienen por uno de dos métodos. El primero es una solución de la minimización del error L_2 entre la expresión propuesta por el método

RIC [6] y el método de múltiples imágenes, que presenta Wei Cai en otro paper [9].

$$\begin{aligned} \text{Sol. RIC} \quad \phi_{rf} &= \sum_{\substack{k=-\infty \\ k \neq 0}}^{k=\infty} \frac{q_k}{\epsilon_m |\vec{x} - \vec{x}_k|} \\ \text{Sol. Mult. Im. Method} \quad \phi_{irf} &= \frac{q_s}{\epsilon_m} \sum_l \frac{q_k}{|\vec{x} - \vec{x}_l|} \end{aligned}$$

La segunda alternativa es utilizar un método de ajuste tipo Prony para resolver el sistema, aplicando dicho ajuste a la expansión de Fourier. En el paper se menciona que no existe actualmente una forma de modelar los efectos de la solución electrolítica sobre el canal iónico mediante el método de imágenes. Para modelar el canal intermembrana a pesar de este obstáculo es que se propone el uso de un modelo híbrido: se utiliza el método de imágenes para modelar los potenciales de la membrana y del solvente. Se utiliza un cilindro para encerrar el canal, junto con parte del solvente y la membrana, y se calculan las condiciones en las interfaces correspondientes al cilindro con el método de imágenes. Con esto se puede utilizar otro método, como dinámica molecular, para realizar los cálculos correspondientes al canal intermembrana a partir del borde del cilindro, cuyas condiciones son ya conocidas.

7.3 Multiple-image treatment of induced charges in Monte Carlo simulations of electrolytes near a spherical dielectric interface [10]

Se emplea el método de imágenes para simular un coloide esférico, en primera instancia sin carga. El coloide se considera un macroión, sumergido en un dieléctrico en el que hay más especies iónicas distribuidas. Para esto se ocupa la ecuación de Poisson para el potencial, que surge de aplicar ∇ a la ecuación (7). Se tratan los iones del solvente como cargas puntuales, considerando de inmediato una formulación explícita del problema. Como el coloide no tiene carga, se trabaja con la ecuación de Laplace.

Ahora, fuera del coloide esférico se tiene que

$$\Phi(\vec{r}) = \Phi_{Coul}(\vec{r}) + \Phi_{pol}(\vec{r})$$

El potencial de polarización es el complejo en este problema, pues el de Coulomb es el ya conocido $q/(\epsilon|\vec{r} - \vec{r}_s|)$.

Para el potencial de polarización se ubican cargas a lo largo de una recta, de tal forma que se genere la esfera para una carga q real ubicada a una distancia r_s del centro de referencia. Con una expansión armónica, se puede reformular el potencial de polarización como las contribuciones de una carga $q_K = -\gamma a q / r_s$, llamada de Kelvin, y una distribución lineal de carga desde el origen hasta la posición de q_K . Esta se puede discretizar y llevar a una sumatoria de la forma

$$\begin{aligned} \Phi_{pol}(\vec{r}) &= \frac{q_K}{\epsilon|\vec{r} - \vec{r}_K|} + \sum_{m=1}^I \frac{q_m}{\epsilon|\vec{r} - \vec{x}_m|} \\ q_m &= \frac{\omega_m}{2} \frac{\gamma a q}{r_s} \quad x_m = r_K \left(\frac{1 - s_m}{2} \right)^{1/\sigma} \end{aligned}$$

donde $\gamma = (\epsilon_{in} - \epsilon_{out})/(\epsilon_{in} + \epsilon_{out})$, $\sigma = \epsilon_{out}/(\epsilon_{in} + \epsilon_{out})$, a el radio del coloide esférico, r_K es el radio de la carga de Kelvin desde el centro del sistema de referencia, y q es la carga de prueba. A partir de esto, se puede aproximar la carga lineal distribuida mediante $I + 1$ cargas puntuales. Establecido esto, se utiliza un método de Monte Carlo para el cálculo de la energía potencial del coloide en el dieléctrico.

8 Conclusiones generales

Durante el aprendizaje que conlleva el presente trabajo se logra afianzar el conocimiento sobre la teoría electrostática, así como también familiarizarse con la ecuación de Poisson-Boltzman (a través de las lecturas pertinentes al tema), de dónde surge y todo lo que representa. Ya se señaló en un principio que la idea principal de este escrito es presentar la base teórica para poder implementar BEM, y en primera instancia eso se logra para un medio homogéneo, pues ya se cuenta con una expresión para el potencial en función de las variables de interés del problema.

En este informe se aclara por qué es posible utilizar la teoría electrostática macroscópica para describir fenómenos a nivel molecular, dando paso a la explicación y aplicación del método de imágenes para resolver un sistema simple de una carga y una interfaz planar. Con la introducción y resolución de la teoría y el problema tipo del método de imágenes respectivamente, se procede a la implementación del método RIC. Mediante esta última herramienta se pueden trabajar sistemas de múltiples cargas en un medio encerrado por dos interfaces a través de cargas imágenes que representen el campo de reacción de los medios. Gracias a un pequeño programa es que se logra definir un número conveniente para representar el valor de ∞ en los límites de la sumatoria para el caso de una sola carga encerrada.

8.1 Continuación del trabajo

A continuación se plantea cómo seguir con este trabajo a partir de los fundamentos establecidos en el presente texto, pues la idea es hacer uso de la teoría incluida aquí para entregar un aporte, particularmente buscando una mejora en la velocidad de cálculo.

Teniendo ya definida la temática y la materia cubierta en este informe, lo que queda es hacer uso de la teoría de una forma útil y eficiente. En la sección introductoria se mencionó el método de elementos de borde BEM. Pues bien, para dar continuidad a esta línea de investigación, se busca implementar dicho método a un sistema como el visto en el apartado 3.

El objetivo ideal que se plantea es establecer una forma de modelar computacionalmente una representación de una proteína sometida a interacciones electrostáticas mientras está inserta en la membrana, y en determinar también si el aporte de dicha membrana es realmente significativo o se puede despreciar, y en qué casos es correcto hacerlo.

También hay otros puntos de investigación, como simular una o un sistema de cargas fuera de la membrana. Esto abriría la posibilidad de trabajar con proteínas transmembrana sin tener que cambiar de forma significativa el planteamiento del problema. Además puede ser que si se continúa con esta línea de investigación, surjan otras aristas que valga la pena

explorar y sean de interés.

Cerrando las ideas, se puede decir que el trabajo presentado en este informe consiste en adquirir conocimientos base e información sobre otros trabajos relacionados con el tema. Esto se hace para poder avanzar en lo sucesivo con el desarrollo de nuevas propuestas que permitan acelerar los cálculos energéticos de la interacción electrostática en sistemas de múltiples cargas. Queda pendiente familiarizarse con el método BEM, para poder así juntar todo en un trabajo final que englobe la teoría electrostática aplicada a interacciones moleculares de proteínas en la membrana mediante el método de elementos de borde.

Referencias

- [1] Jackson, J. D. *Classical Electrodynamics*, Third Edition; Wiley, 1998
- [2] Griffiths, D. J. *Introduction to Electrodynamics*, Third Edition; Prentice Hall, 1999
- [3] Kantorovich, L. *Quantum Theory of the Solid State: An Introduction*, First Edition, Ch. 8; Springer, 2004
- [4] Cai, W. *Computational Methods for Electromagnetic Phenomena*, First Edition, Ch. 1, 2; Cambridge University Press, 2013
- [5] Brebbia, C. A.; Dominguez J. *Boundary Elements: An Introductory Course*, Second Edition, Ch. 2; WIT Press, 1992
- [6] Yang, P.; Liaw, S.; Lim, C. *Representing an Infinite Solvent System with a Rectangular Finite System Using Image Charges*, J. Phys. Chem. B 2002, 106, 2973-2982
- [7] Callenberg, K. M.; Choudhary, O. P.; de Forest, G. L.; Gohara, D. W.; Baker, N. A.; Grabe, M. *APBSmem: A Graphical Interface for Electrostatic Calculations at the Membrane*, PLoS ONE 5(9) 2010
- [8] Lin, H.; Xu, Z.; Tang, H.; Cai, W. *Image Approximations to Electrostatic Potentials in Layered Electrolytes/Dielectrics and an Ion-Channel Model*, J. Sci. Comput. 2011
- [9] Cai, W.; Deng, S.; Jacobs, D. *Extending the fast multipole method to charges inside or outside a dielectric sphere* J. Comput. Phys. 223, 2007
- [10] Gan, Z.; Xu, Z. *Multiple-image treatment of induced charges in Monte Carlo simulations of electrolytes near a spherical dielectric interface* Phys. Rev. E 84, 016705 (2011)
- [11] Roux, B. *Influence of the Membrane Potential on the Free Energy of an Intrinsic Protein* Biophysical Journal, Vol. 73, 2980–2989, 1997
- [12] Campbell, N.; Reece, J. *Biología*, Séptima Edición, Editorial Médica Panamericana, 2007
- [13] Lombard, J. *Once upon a time the cell membranes: 175 years of cell boundary research* Biology Direct 9:32, 2014