

FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

TESIS DE PREGRADO:
**SIMULACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE
MICELAS EN UNA SOLUCIÓN ACUOSA**

Ésta Tesis fue realizada por Adriana Lizeth Vela Peña para
obtener el título de Física en la Universidad Nacional de
Colombia

Dirigida por :
Ph. D. Ramiro Cardona Cardona

Dedicado a mi mamá, mi papá y mi hermana que han sido los pilares de mi vida y quienes me han acompañado y apoyado en lo que llevo recorrido en ella.

Agradecimientos

A mi mamá, mi papá y mi hermana por apoyarme incondicionalmente en todos los proyectos que me propongo. A mi tutor Ramiro Cardona por compartirme su sabiduría para el buen desarrollo de este trabajo y su amistad. A Freddy Alberto Monroy por haberme apoyado en un proyecto que me hizo abrir las perspectivas de mi vida. A mis amigos por haberme acompañado en las largas jornadas de estudio que hicieron posible el desarrollo y éxito de esta carrera, la física.

Resumen

En el presente trabajo se presentan simulaciones del autoensamblaje de moléculas DPC (Dodecylphosphocholine) en una solución acuosa para obtener formaciones micelares de tipo esférico y cilíndrico al variar la concentración de monómeros de DPC, de agua y el tamaño de la caja, empleando condiciones de frontera periódicas. Las simulaciones se realizan empleando el campo de fuerza tipo Coarse Grained, MARTINI y el software para realizar dinámica molecular GROMACS.

Así mismo, se realiza la caracterización de las micelas obtenidas en cuanto a su forma, tamaño, densidad y composición. Además se obtiene un movimiento colectivo para una micela de tipo esférico.

Palabras Claves

Micelas, solución acuosa, coloides, autoensamblaje, coarse-grained, Dinámica Molecular.

Índice general

Agradecimientos	II
Resumen	III
Lista de figuras	VII
Lista de tablas	IX
1. Introducción	1
2. Partículas en el Agua	3
2.1. El agua	3
2.2. Coloides	6
2.2.1. Coloides hidrofílicos	6
2.2.2. Coloides hidrofóbicos	7
2.2.3. Energía Interfacial	7
2.3. Molécula de DPC	8
2.4. Surfactantes y Micelas	9
2.5. Estudios sobre micelas	9
3. Herramientas para realizar la simulación	12
3.1. GROMACS: Groningen Machine for Chemical Simulations [20]	12
3.2. MARTINI: Un campo de fuerza Coarse Grained[12]	13
3.2.1. Tipos de partículas y mapeo 4 a 1	14
3.2.2. Interacciones	16
3.2.2.1. Interacciones no acotadas	16
3.2.2.2. Interacciones acotadas	16
3.2.3. Interpretación de la escala de tiempo	16
3.3. Limitaciones del Campo de Fuerza	17

4. Simulación	18
4.1. Condiciones iniciales	19
4.2. Ecuaciones de movimiento	20
4.3. Integración de las Ecuaciones de Movimiento	22
5. Resultados	24
5.1. Trayectorias de los surfactantes DPC en agua	24
5.2. Simulación de 54 monómeros de DPC en agua	24
5.2.1. Caracterización de la micela	26
5.2.1.1. Diámetro de la micela	27
5.2.1.2. Diámetro núcleo hidrófobo	29
5.2.1.3. Ancho de la interfaz.	29
5.2.1.4. Densidad del sistema	29
5.3. Simulación de 180 monómeros de DPC en agua	30
5.4. Simulación de 360 monómeros de DPC en agua	30
6. Modos normales de oscilación	35
6.1. Minimización de la Energía	35
6.2. Matriz Hessiana	36
6.3. Diagonalización de la matriz Hessiana	37
6.3.1. Valores propios y Frecuencias propias asociadas a la matriz Hessiana	37
7. Conclusiones y Perspectivas	40
A. Archivos de la topología de las moléculas	42
A.1. Topología del Sistema 1: 54 monómeros de DPC en Agua . . .	42
B. Archivos estructurales	43
B.1. Estructura del DPC	43
B.2. Estructura del agua CG	43
C. Archivos empleados para la minimización de la energía	51
C.1. Escogencia del integrador y de la fuerza máxima permitida . .	51
D. Archivos empleados para realizar la simulación de la dinámica molecular del DPC en Agua y los modos normales	53
D.1. Escogencia del integrador	53

E. Comandos empleados para la simulación de la dinámica molecular	56
F. Comandos empleados para encontrar los modos normales de oscilación	57
Bibliografía	60

Índice de figuras

2.1.	Modelos del agua[4].	4
2.2.	Parámetros de los Modelos del agua [4].	5
2.3.	Estructura y fórmula química del DPC [3].	8
2.4.	Muestra los procesos que se dan en los tiempos de relajación τ_1 y τ_2 en una formación micelar [17].	10
3.1.	Muestra el mapeo que realiza el campo de fuerza Martini sobre algunas moléculas [12].	15
4.1.	Estructura y topología del DPC bajo el modelo CG. El NC ₃ y el PO ₄ componen la cabeza de la molécula y corresponden a la zona hidrofílica. Los C ₁ , C ₂ y C ₃ componen lo que llamamos la cola de la molécula y corresponden a la zona hidrofóbica. . .	20
4.2.	54 monómeros de DPC distribuídos aleatoriamente en una caja de lado $L = 8,87297\text{nm}$ y volúmen $V = 8,87297^3\text{nm}^3$. . .	21
4.3.	Muestra el modo de operación del algoritmo Leap Frog [20]. .	23
5.1.	Se muestra el radio de giro de la micela en función del tiempo.	25
5.2.	Se muestra la micela encontrada durante la simulación con la respectiva trayectoria del centro de masa en rojo.	26
5.3.	Corte transversal de la micela en el medio acuoso.	27
5.4.	Figuras anexas para calcular el tamaño de la micela.	28
5.5.	Función de Distribución Radial para C ₃ y NC ₃	29
5.6.	Función de Distribución Radial para C ₁ y C ₃	30
5.7.	Trayectoria de 54 DPC en agua en una caja de volúmen $8,87297^3\text{nm}^3$. En estas imágenes se le ha quitado el agua para ayudar a la visualización.	31

5.8. Trayectoria de 180 DPC en agua en una caja de volúmen $17,74594^3nm^3$. En estas imágenes se le ha quitado el agua para ayudar a la visualización.	33
5.9. Trayectoria de 360 DPC en agua en una caja de volúmen $8,87297^3nm^3$. En estas imágenes se le ha quitado el agua para ayudar a la visualización.	34
6.1. Muestra los valores propios asociados y ordenados de los 810 grados de libertad de la micela estudiada.	37
6.2. Muestra las frecuencias asociados y ordenados de los 810 grados de libertad de la micela estudiada.	38
6.3. Movimiento colectivo de una micela formada por 54 monómeros de DPC.	39

Índice de cuadros

- 4.1. Tabla que muestra los sistemas estudiados en donde n corresponde al número de moléculas de DPC, W es el número de moléculas de agua CG añadidas y V el volúmen de la caja. . . 18

Capítulo 1

Introducción

El control del tamaño, la forma y la función de constituyentes moleculares en la nanoescala, usando tanto interacciones covalentes como no covalentes ha recibido un interés creciente debido a sus aplicaciones de gran rango desde la medicina hasta la ciencia de materiales.

En el presente trabajo me enfocaré en el autoensamblaje y caracterización de micelas teniendo en cuenta la naturaleza anfipática del surfactante DPC, que es hidrofóbico o repelente del agua en la cola e hidrofílico o amante del agua en la cabeza de cada monómero.

Esto es importante debido a que el área del autoensamblaje en soluciones de bloques de copolímeros ha representado un avance importante en el campo de polímeros y ciencias de materiales, al permitir el autoensamblaje de bloques en nanoestructuras específicas bien definidas con un rango de morfologías. [14] En especial, las nanopartículas poliméricas y micelas poliméricas esféricas son los ensamblajes funcionales más importantes, debido a su morfología bien definida con una fase separada núcleo-capa y el dominio de un núcleo confinado hidrofóbico [22]. Siendo éstas con potenciales aplicaciones como vehículos de entrega para dispositivos terapéuticos, materiales inteligentes y dispositivos de tamaño nanoscópico [23][16], [19][21]. Además, para el desarrollo actual de nuevas tecnologías, se ha reconocido que la habilidad de manipular las propiedades físicas, químicas y biológicas de estas nanoestructuras es central para el desarrollo de futuras aplicaciones [14].

En el presente trabajo se partirá de la exposición de las propiedades físicas del agua que permiten que sea un muy buen disolvente. Luego seguiremos con el comportamiento de las partículas en el agua derivando en algo de teoría de coloides, así mismo como teoría de surfactantes y micelas nombrando los

principales aportes que llevaron al estudio de los fenómenos de las moléculas en el agua.

En seguida ilustraré las herramientas computacionales usadas para el desarrollo de la simulación. Se expondrá como es el programa GROMACS y el campo de Fuerza Coarse Grained MARTINI. Para seguir con la exposición de los resultados derivados de las simulaciones mostrando las diferentes trayectorias obtenidas para 3 sistemas diferentes estudiados al variar el la cantidad de DPC y el volúmen de la caja de simulación junto a su caracterización. Por último se muestra un movimiento colectivo encontrado para una micela DPC que se puede interpretar como un modo normal de oscilación propio de ésta molécula.

Capítulo 2

Partículas en el Agua

2.1. El agua

El agua es una molécula formada por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno cuya fórmula química es H_2O . Debido a que el oxígeno tiene una electronegatividad superior a la del hidrógeno, el agua es una molécula polar. El oxígeno tiene una ligera carga negativa, mientras que los átomos de hidrógenos tienen una carga ligeramente positiva del que resulta un fuerte momento dipolar eléctrico. La interacción entre los diferentes dipolos eléctricos de una molécula causa una atracción en red que explica el elevado índice de tensión superficial [1] del agua además de volverla una molécula perfecta para servir como disolvente de otras moléculas polares.

Existen varios modelos para el agua que reproducen sus propiedades físicoquímicas más importantes. En la figura 2.1 se pueden observar los tipos de modelos que existen y en la figura 2.2 los diferentes parámetros de cada modelo. Los modelos a, b y c son todos planares, mientras el tipo d es casi tetraedral. El sitio de punto medio (M) en c y los sitios pares (L) en d se etiquetan en la imagen como q2. En este trabajo usaremos el modelo SPC/E o Simple Point Charge que nos permite reproducir las propiedades del agua líquida como disolvente pero agruparemos 4 moléculas para formar un sólo gránulo al que llamaremos Agua CG para usarlo con el Campo de Fuerza Coarse Grained Biomolecular MARTINI en la simulación.

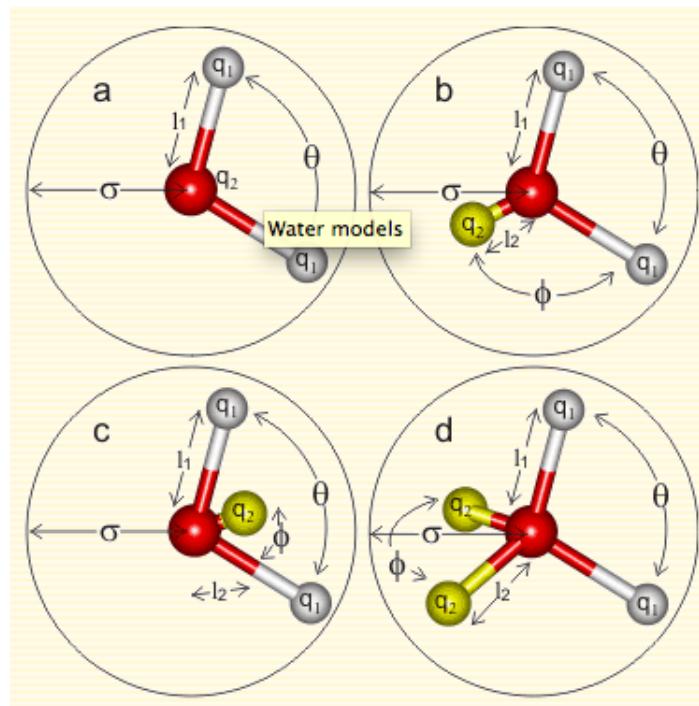


Figura 2.1: Modelos del agua[4].

Model	Type	$\sigma \text{ \AA}^6$	$\epsilon \text{ kJ mol}^{-1} 6$	$l_1 \text{ \AA}$	$l_2 \text{ \AA}$	$q_1 (\text{e})$	$q_2 (\text{e})$	θ°	ϕ°
SSD [511]	-8	3.016	15.319	-	-	-	-	109.47	109.47
SPC [94]	a	3.166	0.650	1.0000	-	+0.410	-0.8200	109.47	-
SPC/E [3]	a	3.166	0.650	1.0000	-	+0.4238	-0.8476	109.47	-
SPC/HW (D ₂ O) [220]	a	3.166	0.650	1.0000	-	+0.4350	-0.8700	109.47	-
SPC/Fw 2 [994]	a	3.166	0.650	1.0120	-	+0.410	-0.8200	113.24	-
TIP3P [180]	a	3.15061	0.6364	0.9572	-	+0.4170	-0.8340	104.52	-
TIP3P/Fw ² [994]	a	3.1506	0.6368	0.9600	-	+0.4170	-0.8340	104.5	-
PPC 1, 2 [3]	b	3.23400	0.6000	0.9430	0.06	+0.5170	-1.0340	106.00	127.00
TIP4P [180]	c	3.15365	0.6480	0.9572	0.15	+0.5200	-1.0400	104.52	52.26
TIP4P-Ew [649]	c	3.16435	0.680946	0.9572	0.125	+0.52422	-1.04844	104.52	52.26
TIP4P-FQ [197]	c	3.15365	0.6480	0.9572	0.15	+0.63 ¹	-1.26 ¹	104.52	52.26
TIP4P/Ice [838]	c	3.1668	0.8822	0.9572	0.1577	+0.5897	-1.1794	104.52	52.26
TIP4P/2005 [984]	c	3.1589	0.7749	0.9572	0.1546	+0.5564	-1.1128	104.52	52.26
TIP4P/2005f [1765]	c	3.1644	0.7749	0.9664	0.15555	+0.5564	-1.1128	104.75	52.375
SWFLEX-AI 2 [201]	c	four terms used		0.968 ¹	0.14 ^{1,3}	+0.6213	-1.2459	102.7 ¹	51.35 ¹
COS/G3 [704] 9	c	3.17459	0.9445	1.0000	0.15	+0.450672	-0.901344	109.47	-
COS/D [1617] 9 16	c	3.4365	0.5119	0.9572	0.257	+0.5863	-1.1726	104.52	-
GCPM ² [859] 10	c	3.69 ^{4,11}	0.9146 ⁴	0.9572	0.27	+0.6113	-1.2226	104.52	52.26
SWM4-NDP ² 13 [933]	c	3.18395	0.88257	0.9572	0.24034	0.55733	-1.11466	104.52	52.26
ST2 [872] 12	d	3.10000	0.31694	1.0000	0.80	+0.24357	-0.24357	109.47	109.47
TIP5P [180]	d	3.12000	0.6694	0.9572	0.70	+0.2410	-0.2410	104.52	109.47
TIP5P-Ew [619]	d	3.097	0.7448	0.9572	0.70	+0.2410	-0.2410	104.52	109.47
TTM2-F [1027] 14	c	five parameters used		0.9572	0.70	+0.574	-1.148	104.52	52.26
POL5/TZ 2 [256]	d	2.9837 ⁴	4	0.9572	0.5	varies ⁵	-0.42188	104.52	109.47
Six-site [491]	c/d ⁷	3.115 ₀₀ 0.673 _{HH}	0.715 ₀₀ 0.115 _{HH}	0.980	0.8892 _L 0.230 _M	+0.477	-0.044 _L -0.866 _M	108.00	111.00
QCT [1251]	a ¹⁵	3.140	0.753	0.9614	-	+0.6064	-1.2128	104.067	-

Figura 2.2: Parámetros de los Modelos del agua [4].

2.2. Coloides

Cuando se trata de partículas en medios acuosos se habla normalmente de suspensiones y coloides. Las suspensiones son una mezcla heterogénea de un sólido en forma de polvo no soluble dispersado en un medio líquido o fase dispersora del orden de los μm . Los coloides son partículas suspendidas en medios acuosos con tamaños del orden de 1 a 1000 nm.

Debido a la alta relación entre el área y la superficie de partículas en una suspensión, que es aproximadamente $3 \text{ m}^2/\text{g}$ para una partícula de diámetro $1 \mu\text{m}$ y densidad 2 g/cm^3 , éstas pueden absorber¹ ciertas impurezas solubles en agua que generan ciertos fenómenos de transporte de otras sustancias.

En partículas más pequeñas que $1\mu\text{m}$ el fenómeno que gobierna el transporte es la difusión, y para una partícula de un diámetro aproximado de 10 nm el área superficial llega a ser de $300 \text{ m}^2/\text{g}$. Por lo tanto, su gran área superficial provee mayor oportunidad para la adsorción² de impurezas disueltas [8].

El término *coloide* en sí mismo proviene del griego *κολλαω* que significa pegar, y originalmente fue aplicado a las sustancias hidrofílicas. Thomas Graham, en el siglo XIX fue el primero en trabajar con este tipo de sustancias y les atribuyó ese nombre. Es por ello que se le conoce como ".^{El} padre de los coloides". Sin embargo, también trabajó con coloides inorgánicos y el término llegó a aplicarse a todas las sustancias con partículas suficientemente pequeñas[8].

Hoy en día los coloides en medios acuosos han sido divididos en dos grupos distintos: *hidrofílicos*, o amantes del agua, y los *hidrofóbicos* o que odian el agua.

2.2.1. Coloides hidrofílicos

Los *coloides hidrofílicos* son esencialmente macromoléculas, tales como las proteínas, resinas, almidones, y muchos polímeros sintéticos, generalmente en el rango de 1 a 10 nm, pero considerablemente más grandes en el caso de polímeros con muy alto peso molecular. Mucha de la materia orgánica natural en el agua, tales como las sustancias húmicas³ pueden ser relacionadas

¹Proceso por el cual los átomos, iones o moléculas son atrapadas por el volumen de un material.

²Proceso por el cual los átomos, iones o moléculas son atrapadas en la superficie de un material.

³Sustancias pertenecientes al humus.

con coloides hidrofílicos. Una de las propiedades más fundamentales de los coloides hidrofílicos es su afinidad con el agua y que son termodinámicamente estables.

2.2.2. Coloides hidrofóbicos

Los *coloides hidrofóbicos* son sustancias que son insolubles en agua, pero que son dispersadas como partículas muy pequeñas. Los ejemplos típicos son los materiales inorgánicos, tales como las arcillas y los óxidos, que se presentan en el agua en tamaños relativamente grandes. El término hidrofóbico "suele confundir debido a que se suele referir con éste a materiales que no son fáciles de mojar, tales como el teflón y los talcos. Las superficies de esos materiales muestran un ángulo de contacto finito⁴ con el agua, mientras las sustancias hidrofílicas están completamente mojadas, con un ángulo de contacto igual a cero. En el contexto de los coloides este término significa simplemente que la sustancia es insoluble en agua.

Los coloides hidrofóbicos son termodinámicamente no estables, lo que marca la mayor diferencia con respecto a los coloides hidrofílicos.

2.2.3. Energía Interfacial

La interfaz entre los coloides hidrofóbicos y el agua se dice que tiene una *energía interfacial* característica.

Ésta energía se interpreta como el trabajo necesario que hay que hacer para dividir un pedazo de materia en pequeñas partículas y se manifiesta como una energía superficial. Las partículas pequeñas tienen una energía interfacial más grande por unidad de masa que las partículas más grandes y pueden llegar a ser más estables, es decir, de menor energía, y al agregarse con otras partículas reducir el área de contacto con el agua. Como se dirá en la sección 2.4, los coloides hidrofóbicos pueden mantener un estado dispersado en rozos más pequeños por períodos más largos debido a su estabilidad cinética. Pues las partículas contactadas han sido entorpecidas o trabadas por fuerzas repulsivas.

⁴El ángulo de contacto es el ángulo en donde la interfaz líquido/vapor se encuentra con la superficie. Esta medida indica qué tanto se puede mojar un sólido [5]

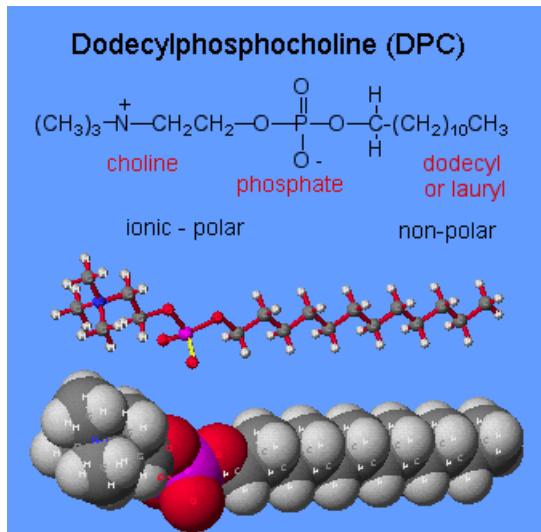


Figura 2.3: Estructura y fórmula química del **DPC**[3].

2.3. Molécula de DPC

En este trabajo se estudia el comportamiento de moléculas *Dodecylphosphocholine (DPC)* en el agua. Debido a que el tamaño de esta molécula es del orden de los nanómetros, al disolverla en agua estamos tratando con lo que se conoce como un coloide.

La estructura y fórmula química puede observarse en la figura 2.3. Como se señala en la figura 2.3, el DPC tiene tres partes bien distinguidas, el grupo *dodecyl*, el grupo *phosphate* y el grupo *choline*. En donde el primero es de naturaleza no polar y por lo tanto se comportará como una molécula hidrofóbica. El segundo y el tercero son sustancias iónicas-polares y por lo tanto tendrán un comportamiento hidrofílico. Es por ello que se dice que el DPC es una molécula anfipática. Pues la cabeza de *phosphate* y *choline* se siente atraída por el agua, mientras la cola de *dodecyl* la repele.

En el presente trabajo se hará uso de esta cualidad anfipática del DPC para ensamblar estructuras esféricas conocidas como Micelas y se agrupará como se dirá en la sección 4.1 por grupos CG para estudiar su autoensamblaje empleando el Campo de Fuerza Biomolecular Coarse Grained MARTINI.

2.4. Surfactantes y Micelas

Una solución surfactante tiene tres componentes: monómeros de surfactante en una solución acuosa, agregados micelares, y monómeros absorbidos como una película en la interface. El surfactante es el equilibrio dinámico entre estos tres componentes. De varias consideraciones teóricas se puede decir que las micelas son estructuras dinámicas cuya estabilidad está en el rango de milisegundos a los segundos. Entonces, en una solución surfactante acuosa las micelas se romperán y se reformarán en una razón de cambio muy rápida, del rango de los milisegundos.

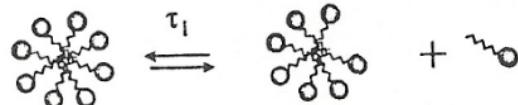
La figura 2.4 muestra los dos tiempos de relajación característicos τ_1 y τ_2 relacionados con las soluciones micelares. El tiempo de relajación más corto τ_1 generalmente es del orden de los microsegundos, y relaciona el intercambio de monómeros de surfactante de los monómeros del surfactante entre la solución y las micelas; mientras el tiempo de relajación más largo τ_2 , generalmente del orden de los milisegundos, relaciona la disolución de una micela después de muchos intercambios moleculares.

Ha sido propuesto que el tiempo de vida de una micela puede estar dado por $n\tau_2$, donde n es el número de agregación de la micela. Por lo tanto, el tiempo de relajación τ_2 es proporcional a el tiempo de vida de la micela. Un valor más grande de τ_2 representa una alta estabilidad de la estructura micelar.

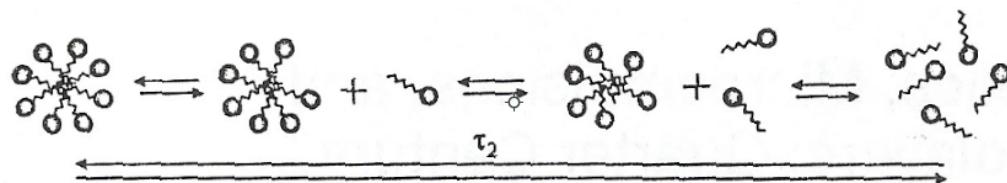
Así mismo se da el proceso inverso, que corresponde al autoensamblaje de las micelas cuando se sumergen surfactantes en una solución acuosa.

2.5. Estudios sobre micelas

Las moléculas anfipáticas como los surfactantes tienen la habilidad admirable para autoensamblarse en soluciones acuosas para formar una variedad de microestructuras incluyendo cristales líquidos, vesículas, pequeñas micelas, micelas de tipo gusano o "gigantes". La historia de la físico química de las soluciones micelares nos lleva aatrás en el tiempo al artículo de J. W. McBain en 1913 [13] en el que propuso la idea, en ese entonces controversial, de que los agregados que se autensamblan podrían formarse en soluciones acuosas. Cuando en una reunión de la Royal Society of Chemistry, McBain sugirió que las cargas en las propiedades coligativas de las soluciones surfactantes alrededor de la concentración micelar crítica podrían ser explicadas por la formación de micelas, la distinguida audiencia respondió "No tiene sentido,



Tiempo de Relajación rápido, del orden de los microsegundos



Tiempo de Relajación lento, del orden de los milisegundos a minutos

Figura 2.4: Muestra los procesos que se dan en los tiempos de relajación τ_1 y τ_2 en una formación micelar [17].

McBain". Pero la comunidad científica perseveró, sin embargo, y la micelización es ahora un fenómeno muy estudiado.

Los estudios teóricos también nos llevan al artículo de P. Debye, quien sugirió que la termodinámica de las micelas se pueden reflejar en un balance de repulsiones entre los grupos de la cabeza de los surfactantes (iónicos) y las fuerzas atractivas de Van der Waals entre las colas de los hidrocarbonos [7]. Y aunque esto se expresó en términos de una geometría micelar laminar, este "Modelo de Fuerza Opuesta" dió la semilla para que se hayan realizado modelos termodinámicos más detallados durante los siguientes 50 años . De particular importancia es el trabajo de C. Tanford y colaboradores en los 70's [18], quienes introdujeron un marco termodinámico robusto y usado para hacer una fuerte conexión entre la formación micelar y el efecto hidrofóbico en general [10].

En la actualidad el estudio del autoensamblaje de micelas se presenta como una promesa para la medicina. En donde, empleando las propiedades anfipáticas de los surfactantes se busca empaquetar medicamentos en estos agregados micelares para que éstos sirvan de vehículo cuando se realizan terapias o tratamientos médicos [23][16], [19][21]. Los estudios primarios acerca del autoensamblaje de micelas **SDS** se han realizado como en el trabajo de

Pires et al en el 2011 [15], así como el estudio de micelas esféricas de O'Reilly en el 2007 [14], entre otros.

Capítulo 3

Herramientas para realizar la simulación

3.1. GROMACS: Groningen Machine for Chemical Simulations [20]

GROMACS es un software desarrollado en la Universidad de Groningen en Países Bajos para hacer simulaciones y minimización de energía en dinámica molecular y con el fin de predecir propiedades macroscópicas con base en modelos atómicos realistas. Éste simula las ecuaciones de Newton de movimiento para sistemas de cientos hasta millones de partículas[6] [9][11].

Las propiedades macroscópicas son siempre ensambladas sobre un ensamble estadístico representativo que puede estar en equilibrio o en no equilibrio con los sistemas moleculares. Para fines de modelamiento molecular esto lleva a dos importantes consecuencias:

1. El conocimiento de una estructura sencilla, incluso si ésta es la estructura de la energía mínima global no es suficiente. Es necesario generar un ensamble representativo a una temperatura dada, en orden de calcular las propiedades macroscópicas. Pero esto no es suficiente para calcular las propiedades termodinámicas que son basadas en energías libres, tales como el equilibrio de fase, las constantes de enlace, las solubilidades, la estabilidad relativa de conformaciones moleculares, etc. El cálculo de las energías libres y los potenciales termodinámicos requieren extensiones especiales de técnicas de simulación molecular.

2. Mientras las simulaciones moleculares en principio proveen detalles atómicos de las estructuras y movimientos, tales detalles frecuentemente no son relevantes para las propiedades macroscópicas de interés. Esto abre una manera para simplificar la descripción de las interacciones y el promedio sobre los detalles irrelevantes. La ciencia de la mecánica estadística provee la teoría para realizar tales simplificaciones. Existe una jerarquía de métodos que van desde considerar grupos de átomos como una unidad, describiendo el movimiento en un número reducido de coordenada colectivas, promediando sobre moléculas solvente con potenciales de un campo de fuerza combinado con la dinámica estocástica.

El programa tiene disponibles dos métodos para la generación de un equilibrio representativo:

1. Simulaciones Monte Carlo.
2. Simulaciones de Dinámica Molecular

El segundo método es apropiado cuando se quieren generar ensambles en no equilibrio y análisis de eventos dinámicos, como para el presente trabajo. El primero es más sencillo que el segundo debido a que no requiere del cálculo de fuerzas pero el segundo es más universal[20].

Es necesario realizar una correcta minimización de energía antes de realizar la simulación para que los algoritmos converjan. Para ello, GROMACS cuenta con las suficientes herramientas para realizar la minimización de energía, así como para simular la dinámica molecular, encontrar y analizar los modos normales y encontrar características macroscópicas globales del sistema a estudiar.

Cabe anotar que el programa hace uso del programa `fftw` y se puede instalar en precisión sencilla o doble, dependiendo de la tarea que se vaya a realizar. [11]

3.2. MARTINI: Un campo de fuerza Coarse Grained[12]

MARTINI es el apodo de Groningen, el lugar donde se desarrolló el campo de fuerza. Y significa que con pocos materiales, con unos simples ingredientes

se puede crear toda una paleta de sabores.

El campo de fuerza MARTINI, es un modelo de Coarse Grained para realizar simulaciones Biomoleculares. Éste modelo ha sido parametrizado en una manera sistemática, con base en la reproducción del particionamiento de energías libres entre las fases polares y apolares de un gran número de componentes químicos. Es un modelo basado en modelos atomísticos.

El modo en que opera Martini es que se enfoca en una reproducción precisa de los detalles estructurales a un estado particular puntual para un sistema específico. El objetivo es lograr un rango más amplio de aplicaciones sin la necesidad de reparametrizar el modelo en cada ocasión[12].

3.2.1. Tipos de partículas y mapeo 4 a 1

Los proceso como el autoensamblaje de lípidos, enlace de membranas peptídicas o proteínas(el reconocimiento depende críticamente del grado en que los constituyentes se partitionan entre ambientes polares y no polares.) Lo que difiere entre las simulaciones que tienen en cuenta todos los átomos (**AA**¹) de las de que toman un conjunto de átomos como uno sólo (**CG**²) son las entropías de las cadenas de hidrocarburos, debido que para las CG se desprecian grados de libertad atómicos haciendo que éste valor se altere. La falla en la entropía se compensa en el modelo CG al reducir el término de la entalpía.

Se emplea un modelo del agua, tal que tiene tendencia a congelarse muy fácilmente, especialmente en geometrías confinadas, como las ensanduchadas entre membranas.

El modelo se presenta basado en un mapeo 4 a 1, es decir, que en promedio 4 átomos pesados se representan como un sólo centro de interacción. Un ejemplo de cómo se aplica este mapeo a una molécula se muestra en la figura 3.1.

Hay 4 tipos principales de interacción:

- Polares: P
- No Polares; N
- Apolares: C

¹Estas siglas significan *All Atom Model*.

²Estas siglas significan *Coarse Grained*.

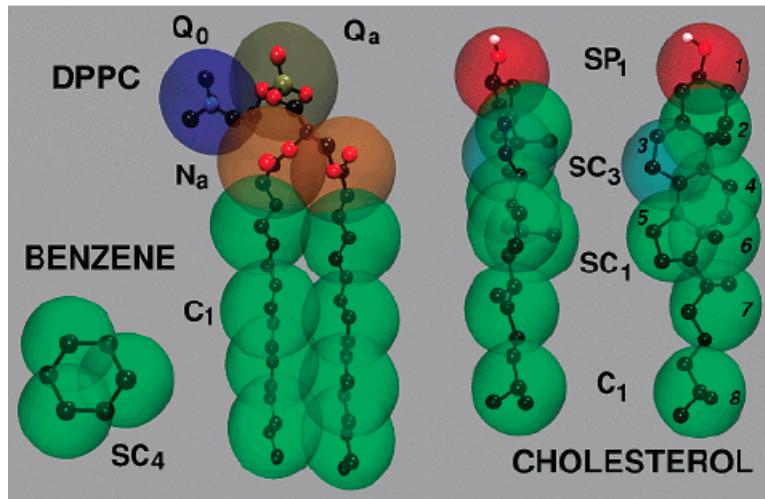


Figura 3.1: Muestra el mapeo que realiza el campo de fuerza Martini sobre algunas moléculas [12].

- Cargadas: Q

Cada partícula tiene un cierto número de subtipos, que permite una representación más precisa de su naturaleza química y estructura atómica. El numero de subtipos es 18. En un tipo principal, los subtipos se distinguen por una letra denotando las capacidades de enlace de hidrógeno:

- d: donador
- a: acceptor
- da: ambos
- 0: ninguno

O por un número indicando el grado de polaridad desde 1 hasta 5 donde 5 es el de más alta polaridad.

3.2.2. Interacciones

3.2.2.1. Interacciones no acotadas

Se usa un potencial de Lennard-Jones

$$U_{LJ} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right]$$

para describir las interacciones no acotadas y funciones de energía potencial coulombianas

$$U_{el}(r) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_I r}$$

con un alcance o cut-off de $\epsilon_I = 15$ para un apantallamiento explícito.

3.2.2.2. Interacciones acotadas

Las interacciones acotadas se describen por un potencial armónico:

$$V_{bond}(R) = \frac{1}{2} K_{bond} (R - R_{bond})^2$$

En donde la distancia de equilibrio es $R_{bond} = \sigma = 0,47nm$ y la constante de fuerza es $K_{bond} = 1250kJmol^{-1}nm^{-2}$. Para los interacciones angulares se emplea un potencial armónico débil:

$$V_{angle}(\theta) = \frac{1}{2} K_{angle} (\cos(\theta) - \cos(\theta_0))^2$$

3.2.3. Interpretación de la escala de tiempo

A pesar de que la interpretación de la escala de tiempo no es directa. Los desarrolladores sugieren usar una escala de conversión de $1/4$, debido a que las simulaciones hechas con MARTINI son en general 4 veces más rápidas que las atomísticas. Pero por ejemplo para los sistemas de colas de lípidos en una bicapa o hidrocarbonos líquidos éstas llegan a ser entre 5 y 10 veces más rápidas. Con fines de obtener una eficiencia mejor se toma la masa del agua CG como 72 u.m.a.

3.3. Limitaciones del Campo de Fuerza

Aunque las aplicaciones del campo de fuerza MARTINI son extensas, existen ciertas limitaciones al usarlo.

- El primer lugar, el modelo ha sido parametrizado en una fase de fluido. Por lo tanto el comportamiento termodinámico sólido/fluido o gas/fluido son problemáticas al menos al nivel de los cálculos.
- Hay que recordar que el error en la entropía inherente se compensa con la reducción en el término de la entalpía. Y los cálculos de energía libre se pueden ver afectados.
- Las sustancias poco polares se interpretan como no polares debido a la poca interacción.
- Las aplicaciones fuera del rango de 270K y 330 K de temperatura deben ser manejadas con cautela.

Capítulo 4

Simulación

Se realizaron simulaciones de dinámica molecular empleando el programa GROMACS¹ y el campo de fuerza biomolecular tipo Coarse Grained² MARTINI³.

El sistema de estudio consiste en n monómeros de *dodecylphosphocholine* (**DPC**) distribuídos aleatoriamente en una caja de un volúmen determinado V , la cual es llenada con W moléculas de agua CG. Estas moléculas se modelan en el programa como se indicó en las secciones 4.1 y 2 del presente trabajo, es decir bajo el modelo CG. La caja tiene condiciones periódicas de frontera tipo *xyz*.

Los el número de moléculas estudiado en cada sistema se muestra en la siguiente tabla:

Sistema	n	W	$V[nm^3]$
1	54	5140	$8,87297^3$
2	180	43860	$17,74594^3$
3	360	3372	$8,87297^3$

Cuadro 4.1: Tabla que muestra los sistemas estudiados en donde n corresponde al número de moléculas de DPC, W es el número de moléculas de agua CG añadidas y V el volúmen de la caja.

¹Groningen Machine for Chemical Simulations [20]

²De aquí en adelante se denotará Coarse Grained como CG.

³El nombre MARTINI viene del sobrenombre de la ciudad Groningen, en donde fue desarrollado el campo de fuerza.

El objetivo de la simulación es encontrar la trayectoria de las moléculas de **DPC** cuando se sumergen en agua. Para comprobar que efectivamente éstas se reorganizan con el paso del tiempo debido a que existe un autoensamblaje debido a las fuerzas de repulsión hacia el agua, que es una molécula polar, por parte de la cola hidrofóbica del DPC, que es no polar, y las fuerzas de atracción por parte de la cabeza de ésta molécula al ser hidrofóbicas, pues son polares. Lo que se espera es que éstas se agrupen durante el paso del tiempo, armando conglomerados de éstas partículas formando lo que se conoce como micelas.

4.1. Condiciones iniciales

Se parte de la estructura y la topología de un monómero de DPC (ver figura 4.1) además de las bibliotecas de los parámetros del campo de fuerza `martini_v2.1.itp` y `martini_v2.0_surfactants.itp` proporcionadas por el grupo de Dinámica Molecular de la Universidad de Groningen[2], en donde se especifican los parámetros para las interacciones que van a tener las moléculas de DPC.

Se crea una caja cúbica con volumen V y se introducen n monómeros de DPC en reposo en posiciones determinadas aleatoriamente. El sistema encontrado para $n = 54$ se puede ver en la figura 4.2⁴

Se realiza un proceso de minimización de la energía para el sistema empleando el algoritmo *steepest descent*, que emplea las fuerzas y las energías potenciales para calcular las nuevas posiciones de los monómeros. Cabe anotar, que se debe tener en cuenta la topología de la molécula de DPC, de tal modo que al realizar la minimización de energía la molécula no se vaya a disociar, es decir, que los constituyentes de cada una de las moléculas permanezcan ligados.

El algoritmo *steepest descent* realiza el siguiente procedimiento hasta que la magnitud de la fuerza n -ésima máxima $|\vec{F}_n|$ sea menor o igual a el parámetro `emtol`, que para el presente caso es $10 \text{ } kJmol^{-1}nm^{-1}$ o hasta el número de

⁴De aquí en adelante se tomará la siguiente convención para los ejes:

- Rojo \Rightarrow Eje x
- Verde \Rightarrow Eje y
- Azul \Rightarrow Eje z

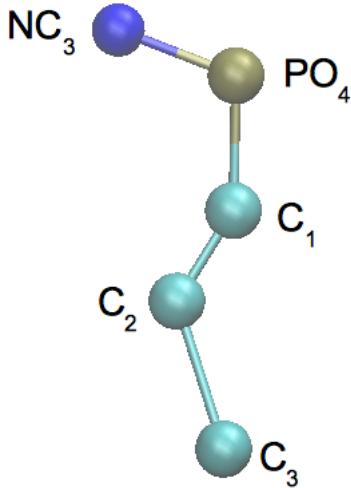


Figura 4.1: Estructura y topología del DPC bajo el modelo CG. El NC_3 y el PO_4 componen la cabeza de la molécula y corresponden a la zona hidrofílica. Los C_1 , C_2 y C_3 componen lo que llamamos la cola de la molécula y corresponden a la zona hidrofóbica.

pasos `nsteps` indique:

$$r_{n+1} = r_n + \frac{\vec{F}_n}{\max|\vec{F}_n|} \quad (4.1)$$

Luego de minimizar la energía para este sistema de n monómeros de DPC, se llena la caja con agua tipo CG y se vuelve a realizar la minimización de la energía para todo el sistema. El resultado de esta segunda minimización de la energía se considera el estado inicial del sistema.

4.2. Ecuaciones de movimiento

La dinámica molecular del sistema se estudia mediante mecánica clásica. Teniendo en cuenta que el sistema corresponde a un coloide pues las dimensiones son del orden de los nanómetros. Los procesos de difusión serán entonces muy importantes y por lo tanto deben tenerse en cuenta.

Ésta difusión tiene un origen meramente estadístico, pues no existe ninguna

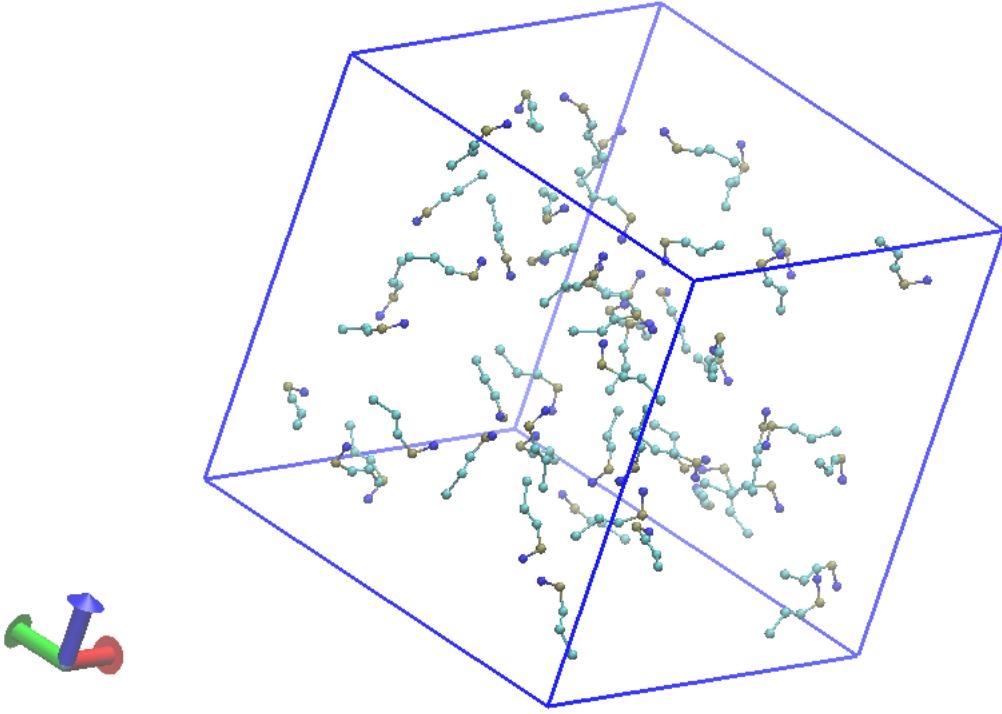


Figura 4.2: 54 monómeros de DPC distribuídos aleatoriamente en una caja de lado $L = 8,87297\text{nm}$ y volumen $V = 8,87297^3\text{nm}^3$.

fuerza externa, ni nada por el estilo que afecte al sistema. Ésto más bien se debe a que todas las partículas tienen la misma probabilidad para moverse en alguna dirección dada, y por lo tanto, habrá más partículas en la zona donde haya mayor concentración.

El sistema por lo tanto se estudiará empleando dinámica estocástica. Entonces se emplearán las ecuaciones de Newton asociadas a cada gránulo más términos de fricción y ruido, es decir, por una ecuación de Langevin como se muestra a continuación:

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = -m_i \psi_i \frac{dr_i}{dt} + F_i(t) + R_i(t) \quad (4.2)$$

$R_i(t)$ es un proceso de ruido aleatorio y:

$$\langle R_i(t) R_j(t+s) \rangle = 2m_i \xi_i k_B T \delta(s)_{ij}$$

El límite de la dinámica de alta fricción estocástica se reduce al Movimiento Browniano, tambien llamado Dinámica de posición de Langevin. Pero esto aplica cuando los efectos incerciales son despreciables debido a que el sistema se encuentra sobreamortiguado. En este caso, esto no aplica y se debe estudiar el sistema con la ecuación 4.2 y se hará el coeficiente de fricción dinámico Browniano especificado en el programa como `bd-fric` igual a cero y el generador aleatorio para generar ruido térmico `1d-seed` será igual a 1993.

4.3. Integración de las Ecuaciones de Movimiento

Las ecuaciones de movimiento se integran empleando el algoritmo *Leap Frog*. El algoritmo utiliza las posiciones r a un tiempo t y las velocidades v a un tiempo $t - \frac{\Delta t}{2}$. Éste actualiza las posiciones y velocidades haciendo uso de las fuerzas $\vec{F}(t)$ determinadas por las posiciones en el tiempo t como se indice en las ecuaciones 4.3 y 4.4 que se pueden entender de una mejor manera observando la figura 4.3 en donde se comprende la proveniencia del nombre, pues r y v hacen saltos en el algoritmo como si fuesen ranas .

$$v(t + \frac{\Delta t}{2}) = v(t - \frac{\Delta t}{2}) + \frac{\vec{F}(t)}{m} \Delta t \quad (4.3)$$

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v(t + \frac{\Delta t}{2}) \Delta t \quad (4.4)$$

En la presente simulación se ajustó el parámetro `nsteps=12000000` que determina el número de integraciones del algoritmo *Leap-Frog* con pasos dados por $\Delta t = dt = 0,040ps$ (Véase el apéndice D). Por lo tanto, se puede decir que es una simulación que dura $480ns$. Pero como se dijo anteriormente en la sección 3.2.3, las simulaciones llevadas a cabo bajo el campo de fuerza CG MARTINI son entre 4 y 10 veces más rápidas que las simulaciones de tipo atomístico[12]. Por lo tanto, el tiempo real en que se llevarían a cabo los procesos simulados se encuentran entre $48ns$ y $120ns$.

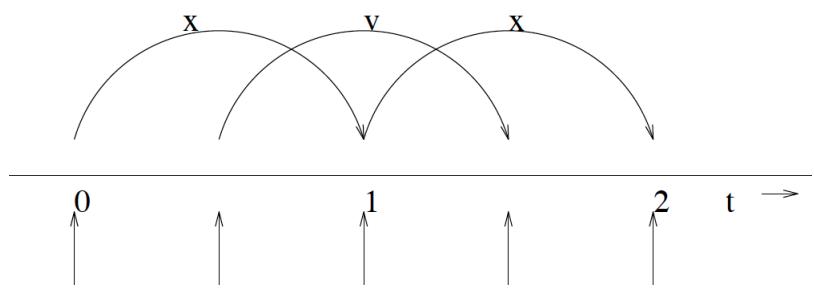


Figura 4.3: Muestra el modo de operación del algoritmo Leap Frog [20].

Capítulo 5

Resultados

5.1. Trayectorias de los surfactantes DPC en agua

Empleando los comandos que se muestran en el apéndice E y teniendo en cuenta los archivos estructurales y topológicos para cada sistema con base en los archivos exhibidos en los apéndices A, B y C se obtuvieron las trayectorias mostradas en las imágenes 5.7 5.8 y 5.9 que corresponden a un tiempo real de aproximadamente 480ns .

En general se puede observar que efectivamente existe una formación de agregados micelares desde tiempos muy tempranos. Aproximadamente a los 9.6 ns se comienzan a ver agrupaciones de moléculas de DPC para todos los sistemas estudiados.

5.2. Simulación de 54 monómeros de DPC en agua

La trayectoria de 54 monómeros de DPC distribuidos aleatoriamente y diluidos en una solución acuosa de 5140 partículas CG de agua se muestra en la figura 5.7. Se puede observar en la trayectoria que se empiezan a formar dos agregados micelares esféricos a partir de los 9.6 ns. Se observa que con el paso del tiempo, cuando estos dos agregados comienzan a interactuar se fusionan creando una sola micela esférica alrededor de los 48 ns, que se mueve dentro de la caja, pero que es bastante estable, al menos hasta los 120 ns. Se puede observar en la figura 5.1 que el radio de giro varía entre 2.5nm y 5nm cuando se tienen las dos micelas, pero cuando se fusionan a los 48 ns, la

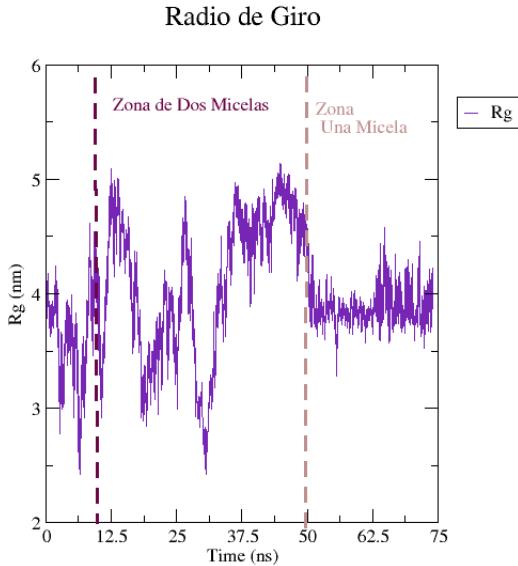


Figura 5.1: Se muestra el radio de giro de la micela en función del tiempo.

variación es mucho menor, oscilando alrededor de los $(3.9 \pm 0.5) nm$ en donde se ha formado una única micela. Para visualizar mejor que todos los átomos de la caja se encuentran asociados en una sola micela esférica, se corren los átomos dentro de la caja un vector $(2.158345, 0, 4.31669)$ teniendo en cuenta las condiciones periódicas de frontera de la caja mediante el siguiente comando:

```
trjconv -f traj.xtc -trans 2.158345 0 4.31669 -pbc mol -ur compact -o traj_sin_saltos.xtc
```

En donde `traj.xtc` corresponde al archivo comprimido de la trayectoria y `traj_sin_saltos.xtc` es la nueva trayectoria generada.

El último *frame* de la trayectoria, es decir, el resultado de la simulación puede observarse en la figura 5.2a al igual que el movimiento del centro de masa de la micela dentro la caja en color rojo desde que fue formada. Se observa que el movimiento del centro de masa es significativo con respecto al tamaño de la micela, lo cual se debe a la interacción entre el agua y la micela.

Se separa la micela del agua y además de ello se emplea el siguiente comando para centrarla en la caja, con el fin de poderla caracterizar con una mayor precisión:

```
trjconv -f traj_micela_formada_sin_saltos_sin_agua.pdb -center -o centro.pdb
```

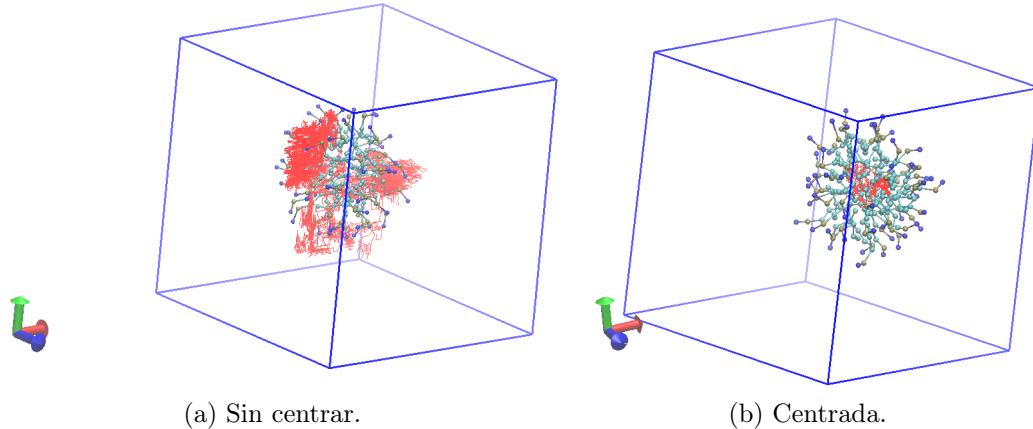


Figura 5.2: Se muestra la micela encontrada durante la simulación con la respectiva trayectoria del centro de masa en rojo.

La imagen obtenida se observa en la figura 5.2b, en donde se puede observar que el centro de masa ahora tiene un movimiento despreciable con respecto al tamaño de la micela.

5.2.1. Caracterización de la micela

Se realiza un corte transversal a la micela, para el último tiempo simulado, para observar si hay agua dentro de ella. O si efectivamente los monómeros de DPC se agruparon para no ser permeados por el agua. En la figura 5.7 y 5.3 se observa que los monómeros de DPC se ordenan desde el centro de la micela hacia su superficie en forma radial como sigue:

1. C₃
 2. C₂
 3. C₁
 4. PO₄
 5. NC₃

En donde C_3 , C_2 y C_1 forman un núcleo hidrófobo, NC_3 es la superficie hidrofílica y PO_4 es una molécula hidrofílica en la interfaz entre la superficie

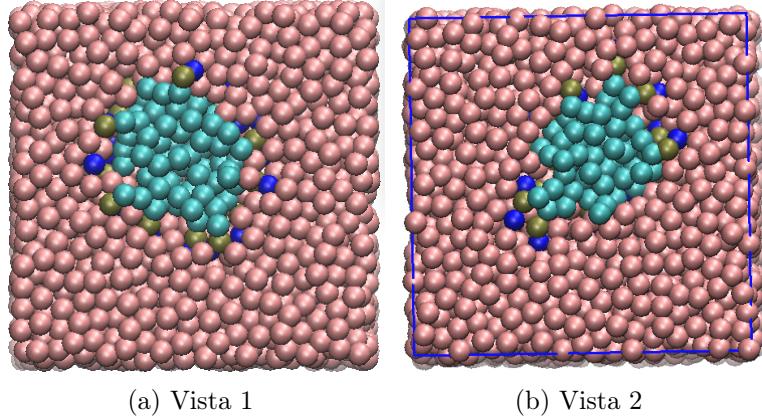


Figura 5.3: Corte transversal de la micela en el medio acuoso.

hidrofílica y el núcleo hidrófobo .

Se observa que, en efecto, no hay presencia de agua en el centro de la micela, más si en la interfaz entre la cola y la cabeza de cada uno de los monómeros, es decir, entre las moléculas C_1 , PO_4 y NC_3 . Lo cual es coherente, pues tienen suficiente espacio para acomodarse, debido a que el DPC se alinea casi que radialmente, aumentando la distancia entre los átomos que se encuentran más lejos del centro. Además que el PO_4 es una molécula iónica y el NC_3 es una molécula polar[3], lo que las hace hidrofílicas debido a la alta polaridad del agua permitiendo permeación a pesar de las fuerzas repulsivas por parte del núcleo hidrófobo.

5.2.1.1. Diámetro de la micela

Con el fin de Caracterizar la micela en cuanto a tamaño y separación de cada tipo de partículas en ella se realizan gráficos que den información de la distribución radial entre un par de partículas constituyentes del agregado.

La función de distribución radial para las diferentes relaciones entre partículas del DPC se muestra en las gráficas 5.5 y 5.6. En la figura 5.5 se observa que, en promedio, las moléculas de NC_3 se encuentran a una distancia de 1.45 nm con respecto a el C_3 . Además de ello se observa que la distancia máxima entre dos partículas en la micela es 4.26 nm que es del mismo orden de las distancias observadas en la simulación y se pueden ver la figura 5.4a.

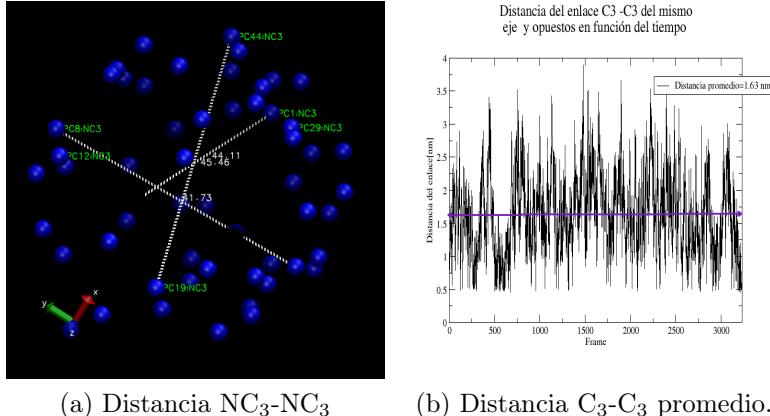


Figura 5.4: Figuras anexas para calcular el tamaño de la micela.

Lo que nos indicaría que el diámetro de la misma es de ese valor.

Otra forma de saber cual es el diámetro, es conociendo la distribución radial del NC_3 con respecto al C_3 y de la distancia entre dos C_3 que se encuentren en el mismo eje. De este modo, la distribución radial daría información de la longitud de un monómero de DPC cuando se encuentra alineado radialmente en la micela. Y la segunda magnitud nos daría información de la separación entre dos moléculas de C_3 ubicadas en el núcleo hidrofóbico. Por lo tanto el diámetro promedio d_{micela} de la micela se podría calcular por medio de la siguiente fórmula:

$$d_{micela} = 2d_{C_3-NC_3} + d_{C_3-C_3} \quad (5.1)$$

En donde $d_{C_3-NC_3}$ indica la distancia entre una molécula de C_3 y otra de NC_3 y $d_{C_3-C_3}$ es la distancia entre dos moléculas opuestas espacialmente sobre el mismo eje de C_3 .

La función distribución radial $C_3 - NC_3$ mostrada en la figura 5.5, está centrada en 1.44 nm y en la figura 5.4b se observa que la distancia promedio de dos C_3 opuestos es del orden de 1,63 nm. Por lo tanto, el diámetro aproximado de la micela es del orden de 4,51 nm, que coincide con lo que se observa en la figura 5.4a y su radio promedio del orden de 2,25 nm.

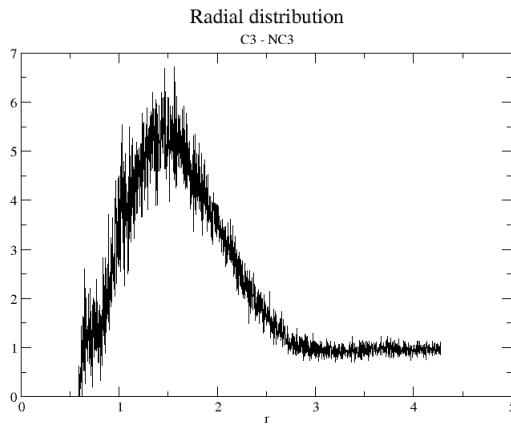


Figura 5.5: Función de Distribución Radial para C_3 y NC_3 .

5.2.1.2. Diámetro núcleo hidrófobo

Para determinar el diámetro del núcleo hidrófobo de la micela compuesto por las partículas CG: C_1 , C_2 y C_3 se emplea el resultado de la figura 5.4b y la función de distribución radial de C_3 con respecto a C_1 mostrado en la figura 5.6. En la sección anterior encontramos que la distancia $C_3 - C_3$ es del orden de 1.63 nm. En la figura 5.6 vemos que $d_{C_1 - C_3}$ es aproximadamente 0,6nm. Por lo tanto el radio de el núcleo hidrófobo es de 2,23nm.

5.2.1.3. Ancho de la interfaz.

La interfaz entre el núcleo hidrófobo y la superficie hidrofílica es del orden de 0,04nm si se resta el radio de la micela y el del núcleo hidrofóbico.

5.2.1.4. Densidad del sistema

La densidad promedio obtenida del sistema agua y DPC determinada por el programa `g_energy` perteneciente a GROMACS 4.5.6 fue de $1004,83 \pm 1,6$ kg/m^3 .

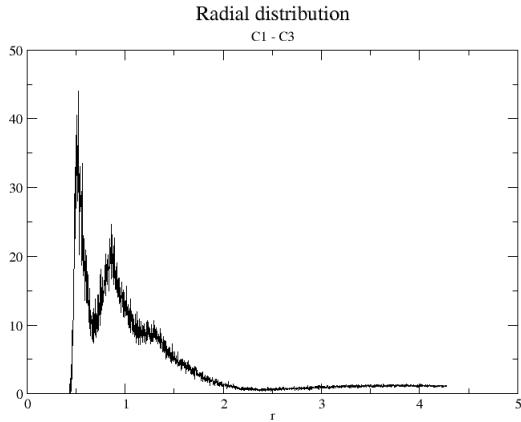


Figura 5.6: Función de Distribución Radial para C_1 y C_3 .

5.3. Simulación de 180 monómeros de DPC en agua

Para el presente caso, se realizó la simulación colocando 180 monómeros de DPC y 43860 aguas CG en una caja de volúmen $17,74594^3 nm^3$. La densidad del sistema fue de $1003,91 \pm 0,053 kg/m^3$.

La trayectoria obtenida se observa en la figura 5.8. Y se observa que se formaron varios agregados micelares esféricos durante el proceso hasta que se fusionaron algunos para formar 4 micelas de diferente tamaño. En esta simulación se puede ver que al mantener las proporciones del número de micelas, de aguas y volúmen de la caja las micelas formadas siguen siendo esféricas y de un tamaño similar al que se obtuvo en la simulación anterior.

5.4. Simulación de 360 monómeros de DPC en agua

Por último se realizó la simulación colocando 360 monómeros de DPC y 3372 aguas CG en una caja de volúmen $8,87297^3 nm^3$. La densidad del sistema fue de $1014,56 \pm 0,028 kg/m^3$.

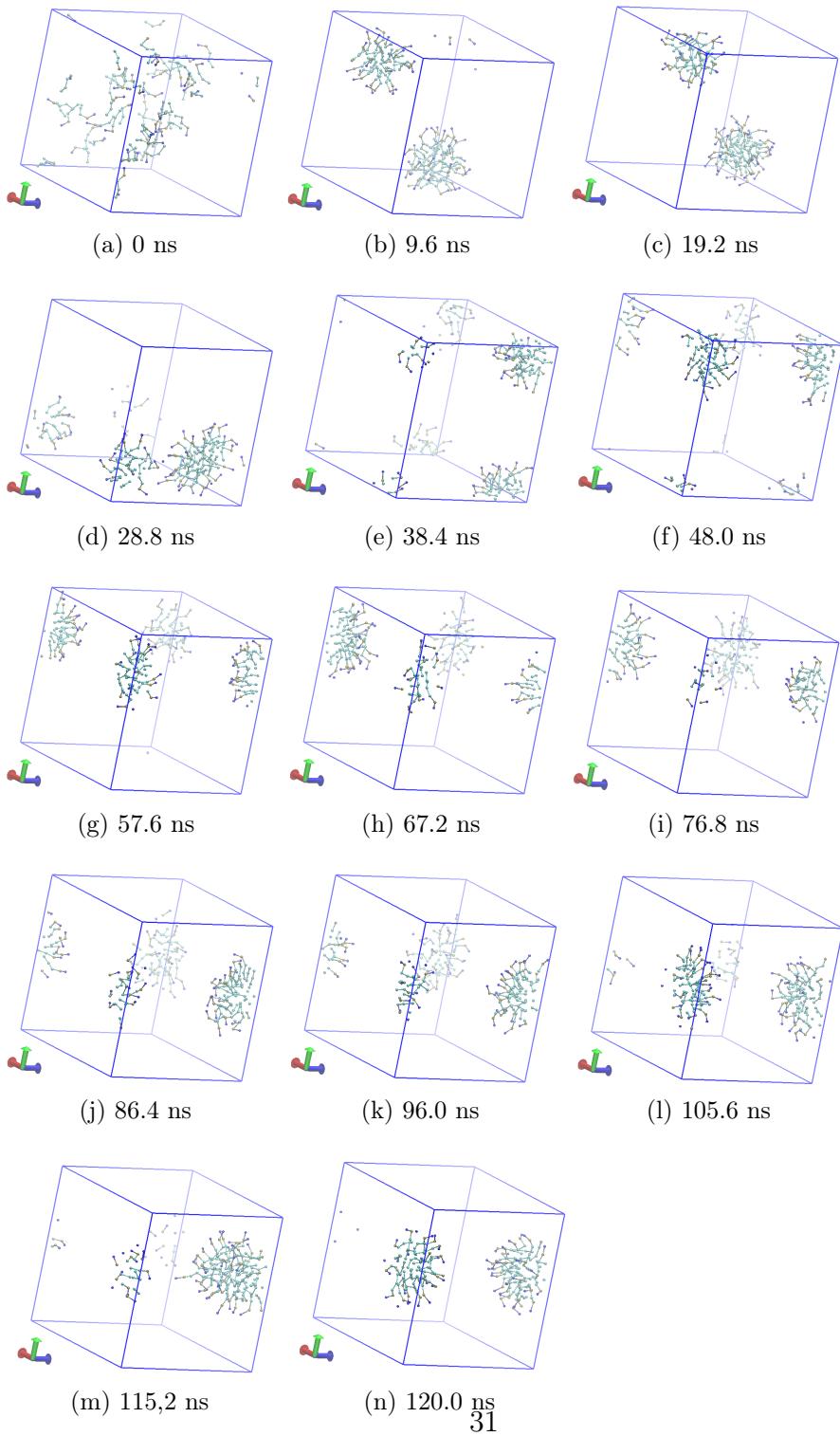


Figura 5.7: Trayectoria de 54 DPC en agua en una caja de volumen $8,87297^3 nm^3$. En estas imágenes se le ha quitado el agua para ayudar a la visualización.

La trayectoria obtenida se observa en la figura 5.9. Y se observa que se formaron varios agregados micelares esféricos, cilíndricos y tipo gusano durante el proceso. Lo que demuestra que la geometría de las micelas resultantes está determinada por la concentración de micelas en el agua y el tamaño de la caja, pues al no haber suficiente espacio los monómeros del DPC tienden a organizarse de un modo en que formen agregados más largos y compactos para evadir al agua.

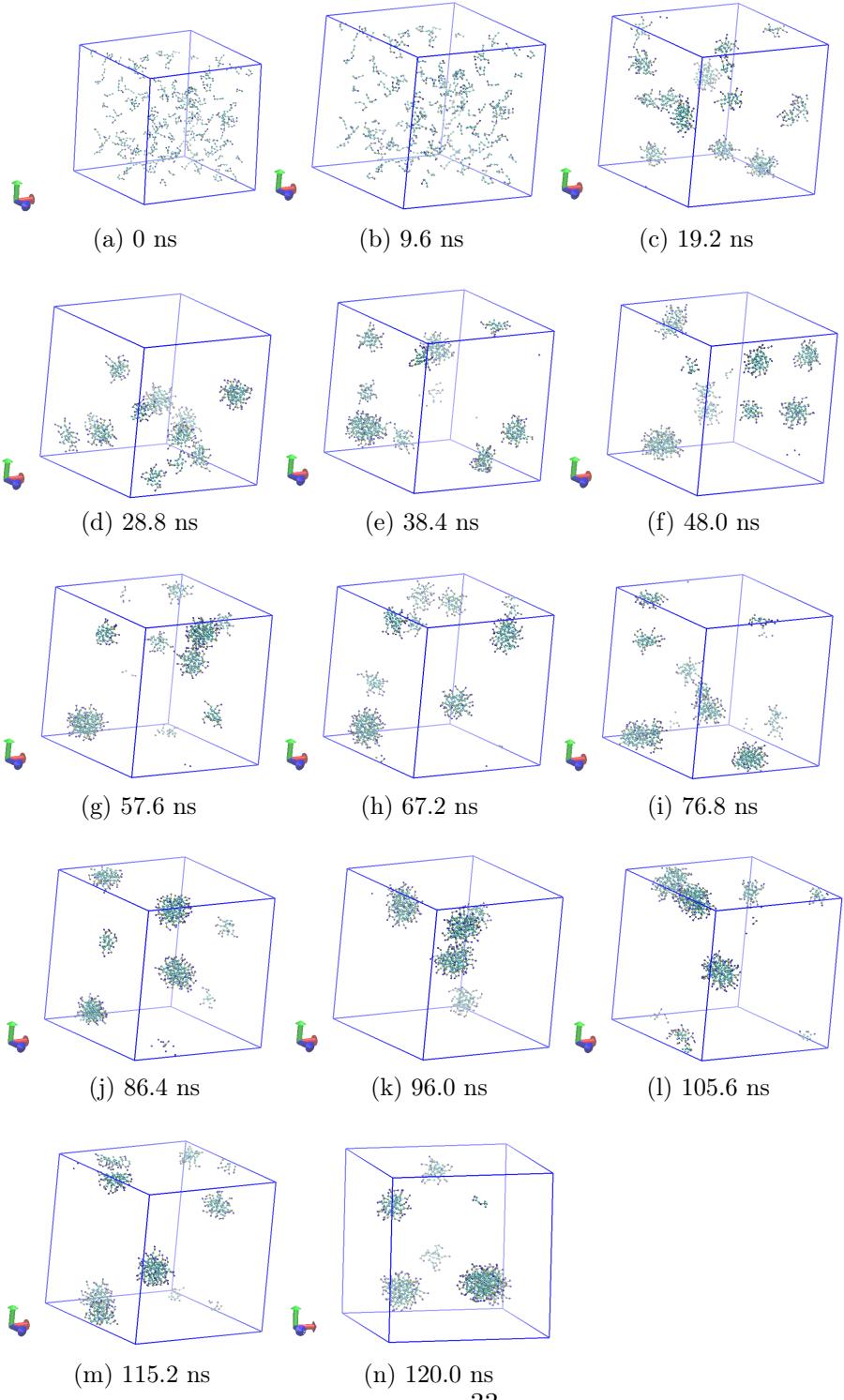


Figura 5.8: Trayectoria de 180 DPC en agua en una caja de volúmen $17,74594^3 nm^3$. En estas imágenes se le ha quitado el agua para ayudar a la visualización.

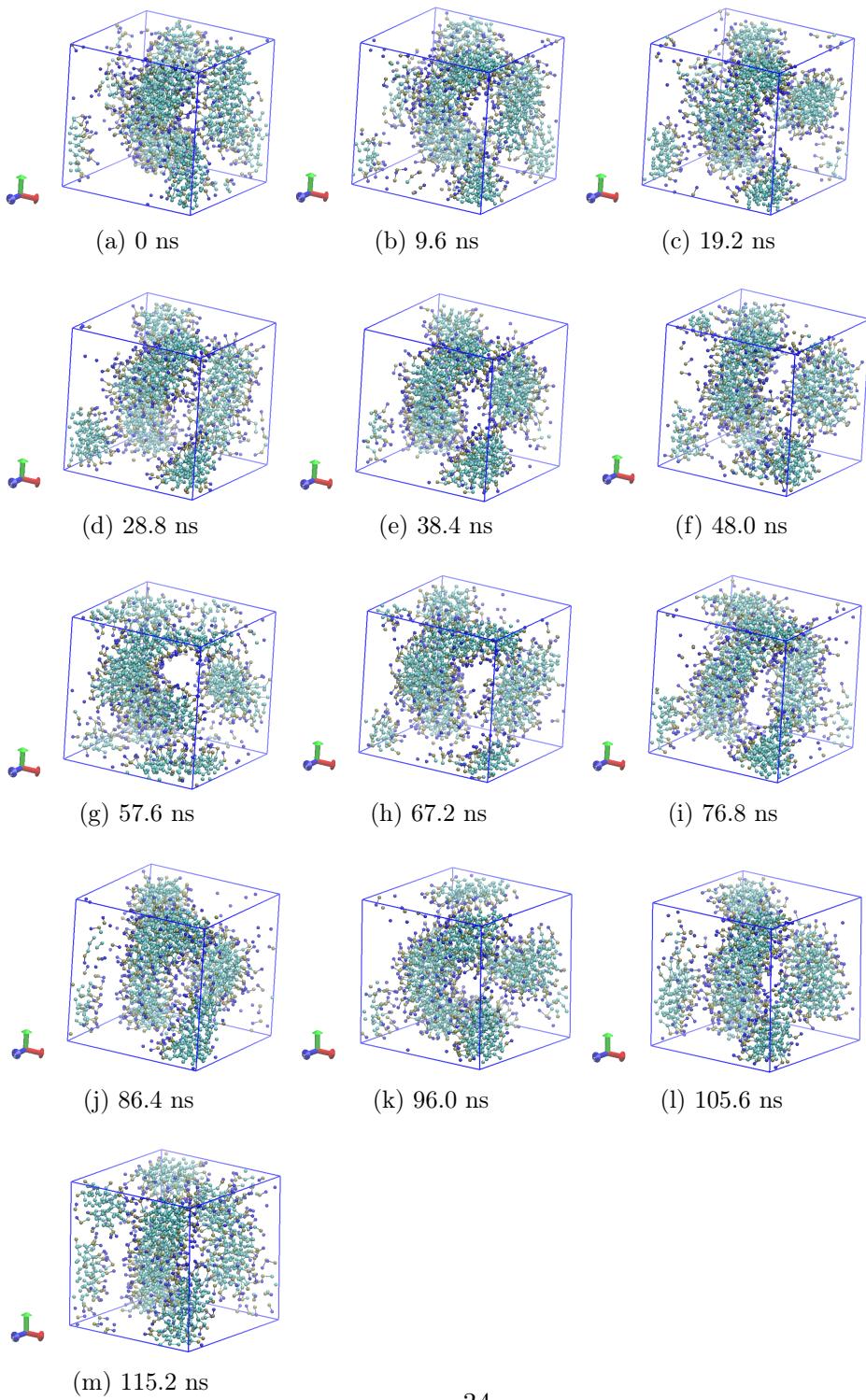


Figura 5.9: Trayectoria de 360 DPC en agua en una caja de volumen $8,87297^3 nm^3$. En estas imágenes se le ha quitado el agua para ayudar a la visualización.

Capítulo 6

Modos normales de oscilación

En este capítulo se quieren encontrar movimientos colectivos de los constituyentes de la micela estudiada en el capítulo 5.2. Para realizar el análisis se extrae el agua de la caja dejando únicamente la micela en la caja y se emplean los comandos mostrados en el apéndice F para así obtener el movimiento colectivo exhibido en la figura 6.3. Es importante quitar el agua de la caja debido a que ésta puede alterar los modos normales de oscilación propios del agregado micelar.

Para el presente estudio se emplean los programas GROMACS 5.4.6 y `fftw3.3` en doble precisión pues la herramienta para estudiar estos modos normales a partir de un archivo estructural es el subprograma `mdrun_d` que emplea doble precisión en sus análisis requiriendo de la trayectoria con precisión completa para poderlo llevar a cabo.

6.1. Minimización de la Energía

Para poder realizar el análisis de los modos normales se debe minimizar la energía lo que más se pueda. Debemos hacer que la norma de la fuerza máxima sea aproximadamente cero.

El proceso de minimización de energía debe realizarse en tres pasos para poder obtener una muy buena aproximación. Para todos los casos se ajusta el parámetro `emtol=0.000000001` y un número significativo de pasos `nsteps` en el archivo `em.mdp`.

1. Se minimiza la energía con el integrador `Steepest Descent` que baja la energía del sistema de tal modo que la fuerza máxima medida

es del orden de $10 \text{ } kJmol^{-1}nm^{-1}$, para ello se ajusta el parámetro `integrator=steep`. En este paso muy probablemente el número de pasos se alcance antes que el parámetro `emtol` se cumpla, debido a que el integrador es muy bueno para bajar la energía cuando está muy lejos de un mínimo, pero no muy eficiente cuando se acerca a éste.

2. El segundo paso es emplear el resultado anterior, y con ello, minimizar otra vez el sistema, pero esta vez empleando el integrador `cg` o Gradiente Conjugado que es más lento cuando se realiza minimización en estados tempranos del proceso, pero es mucho más eficiente cuando se está cerca al mínimo de energía. Con este paso se encuentra una fuerza máxima del orden de $9.692\text{e-}05 \text{ } kJmol^{-1}nm^{-1}$.
3. Por último se emplea el resultado del paso anterior y se usa el integrador `l-bfgs` o *low-memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno*, que es un algoritmo casi newtoniano para minimización de energía que converge mucho más rápido que el `cg` cuando se está cerca al mínimo de energía[20].

6.2. Matriz Hessiana

Luego de minimizar muy bien la energía como se nombró en la sección anterior se debe encontrar la matriz hessiana del sistema. Para ello, se emplea el comando `mdrun_d` con la opción `-mtx nm mtx` para que genere la matriz Hessiana en el archivo `nm mtx`, además del integrador `nm`.

La matriz generada es una matriz de $3n \times 3n$ en donde n es el número de átomos. Por lo tanto, en este caso la matriz es de 810×810 debido a que tenemos 54 moléculas de DPC con 5 átomos o partículas CG en cada una. Ésta matriz da información de la segunda derivada con respecto a las posiciones del potencial. Es decir, la concavidad:

$$H_{ij} = \frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j} \quad (6.1)$$

Donde x_i y x_j denotan las coordenadas atómicas x, y y z . El integrador realmente emplea la siguiente fórmula para calcular los elementos de matriz:

$$H_{ij} = -\frac{f_i(x + h\epsilon_j) - (f_i x - h\epsilon_j)}{2h} \quad (6.2)$$

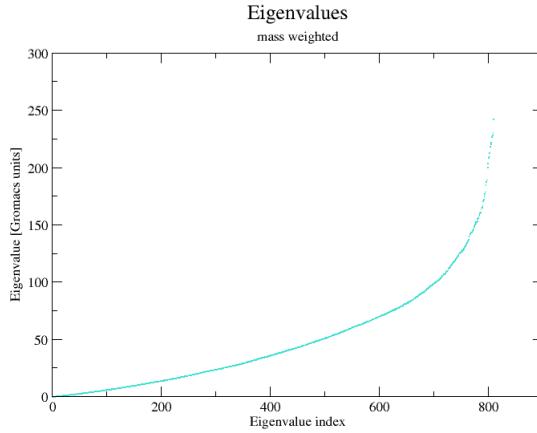


Figura 6.1: Muestra los valores propios asociados y ordenados de los 810 grados de libertad de la micela estudiada.

En donde $f_i = -\frac{\partial V}{\partial x_i}$, ϵ_j es el vector unitario en la dirección j .

6.3. Diagonalización de la matriz Hessiana

Una vez encontrada la matriz, se diagonaliza empleando el subprograma `g_nmeig_d`. El cual también hace un ordenamiento de los modos normales de acuerdo a sus frecuencias[20]. Se hallan los valores y vectores propios de la matriz Hessiana diagonalizada mediante el subprograma `g_anaeig`.

6.3.1. Valores propios y Frecuencias propias asociadas a la matriz Hessiana

Los valores para las frecuencias de los 810 grados de libertad del sistema se encuentran en la figura 6.1 y 6.2.

Los valores propios de los 810 átomos CG son positivos. Lo que significa que son puntos estacionarios de en un mínimo local relativo. Lo que hace que las partículas en ese estado realicen un movimiento colectivo donde a cada grado de libertad le corresponden las frecuencias dadas por la figura ???. De donde se puede deducir que algunos átomos tendrán movimientos más rápi-

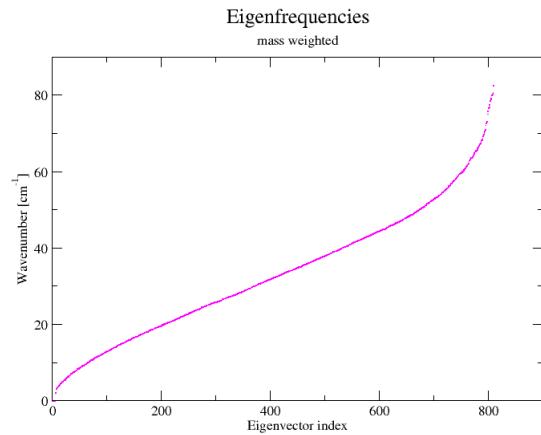


Figura 6.2: Muestra las frecuencias asociados y ordenados de los 810 grados de libertad de la micela estudiada.

dos que otros, pero con frecuencias del mismo orden de magnitud.

Para poder visualizar el movimiento colectivo derivado del movimiento de cada átomo CG con las frecuencias dadas por la figura ?? se genera un ensamble estructural que represente el movimiento colectivo o modo normal de oscilación a una temperatura de 300 K empleando el subprograma `g_nmens_d`. El modo normal encontrado se puede visualizar en la secuencia de imágenes de la figura 6.3. En donde se observa que la parte superior de la micela se mueve con mayor frecuencia que la parte inferior.

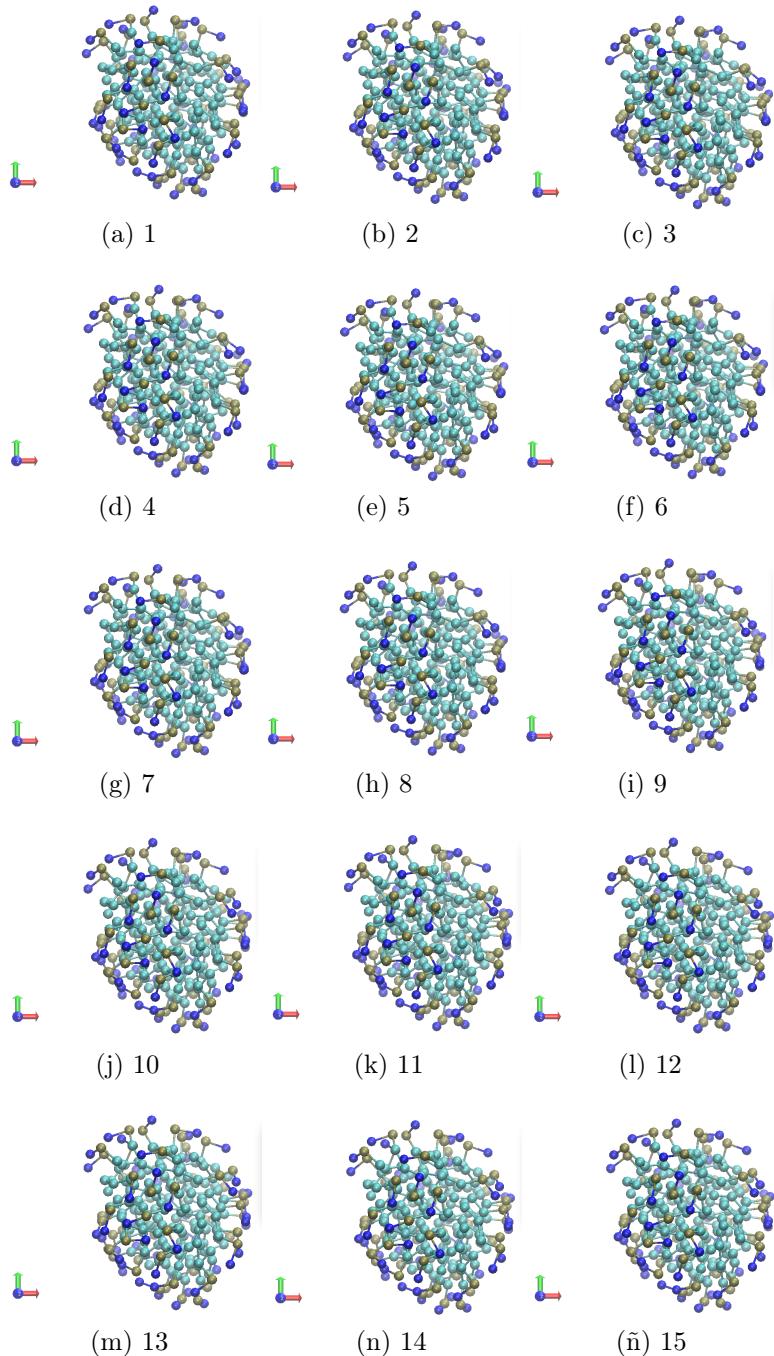


Figura 6.3: Movimiento colectivo de una micela formada por 54 monómeros de DPC.

Capítulo 7

Conclusiones y Perspectivas

Se realizaron 3 simulaciones de dinámica molecular para 54, 180 y 360 monómeros de DPC en una solución acuosa en un tiempo de $120ns$.

En general, se encontró que los monómeros ante la presencia del agua se ensamblan formando agregados micelares de geometrías esféricas, cilíndricas y tipo gusano, dependiendo de la concentración de DPC y el tamaño de la caja.

Se realizó la caracterización de la micela obtenida con 54 DPC luego de $48ns$ obteniendo que la geometría de ésta es aproximadamente esférica, con un diámetro aproximado del orden de $4,51nm$. Se encontró que la estructura interna de la micela se compone de un núcleo hidrofóbico, el cual no permite el ingreso del agua al centro micelar; una superficie hidrofílica que está siempre en contacto con el agua y una interfaz entre la superficie micelar hidrofílica y el núcleo hidrófobo, que permite el contacto con algunas moléculas de agua. Se encontró que el diámetro del núcleo hidrófobo micelar es del orden de $0,6nm$ y el ancho de la interfaz, del orden de $0,04nm$.

Para esta misma micela se estudiaron los posibles modos normales de oscilación para los 810 grados de libertad. Calculando en un principio la Matriz Hessiana de los elementos y diagonalizándola se encuentran los valores propios y las frecuencias propias asociadas a un movimiento colectivo que se exhibe en la figura 6.3, que debería ser característico de la micela.

Para futuro, se quieren simulaciones donde se demuestre que el comportamiento del autoensamblaje de la micela se debe exclusivamente a la presencia del agua e intentar usar otro solvente además de el agua tal que sea afín a la parte hidrofóbica del agua para ver si se puede empaquetar algún material de tal modo que las micelas se puedan emplear en un futuro como transporte

de sustancias como medicamentos.

Apéndice A

Archivos de la topología de las moléculas

A.1. Topología del Sistema 1: 54 monómeros de DPC en Agua

```
dpc_single.top

#include "martini_v2.1.itp"
#include "martini_v2.0_surfactants.itp"

[ system ]
; name
DPC MICELLE

[ molecules ]
; name number
DPC 54
W 5140
```

Apéndice B

Archivos estructurales

B.1. Estructura del DPC

dpc.gro

```
SINGLE DPC MOLECULE
5
 1DPC    NC3     1   6.353   4.179   6.169 -0.0939 -0.2518 -0.3606
 1DPC    P04     2   5.981   4.396   6.205 -0.0596 -0.1597  0.1786
 1DPC    C1      3   5.774   4.419   5.794  0.2393  0.0368  0.0864
 1DPC    C2      4   5.797   4.387   5.432  0.1703 -0.1070  0.4591
 1DPC    C3      5   5.464   4.545   5.050  0.0264  0.1234 -0.0634
 8.87297 8.87297 8.87297
```

B.2. Estructura del agua CG

water.gro

```
WATER
400
 1W      W     1   0.084   3.595   3.359  0.0663  0.0148  0.2032
 2W      W     2   0.460   2.488   2.882  0.0999 -0.0648 -0.1661
 3W      W     3   3.165   2.218   0.652 -0.0881 -0.1237 -0.0896
 4W      W     4   3.295   3.303   2.679 -0.1486 -0.3229  0.1120
 5W      W     5   1.213   3.294   0.205 -0.1053 -0.1062  0.1014
 6W      W     6   1.296   1.446   1.188  0.0877 -0.0566 -0.1282
 7W      W     7   0.811   1.294   1.352  0.1967  0.2199  0.3289
 8W      W     8   1.802   2.109   0.786 -0.1596 -0.1576 -0.0010
 9W      W     9   1.477   3.201   3.141 -0.1225  0.0135  0.1267
10W     W    10   0.126   0.762   3.104  0.0776 -0.1781 -0.1549
11W     W    11   0.888   0.042   2.906  0.1622 -0.2895 -0.1539
12W     W    12   2.582   0.430   1.793  0.0293  0.1399  0.1850
13W     W    13   2.231   1.301   0.363  0.0119  0.0262 -0.0578
14W     W    14   2.801   0.735   3.454  0.2122 -0.0713 -0.1525
```

15W	W	15	0.167	0.527	2.579	-0.2237	-0.0155	-0.0333
16W	W	16	0.266	3.146	3.600	0.0972	-0.2452	0.1849
17W	W	17	1.788	2.536	0.332	0.0552	0.0717	0.1324
18W	W	18	0.220	1.319	2.025	0.1433	0.0166	-0.2722
19W	W	19	1.113	1.210	3.262	0.4727	0.0172	-0.1323
20W	W	20	3.572	1.069	1.761	-0.2059	0.1490	-0.2361
21W	W	21	3.336	2.112	2.620	0.0164	0.2724	-0.2412
22W	W	22	1.644	1.445	1.647	0.1858	-0.0232	-0.1210
23W	W	23	2.190	2.784	2.016	-0.0310	-0.0346	-0.0709
24W	W	24	0.690	2.218	2.248	0.2468	0.3122	0.0688
25W	W	25	0.049	1.746	1.819	0.1395	-0.2593	0.1148
26W	W	26	1.085	1.718	3.011	0.1122	-0.2451	-0.0872
27W	W	27	3.356	1.501	3.265	0.1578	0.0056	0.1978
28W	W	28	0.972	2.945	1.710	0.1559	-0.3802	0.1129
29W	W	29	2.093	2.634	2.844	-0.0502	-0.3423	-0.3093
30W	W	30	1.313	1.274	2.069	0.2198	0.0937	0.0394
31W	W	31	1.605	2.058	1.712	0.1814	0.5446	0.0734
32W	W	32	2.602	2.831	3.560	-0.2065	0.0601	-0.0493
33W	W	33	1.681	2.151	3.570	-0.2224	-0.0375	-0.1153
34W	W	34	1.662	1.867	3.048	0.1370	0.0775	-0.0222
35W	W	35	0.071	1.258	3.570	0.2232	0.1052	-0.2036
36W	W	36	2.903	2.793	3.169	-0.2625	-0.0170	-0.1553
37W	W	37	0.484	0.375	1.167	0.0519	-0.1542	0.1676
38W	W	38	1.011	2.633	2.166	-0.0727	0.1966	-0.1345
39W	W	39	3.474	2.416	1.456	-0.1824	-0.2669	0.1078
40W	W	40	2.887	0.816	2.023	-0.1587	0.0574	-0.0220
41W	W	41	3.172	0.769	0.118	-0.4070	0.0521	-0.1165
42W	W	42	3.637	1.570	2.424	-0.2147	-0.2476	0.1190
43W	W	43	1.604	3.277	2.177	0.1467	-0.1670	-0.0368
44W	W	44	3.378	2.743	0.615	0.0989	0.0259	0.0111
45W	W	45	0.507	3.529	0.369	0.1744	-0.3678	-0.4485
46W	W	46	0.900	3.575	1.045	0.0173	0.0027	-0.0388
47W	W	47	0.697	0.329	2.471	0.0408	0.2341	0.2612
48W	W	48	3.320	1.347	2.746	0.2014	-0.1504	-0.1893
49W	W	49	2.725	1.769	1.205	-0.1672	-0.0662	0.2345
50W	W	50	2.691	1.457	0.232	0.0327	-0.0493	0.0328
51W	W	51	1.899	2.601	2.372	0.2344	0.1809	-0.0296
52W	W	52	1.705	0.931	1.571	0.0388	0.0230	-0.1394
53W	W	53	2.305	3.018	2.565	-0.0847	0.2589	-0.0957
54W	W	54	3.176	1.809	0.987	0.0442	0.0113	-0.1133
55W	W	55	2.078	0.467	1.003	0.1398	0.2946	-0.0153
56W	W	56	0.735	3.161	0.686	0.0416	0.2541	-0.0365
57W	W	57	0.106	0.660	1.285	-0.0736	0.1442	0.4423
58W	W	58	2.892	1.267	1.759	0.2127	0.0276	0.1395
59W	W	59	0.350	2.884	1.674	-0.3019	-0.1338	-0.0189
60W	W	60	1.691	3.234	0.544	0.0983	0.0110	-0.0495
61W	W	61	3.083	1.260	0.008	0.1221	-0.0937	-0.2201
62W	W	62	0.106	3.018	2.172	0.0705	0.3027	0.0096
63W	W	63	0.897	2.590	2.652	0.1734	0.1356	0.3042
64W	W	64	1.270	1.950	1.271	-0.0550	-0.1659	0.3565
65W	W	65	1.292	0.355	2.364	-0.0203	-0.2554	0.1799
66W	W	66	3.521	0.117	1.661	0.3071	0.3798	0.1215
67W	W	67	0.740	1.989	0.129	-0.1525	-0.0925	0.3060
68W	W	68	0.395	1.022	0.308	-0.2947	-0.0132	-0.1144
69W	W	69	0.457	2.978	1.102	-0.0204	0.1903	0.0988
70W	W	70	1.588	2.461	1.350	0.2348	0.0808	0.2965
71W	W	71	2.920	3.320	3.064	0.2283	0.0820	-0.3299

72W	W	72	1.846	0.962	0.748	-0.2551	-0.0416	0.0514
73W	W	73	3.229	3.360	1.520	0.3613	0.0067	0.1580
74W	W	74	2.906	1.213	3.118	0.0527	0.2079	-0.1073
75W	W	75	3.619	2.869	1.252	-0.0990	0.0203	-0.2161
76W	W	76	2.246	2.161	2.736	-0.2291	0.1045	0.0531
77W	W	77	0.012	1.712	0.942	-0.0223	-0.2216	-0.0878
78W	W	78	1.123	2.127	2.515	-0.2846	-0.2787	-0.2638
79W	W	79	2.327	1.391	0.893	0.2179	0.1295	-0.3747
80W	W	80	2.204	1.881	0.997	-0.0062	-0.2331	0.1179
81W	W	81	0.547	1.301	2.471	-0.1377	-0.1221	0.0593
82W	W	82	0.532	1.177	3.393	0.2577	-0.2536	-0.3249
83W	W	83	0.422	0.094	1.552	0.1453	-0.1852	-0.0740
84W	W	84	2.190	0.441	2.113	0.0589	-0.2857	0.1295
85W	W	85	1.838	0.626	3.276	-0.0173	-0.1918	-0.1173
86W	W	86	2.193	0.775	0.454	0.1000	0.1049	0.1765
87W	W	87	3.376	3.168	3.208	0.0081	-0.1364	-0.2274
88W	W	88	2.343	0.249	3.247	0.3649	0.3062	0.3534
89W	W	89	3.362	2.550	3.369	-0.2024	0.1635	-0.0631
90W	W	90	2.792	0.717	2.965	0.0561	-0.0918	-0.1598
91W	W	91	2.592	0.655	1.235	0.0626	-0.0639	-0.1071
92W	W	92	2.985	1.789	3.639	0.0417	-0.3997	0.1843
93W	W	93	0.725	3.365	1.625	0.0385	-0.2352	-0.0069
94W	W	94	1.383	1.082	0.611	-0.1681	0.2478	0.1267
95W	W	95	0.952	0.366	3.275	0.0231	0.3955	-0.1296
96W	W	96	3.004	0.850	0.956	-0.0966	0.3260	-0.1595
97W	W	97	3.371	1.332	0.901	-0.1633	0.3427	0.0260
98W	W	98	1.114	3.549	3.372	-0.0179	-0.0041	0.1525
99W	W	99	1.040	0.085	0.607	0.1413	-0.3096	0.4443
100W	W	100	3.361	0.619	1.642	0.4842	-0.0207	0.5468
101W	W	101	3.511	2.868	0.087	-0.0575	0.0049	0.1629
102W	W	102	0.418	2.071	1.789	0.1713	0.1921	0.0892
103W	W	103	2.335	0.658	0.019	0.0637	-0.0252	0.2308
104W	W	104	3.469	2.990	1.739	-0.1340	0.3007	0.2742
105W	W	105	3.508	0.184	2.489	-0.1665	-0.1548	-0.1240
106W	W	106	1.953	1.396	3.043	-0.0415	-0.2723	-0.5601
107W	W	107	2.046	2.735	0.746	0.1221	-0.0753	-0.1382
108W	W	108	2.446	2.029	3.486	0.3129	0.1316	0.1030
109W	W	109	2.120	0.006	1.795	0.3725	0.2272	-0.1770
110W	W	110	0.732	0.909	1.858	-0.1675	-0.2741	-0.1735
111W	W	111	0.286	2.109	2.632	-0.0931	-0.0053	0.2849
112W	W	112	2.145	3.302	1.338	-0.2220	-0.1848	-0.0470
113W	W	113	3.339	0.899	2.210	0.2879	0.2254	0.3853
114W	W	114	1.976	3.246	2.977	0.0149	0.0732	-0.0611
115W	W	115	3.319	2.305	0.182	-0.2453	0.0580	-0.0697
116W	W	116	1.754	1.788	1.243	-0.1141	-0.1139	0.1031
117W	W	117	3.606	0.299	2.984	-0.1646	0.0040	0.1883
118W	W	118	1.755	2.134	2.578	-0.3099	-0.0147	-0.1300
119W	W	119	1.972	1.020	2.023	0.0888	-0.0025	0.2680
120W	W	120	2.824	1.318	0.861	-0.0616	0.2395	-0.1256
121W	W	121	3.111	1.051	0.503	0.0113	-0.2479	-0.3118
122W	W	122	2.920	3.091	0.892	-0.4971	0.1746	0.1995
123W	W	123	2.754	2.694	1.688	0.1224	-0.3850	-0.0041
124W	W	124	2.650	1.773	0.666	-0.0440	0.0541	-0.0076
125W	W	125	2.083	1.983	1.652	0.2052	0.1291	0.0301
126W	W	126	2.964	1.771	1.719	0.5041	-0.0469	-0.2100
127W	W	127	0.339	0.786	2.143	-0.4300	0.1992	-0.0765
128W	W	128	3.117	1.838	2.970	0.1363	0.0447	0.1601

129W	W	129	3.468	3.456	2.116	-0.0331	-0.2801	-0.1871
130W	W	130	1.398	2.900	1.518	-0.2972	0.0182	0.3602
131W	W	131	2.405	3.433	2.842	0.2105	0.0327	-0.1871
132W	W	132	2.399	0.763	2.606	-0.0434	-0.0644	-0.0216
133W	W	133	1.606	3.471	2.667	-0.1580	0.3306	-0.1256
134W	W	134	3.303	0.425	1.133	-0.2677	-0.1144	-0.4424
135W	W	135	3.094	1.744	2.434	-0.4656	-0.4140	-0.2546
136W	W	136	0.077	1.065	2.472	0.3436	-0.1402	-0.0194
137W	W	137	2.937	0.860	1.490	-0.0676	0.1756	0.1849
138W	W	138	3.348	1.011	3.267	-0.1402	-0.0983	-0.0192
139W	W	139	2.233	2.710	1.485	-0.1288	-0.0196	-0.0012
140W	W	140	1.489	3.301	1.098	0.0791	-0.0550	0.3065
141W	W	141	0.604	0.481	0.356	0.0588	0.2845	-0.0519
142W	W	142	1.708	0.135	2.166	0.1174	0.1707	0.3807
143W	W	143	0.736	3.255	0.014	-0.0360	-0.1523	-0.1054
144W	W	144	1.110	1.721	0.765	-0.0796	0.1643	-0.0430
145W	W	145	1.764	2.350	3.078	0.2583	0.2456	-0.1121
146W	W	146	1.594	0.708	1.068	0.0322	-0.1418	-0.2712
147W	W	147	2.950	0.305	1.496	-0.0766	0.0108	0.2121
148W	W	148	2.670	3.587	1.824	-0.1680	0.1137	0.1200
149W	W	149	2.082	3.235	2.164	0.1653	-0.0435	-0.1009
150W	W	150	1.478	2.272	2.125	-0.0664	-0.1343	0.0275
151W	W	151	3.248	2.995	2.251	0.0890	0.1395	0.1766
152W	W	152	0.942	0.498	1.020	0.1151	-0.3380	-0.3329
153W	W	153	1.464	2.795	1.980	-0.0305	-0.2229	0.1110
154W	W	154	0.947	0.726	0.045	0.2246	0.0444	0.0731
155W	W	155	1.748	1.335	2.439	-0.1723	0.1179	0.1753
156W	W	156	2.596	0.201	2.309	0.1431	0.0340	-0.1891
157W	W	157	0.016	2.044	2.194	0.4073	0.1302	-0.0354
158W	W	158	1.720	1.862	0.352	0.1678	0.0940	-0.0840
159W	W	159	0.988	0.177	0.122	-0.1394	0.2426	0.1875
160W	W	160	1.726	1.258	1.173	-0.0379	0.1111	-0.0388
161W	W	161	2.696	0.234	2.872	0.2600	0.0706	-0.0201
162W	W	162	1.284	2.246	2.981	0.0077	0.2093	0.0046
163W	W	163	2.088	2.028	3.198	-0.2407	0.0407	-0.2144
164W	W	164	2.705	2.058	3.091	-0.0530	0.2797	-0.0156
165W	W	165	1.989	0.198	3.596	0.0360	-0.4815	-0.0698
166W	W	166	1.211	0.814	1.989	0.4084	0.1852	0.1640
167W	W	167	0.637	0.770	1.387	0.3736	0.2223	0.0702
168W	W	168	0.423	3.482	1.063	0.2890	0.1103	0.1199
169W	W	169	1.755	2.812	3.188	0.0278	0.0020	-0.1507
170W	W	170	0.790	2.297	0.547	-0.3842	0.1452	0.1170
171W	W	171	2.470	1.682	1.768	-0.0804	0.2562	-0.1608
172W	W	172	2.750	1.481	2.167	-0.3347	0.0076	-0.4763
173W	W	173	1.955	2.155	2.101	0.0182	-0.0897	-0.1092
174W	W	174	2.425	2.529	0.233	-0.1305	0.2575	0.0974
175W	W	175	2.097	0.550	1.561	0.0675	-0.0870	0.0549
176W	W	176	3.576	0.828	0.829	0.1053	-0.0199	-0.0299
177W	W	177	0.070	3.417	2.860	-0.0807	-0.3244	0.3322
178W	W	178	0.487	2.643	2.392	0.0028	-0.0326	-0.1743
179W	W	179	0.054	3.489	0.624	-0.2507	-0.0384	0.0724
180W	W	180	1.953	0.759	2.430	0.0338	0.1251	0.1175
181W	W	181	1.316	2.782	0.279	0.3409	-0.0158	-0.1541
182W	W	182	3.221	3.164	0.465	-0.0302	-0.0250	-0.0045
183W	W	183	2.196	1.817	0.479	-0.0132	-0.0264	0.0454
184W	W	184	1.039	1.008	0.996	0.1147	-0.3307	-0.0826
185W	W	185	1.871	0.918	0.048	-0.3365	0.1020	-0.2199

186W	W	186	2.455	2.483	3.226	0.2101	-0.1662	0.1260
187W	W	187	2.808	0.389	0.843	0.1810	-0.2480	0.0898
188W	W	188	0.138	0.237	0.291	-0.1467	0.1265	-0.1051
189W	W	189	1.424	2.556	2.581	-0.1913	0.0962	0.1389
190W	W	190	1.223	2.472	1.673	-0.1754	0.0102	0.0344
191W	W	191	0.965	2.424	0.071	-0.0457	-0.1995	0.2202
192W	W	192	0.206	2.665	0.839	0.5416	-0.0341	0.2301
193W	W	193	0.710	1.735	3.281	0.0856	-0.0158	0.2660
194W	W	194	1.414	0.295	3.467	-0.0168	0.0182	0.0587
195W	W	195	2.123	0.437	2.823	0.0142	0.0285	0.2569
196W	W	196	1.318	0.205	1.104	-0.0480	0.1082	-0.1413
197W	W	197	2.377	0.282	0.609	0.1518	-0.2812	0.2467
198W	W	198	0.322	0.214	2.186	0.3305	-0.2422	0.1640
199W	W	199	0.370	1.177	1.556	-0.2230	0.0771	0.3354
200W	W	200	3.059	0.285	1.962	-0.5292	0.0727	-0.0062
201W	W	201	0.481	0.783	0.776	-0.0682	-0.0407	-0.2144
202W	W	202	3.052	0.471	2.392	0.1390	-0.1475	-0.1754
203W	W	203	3.448	1.674	0.077	0.3015	0.0346	-0.3725
204W	W	204	0.740	0.432	1.896	0.0606	0.1171	0.4440
205W	W	205	1.854	1.004	2.836	0.3616	0.1726	0.2310
206W	W	206	0.002	0.694	0.314	-0.2970	-0.0481	-0.1576
207W	W	207	0.788	2.083	2.875	0.2148	-0.1223	0.0966
208W	W	208	2.146	1.481	2.054	-0.1632	0.1632	0.1241
209W	W	209	2.013	3.560	0.350	0.1429	0.1343	-0.2266
210W	W	210	0.159	2.067	0.047	0.0736	0.2662	0.1741
211W	W	211	0.894	2.478	3.173	-0.3180	0.0917	-0.1443
212W	W	212	0.415	1.645	2.804	0.0697	0.1659	-0.2034
213W	W	213	1.406	1.750	2.598	-0.1101	-0.0909	-0.4323
214W	W	214	3.174	0.109	2.860	0.2869	0.2211	-0.2049
215W	W	215	3.572	1.719	2.851	-0.2679	-0.3327	-0.1898
216W	W	216	3.560	1.919	0.537	-0.0468	0.0440	-0.0227
217W	W	217	2.423	2.251	0.636	0.1627	-0.0247	-0.1101
218W	W	218	2.897	3.551	0.331	0.2904	0.2679	0.4003
219W	W	219	2.074	1.541	3.473	-0.3816	-0.0773	-0.2144
220W	W	220	0.404	2.508	3.513	-0.1209	0.0617	-0.2356
221W	W	221	3.610	0.430	3.465	-0.0890	0.2018	0.1881
222W	W	222	3.328	1.358	2.086	0.1089	-0.2864	0.2393
223W	W	223	1.636	3.488	3.563	-0.1660	-0.0549	-0.1277
224W	W	224	1.491	0.117	0.290	0.0283	-0.2778	-0.1050
225W	W	225	3.030	2.716	0.233	-0.1028	0.2102	-0.0671
226W	W	226	0.799	0.809	3.119	-0.0318	-0.2495	-0.0825
227W	W	227	1.233	2.803	2.981	-0.4203	-0.1855	-0.1801
228W	W	228	3.359	0.794	2.779	0.0606	0.0013	-0.1655
229W	W	229	2.570	3.453	0.747	0.2826	-0.0724	-0.3583
230W	W	230	2.809	2.072	2.114	0.2060	-0.2617	-0.0318
231W	W	231	1.059	0.488	2.781	0.1035	0.0186	0.2764
232W	W	232	1.528	1.557	3.538	0.0193	0.1826	0.1863
233W	W	233	1.031	2.736	0.732	0.0386	0.1619	-0.1722
234W	W	234	2.786	2.234	0.996	-0.1380	0.2664	-0.1060
235W	W	235	0.554	0.860	2.720	0.2263	0.1479	0.0909
236W	W	236	1.883	2.922	1.184	0.1444	0.0463	0.0488
237W	W	237	3.633	1.482	1.365	0.2628	0.0579	-0.1360
238W	W	238	1.855	0.115	3.084	-0.4480	0.0381	0.1073
239W	W	239	2.635	2.820	2.163	-0.2661	0.0981	0.2005
240W	W	240	2.938	3.164	1.871	0.3226	0.1672	0.1097
241W	W	241	2.157	2.966	0.299	-0.0899	0.0659	-0.0941
242W	W	242	0.167	2.858	3.141	0.1301	0.2564	-0.1181

243W	W	243	0.910	0.850	2.379	-0.2019	-0.0276	-0.0066
244W	W	244	0.880	0.198	1.489	0.1648	-0.0170	-0.2094
245W	W	245	2.501	1.040	2.181	-0.0993	-0.3013	0.1034
246W	W	246	1.299	2.211	0.381	-0.1601	0.0454	0.0956
247W	W	247	3.297	2.153	1.880	-0.2972	0.1841	0.2394
248W	W	248	0.624	2.911	3.303	-0.0670	-0.3184	-0.0668
249W	W	249	3.011	3.593	1.100	0.2095	0.3316	0.2591
250W	W	250	1.110	0.613	1.545	-0.2387	-0.1888	0.3844
251W	W	251	0.879	2.106	1.635	-0.0918	-0.1489	0.0714
252W	W	252	1.192	3.517	2.385	-0.1807	-0.0120	0.0410
253W	W	253	3.259	3.613	3.417	-0.0392	0.2666	-0.1319
254W	W	254	2.418	1.801	2.350	0.1944	0.0602	-0.0408
255W	W	255	0.267	1.599	0.265	-0.0752	0.0587	-0.0030
256W	W	256	3.401	3.257	0.962	-0.0434	0.0868	0.3181
257W	W	257	3.238	0.581	0.581	0.0286	0.1256	-0.2563
258W	W	258	1.377	0.100	2.984	0.0045	0.3550	0.0966
259W	W	259	3.083	2.902	1.442	-0.1572	0.0446	0.0605
260W	W	260	3.112	1.458	1.347	-0.0089	0.1464	0.0217
261W	W	261	1.229	1.131	1.563	0.4212	0.3600	0.0628
262W	W	262	1.474	1.393	2.887	-0.3178	-0.2913	-0.1100
263W	W	263	2.585	2.546	2.750	0.2092	0.2829	0.0461
264W	W	264	1.235	1.000	2.862	0.2360	0.2210	0.2041
265W	W	265	1.214	3.466	1.478	-0.1663	0.2614	0.0767
266W	W	266	0.531	3.425	3.112	0.0776	0.2887	0.1490
267W	W	267	0.643	2.786	0.242	0.0309	-0.0676	0.1549
268W	W	268	3.160	2.544	1.052	-0.1451	-0.1053	0.0648
269W	W	269	0.764	1.336	2.938	0.1964	-0.2539	-0.1158
270W	W	270	3.537	1.266	0.419	-0.3717	-0.2321	-0.1516
271W	W	271	1.282	2.323	0.890	0.1052	0.0168	0.0542
272W	W	272	2.381	1.705	2.971	-0.0172	0.1827	0.1208
273W	W	273	2.272	1.333	2.515	0.0675	-0.0636	-0.1394
274W	W	274	0.832	1.705	2.544	0.0844	0.1260	-0.3240
275W	W	275	3.042	3.593	2.373	0.1920	0.1439	0.1513
276W	W	276	2.833	0.227	3.367	-0.0607	0.0134	0.2972
277W	W	277	0.497	0.377	2.954	-0.1567	-0.4302	-0.0395
278W	W	278	0.836	1.400	2.007	-0.0676	-0.1144	-0.2570
279W	W	279	1.205	1.214	0.129	-0.3122	0.2015	0.2236
280W	W	280	0.008	2.973	2.674	0.0501	-0.1139	0.1229
281W	W	281	1.593	1.682	2.117	0.1986	0.0823	0.0494
282W	W	282	1.416	0.707	0.222	0.0137	-0.0803	0.2679
283W	W	283	0.551	1.523	1.003	-0.4184	-0.0235	0.0295
284W	W	284	0.322	3.375	2.440	0.0241	-0.3097	0.2289
285W	W	285	3.117	1.601	0.548	0.1138	-0.3037	-0.0779
286W	W	286	3.212	0.517	3.234	0.1463	-0.1522	0.1318
287W	W	287	2.648	2.726	1.197	-0.4283	0.0105	-0.0491
288W	W	288	0.246	1.650	3.374	0.1430	-0.2762	0.0584
289W	W	289	3.212	0.114	0.670	0.2459	0.0850	-0.4919
290W	W	290	2.732	2.589	0.681	-0.1231	0.0609	0.0336
291W	W	291	1.634	1.647	0.766	-0.0282	-0.2216	-0.3378
292W	W	292	2.821	0.451	0.289	0.0077	0.0950	0.0690
293W	W	293	2.886	1.058	2.475	0.0722	0.1345	0.0404
294W	W	294	0.595	1.651	1.682	-0.0289	-0.0903	0.0656
295W	W	295	0.889	2.590	1.331	-0.3094	0.4324	0.0715
296W	W	296	2.652	1.210	1.296	0.0531	0.2386	0.0526
297W	W	297	1.675	0.589	1.992	-0.1765	-0.0275	0.0413
298W	W	298	3.637	2.500	2.503	-0.0165	0.0744	0.6199
299W	W	299	3.555	0.487	2.064	0.0899	0.0950	0.0222

300W	W	300	0.094	3.317	1.440	0.0363	0.2081	0.1416
301W	W	301	0.603	2.504	0.976	-0.2194	0.1315	-0.0227
302W	W	302	0.518	0.121	3.529	-0.3937	0.3828	0.2951
303W	W	303	1.637	2.974	3.631	-0.3231	0.1101	-0.0842
304W	W	304	3.392	1.942	1.421	-0.2026	-0.3168	0.3117
305W	W	305	2.746	2.119	0.301	-0.1762	-0.0749	-0.0256
306W	W	306	2.041	3.640	2.513	0.1103	-0.0128	0.1930
307W	W	307	2.898	2.362	3.550	-0.2284	0.0241	0.0767
308W	W	308	1.713	0.072	0.830	-0.1401	0.1203	0.1327
309W	W	309	2.426	0.941	1.689	-0.1412	-0.3995	-0.3513
310W	W	310	0.112	2.528	2.021	-0.3497	0.0786	0.0228
311W	W	311	1.365	0.490	0.662	0.2949	-0.2454	0.1967
312W	W	312	1.169	1.974	3.511	-0.1810	-0.1150	0.3257
313W	W	313	2.163	0.955	1.225	0.0111	-0.0602	-0.1369
314W	W	314	2.368	2.365	2.347	0.0124	-0.0210	0.1854
315W	W	315	0.522	2.970	2.782	-0.0240	0.0714	-0.0082
316W	W	316	1.113	2.953	3.505	-0.0578	-0.0523	0.4016
317W	W	317	0.964	0.750	0.519	-0.3118	-0.0358	-0.0294
318W	W	318	2.481	0.892	0.844	0.0362	0.1892	-0.1742
319W	W	319	2.439	3.000	3.081	-0.0106	-0.2847	-0.1368
320W	W	320	1.124	1.592	1.680	0.1703	0.3131	0.0347
321W	W	321	0.779	3.290	2.545	0.1385	-0.2117	-0.2508
322W	W	322	3.524	3.407	0.146	-0.1664	0.1630	0.0233
323W	W	323	0.387	2.079	3.142	0.0091	-0.0356	-0.0878
324W	W	324	2.382	2.341	1.830	-0.1970	0.1099	0.1859
325W	W	325	0.818	1.990	1.072	0.0571	0.0701	0.0504
326W	W	326	1.189	2.997	2.467	0.2549	0.4989	0.2753
327W	W	327	1.567	0.416	1.508	-0.0304	-0.0067	0.0017
328W	W	328	0.178	2.400	0.438	-0.2204	-0.2920	-0.0494
329W	W	329	1.697	1.351	0.308	0.0908	0.1461	0.0055
330W	W	330	0.343	1.900	1.327	-0.0430	-0.3669	-0.1231
331W	W	331	1.633	0.542	2.791	0.1245	0.0661	-0.2053
332W	W	332	3.305	0.251	0.218	0.2771	-0.4176	-0.3080
333W	W	333	3.398	1.997	3.317	0.1739	-0.2211	-0.3356
334W	W	334	2.052	3.254	3.469	-0.0978	0.2432	-0.1600
335W	W	335	3.610	2.348	2.991	-0.1393	0.0570	0.0705
336W	W	336	3.018	3.146	3.602	0.0979	-0.0154	0.0675
337W	W	337	0.757	3.602	2.080	-0.1619	-0.1484	0.3717
338W	W	338	3.616	2.224	0.954	-0.0945	-0.1854	-0.1266
339W	W	339	2.146	1.491	1.467	0.1428	-0.0216	0.1860
340W	W	340	1.913	0.103	1.357	0.1154	0.2005	-0.0996
341W	W	341	0.972	3.087	1.194	0.0561	-0.3476	0.0852
342W	W	342	1.471	0.828	2.419	0.0362	-0.3901	0.0307
343W	W	343	1.171	0.197	1.888	-0.1636	0.2570	-0.2182
344W	W	344	0.234	3.019	0.436	-0.0294	-0.1106	-0.0601
345W	W	345	2.050	2.383	1.154	0.0464	-0.1103	-0.1910
346W	W	346	0.925	3.178	3.033	-0.3117	-0.0874	0.0261
347W	W	347	0.402	2.001	0.729	-0.1724	-0.0188	0.0021
348W	W	348	0.287	0.544	1.728	0.1331	-0.0856	0.1751
349W	W	349	1.835	2.509	1.785	0.1764	-0.4253	0.0125
350W	W	350	0.087	0.363	0.805	-0.0935	0.0513	0.0230
351W	W	351	2.751	1.569	2.732	0.2966	0.0325	0.1324
352W	W	352	2.628	0.955	0.304	-0.1393	-0.1196	-0.0924
353W	W	353	3.145	2.627	1.952	-0.2149	0.0465	-0.0432
354W	W	354	1.806	3.111	1.783	-0.0874	-0.0098	0.3045
355W	W	355	1.218	3.215	0.694	0.0393	-0.1275	-0.1694
356W	W	356	2.500	0.118	0.124	-0.1562	0.2264	0.0358

357W	W	357	0.300	3.378	1.865	0.0193	-0.1698	0.1343
358W	W	358	2.497	1.136	3.500	0.1513	0.0075	-0.0186
359W	W	359	0.480	0.666	3.499	0.0831	-0.1698	0.1693
360W	W	360	0.211	1.266	0.832	-0.0126	0.1583	-0.2169
361W	W	361	0.902	1.255	0.557	-0.4227	-0.3078	-0.1509
362W	W	362	2.665	1.582	3.374	0.0784	0.2991	-0.0845
363W	W	363	1.008	1.863	2.083	-0.0415	0.1934	-0.3105
364W	W	364	2.482	0.149	1.203	-0.1083	-0.0615	-0.2930
365W	W	365	1.613	3.580	1.706	0.0204	-0.1087	-0.1716
366W	W	366	2.827	3.042	2.643	0.1265	-0.0611	0.0173
367W	W	367	2.411	3.191	1.754	0.1619	0.0130	-0.4041
368W	W	368	2.430	2.171	1.348	-0.1017	0.0671	-0.2733
369W	W	369	1.892	0.396	0.419	-0.1278	0.0346	-0.2232
370W	W	370	3.573	0.024	1.141	-0.1586	0.1127	-0.2725
371W	W	371	1.261	1.659	0.304	0.4082	-0.1876	0.1785
372W	W	372	3.427	0.996	1.294	0.0834	-0.0538	0.4157
373W	W	373	2.119	2.166	0.171	-0.3176	0.1516	0.0555
374W	W	374	3.055	2.366	2.919	-0.0247	-0.2816	-0.3012
375W	W	375	2.709	3.067	0.386	-0.1355	-0.1989	-0.2566
376W	W	376	1.324	0.742	3.292	0.0955	-0.0797	0.5514
377W	W	377	1.144	1.326	2.533	-0.0683	0.0474	-0.2325
378W	W	378	3.236	2.821	2.810	-0.3311	-0.0287	-0.2906
379W	W	379	2.336	0.771	3.187	0.1146	0.0371	-0.2916
380W	W	380	0.180	1.242	2.964	-0.0441	-0.1830	-0.1295
381W	W	381	1.940	1.719	2.690	-0.0144	0.0463	-0.1025
382W	W	382	0.297	2.477	1.347	0.0757	-0.0251	-0.1316
383W	W	383	0.444	1.774	2.237	-0.0694	-0.3087	0.0707
384W	W	384	2.761	2.060	2.587	0.3107	0.2012	-0.0691
385W	W	385	2.533	3.440	3.398	-0.0317	-0.1247	-0.1516
386W	W	386	2.429	1.179	2.951	-0.1043	0.1520	-0.1340
387W	W	387	2.706	3.233	1.356	0.0570	0.4550	-0.0556
388W	W	388	1.708	2.953	2.679	0.3637	0.0704	0.0366
389W	W	389	1.193	3.308	1.948	-0.0395	0.0042	-0.0031
390W	W	390	2.998	2.479	2.367	0.3160	-0.0373	0.0552
391W	W	391	2.048	2.551	3.504	-0.0849	-0.0297	0.1256
392W	W	392	0.653	2.504	1.843	0.0882	-0.0692	-0.2940
393W	W	393	2.999	2.263	1.488	0.1866	0.3055	0.3291
394W	W	394	2.640	3.329	2.239	0.2390	0.1363	-0.0792
395W	W	395	0.618	3.058	2.109	-0.0167	-0.0406	-0.0423
396W	W	396	1.639	1.110	3.319	0.0300	-0.3053	0.0710
397W	W	397	2.090	3.276	0.830	-0.0307	0.0044	0.1215
398W	W	398	1.398	2.531	3.468	0.0631	-0.0196	-0.4235
399W	W	399	1.524	2.769	0.845	-0.5337	0.0559	0.0075
400W	W	400	0.745	1.509	0.104	0.1616	-0.0161	0.1005
3.64428	3.64428	3.64428						

Apéndice C

Archivos empleados para la minimización de la energía

C.1. Escogencia del integrador y de la fuerza máxima permitida

Recordar que se debe cambiar el integrador y la fuerza máxima permitida dependiendo lo que se quiera realizar. `em.mdp`

```
; VARIOUS PREPROCESSING OPTIONS =  
  
; RUN CONTROL PARAMETERS =  
integrator      = steep  
; start time and timestep in ps =  
tinit          = 0.0  
dt              = 0.040  
nsteps         = 500  
; number of steps for center of mass motion removal =  
nstcomm        = 1  
comm-grps     =  
  
; OUTPUT CONTROL OPTIONS =  
; Output frequency for coords (x), velocities (v) and forces (f) =  
nstxout        = 5000  
nstvout        = 5000  
nstfout        = 0  
; Output frequency for energies to log file and energy file =  
nstlog         = 1000  
nstenergy      = 100  
; Output frequency and precision for xtc file =  
nstxtcout      = 1000  
xtc_precision   = 100  
; This selects the subset of atoms for the xtc file. You can =  
; select multiple groups. By default all atoms will be written. =  
xtc-grps      =
```

```

; Selection of energy groups =
energygrps      =

; NEIGHBORSEARCHING PARAMETERS =
; nlist update frequency =
nstlist           = 10
; ns algorithm (simple or grid) =
ns_type          = grid
; Periodic boundary conditions: xyz or none =
pbc              = xyz
; nlist cut-off =
rlist             = 1.4

; OPTIONS FOR ELECTROSTATICS AND VDW =
; Method for doing electrostatics =
coulombtype      = Shift
rcoulomb_switch   = 0.0
rcoulomb         = 1.2
; Dielectric constant (DC) for cut-off or DC of reaction field =
epsilon_r        = 15
; Method for doing Van der Waals =
vdw_type         = Shift
; cut-off lengths =
rvdw_switch      = 0.9
rvdw             = 1.2
; Apply long range dispersion corrections for Energy and Pressure =
DispCorr          = No

; OPTIONS FOR WEAK COUPLING ALGORITHMS =
; Temperature coupling =
tcoupl            = no
Pcoupl            = no

; GENERATE VELOCITIES FOR STARTUP RUN =
gen_vel           = no
gen_temp          = 105
gen_seed          = 473529

; OPTIONS FOR BONDS      =
constraints        = none
; Type of constraint algorithm =
constraint_algorithm = Lincs
; Do not constrain the start configuration =
unconstrained_start = no
; Highest order in the expansion of the constraint coupling matrix =
lincs_order       = 4
; Lincs will write a warning to the stderr if in one step a bond =
; rotates over more degrees than =
lincs_warnangle   = 30

```

Apéndice D

Archivos empleados para realizar la simulación de la dinámica molecular del DPC en Agua y los modos normales

D.1. Escogencia del integrador

Escribir lo que pasa cuando se usa cada integrador. md.mdp

```
; VARIOUS PREPROCESSING OPTIONS =
title                  = Martini
cpp                   = /usr/bin/cpp

; RUN CONTROL PARAMETERS =
integrator            = md
; start time and timestep in ps =
tinit                 = 0.0
dt                    = 0.040      ; 40 fs
nsteps                = 12500000   ; 500 ns. 12500000 de pasos
; number of steps for center of mass motion removal =
nstcomm               = 1
comm-grps             = DPC W

; OUTPUT CONTROL OPTIONS =
; Output frequency for coords (x), velocities (v) and forces (f) =
nstxout               = 5000
nstvout                = 5000
nstfout                = 0
; Output frequency for energies to log file and energy file =
nstlog                 = 1000
nstenergy              = 100
; Output frequency and precision for xtc file =

```

```

nstxtcout          = 1000
xtc_precision      = 100
; This selects the subset of atoms for the xtc file. You can =
; select multiple groups. By default all atoms will be written. =
xtc_grps          =
; Selection of energy groups =
energygrps        = DPC W

; NEIGHBORSEARCHING PARAMETERS =
; nlist update frequency =
nstlist            = 10
; ns algorithm (simple or grid) =
ns_type            = grid
; Periodic boundary conditions: xyz or none =
pbc                = xyz
; nlist cut-off       =
rlist              = 1.4

; OPTIONS FOR ELECTROSTATICS AND VDW =
; Method for doing electrostatics =
coulombtype        = Shift
rcoulomb_switch    = 0.0
rcoulomb           = 1.2
; Dielectric constant (DC) for cut-off or DC of reaction field =
epsilon_r          = 15
; Method for doing Van der Waals =
vdw_type           = Shift
; cut-off lengths    =
rvdw_switch        = 0.9
rvdw               = 1.2
; Apply long range dispersion corrections for Energy and Pressure =
DispCorr           = No

; OPTIONS FOR WEAK COUPLING ALGORITHMS =
; Temperature coupling =
tcoupl              = Berendsen
; Groups to couple separately =
tc_grps             = DPC W
; Time constant (ps) and reference temperature (K) =
tau_t               = 1.0 1.0
ref_t               = 300 300
; Pressure coupling =
Pcoupl              = berendsen
Pcoupltype          = isotropic
; Time constant (ps), compressibility (1/bar) and reference P (bar) =
tau_p               = 0.2
compressibility     = 3e-5
ref_p               = 1.0

; GENERATE VELOCITIES FOR STARTUP RUN =
gen_vel             = no
gen_temp            = 105
gen_seed            = 473529

; OPTIONS FOR BONDS      =
constraints         = none
; Type of constraint algorithm =

```

```
constraint_algorithm      = Lincs
; Do not constrain the start configuration =
unconstrained_start      = no
; Highest order in the expansion of the constraint coupling matrix =
lincs_order                = 4
; Lincs will write a warning to the stderr if in one step a bond =
; rotates over more degrees than =
lincs_warnangle            = 30
```

Apéndice E

Comandos empleados para la simulación de la dinámica molecular

A continuación muestro la secuencia de comandos utilizados para realizar la simulación de dinñamica molecular empleando el programa GROMACS 4.5.6:

```
genbox -ci dpc_single.gro -nmol 54 -box 8.87297 8.87297 8.87297 -try 500 -o 54_now.gro
grompp -f emmdp -c 54_now.gro -p dpc.top -maxwarn 10
mdrun -v -c 54_minimized.gro

genbox -cp 54_minimized.gro -cs water.gro -o waterbox.gro -maxsol 7000 -vdwd 0.21
grompp -f emmdp -c waterbox.gro -p dpc.top -maxwarn 10
mdrun -v -c 54_minimized.gro

grompp -f dpc.mdp -c 54_minimized.gro -p dpc.top -maxwarn 10
mdrun -v -c 54_minimized.gro
```

Apéndice F

Comandos empleados para encontrar los modos normales de oscilación

Para el presente caso se emplean los programas GROMACS 5.4.6 y fftw3.3 en doble precisión. A continuación se emplea el sufijo _d para distinguir los comandos que se emplean en doble precisión.

Todos los comandos:

```
grompp_d -f em.mdp -c 54_minimized_centered.gro -p dpc.top -maxwarn 10  
mdrun_d -v -c 54_minimized_center_1.gro
```

```
grompp_d -f em_cg.mdp -c 54_minimized_center_1.gro -p dpc.top -maxwarn 10; cambio el integrador por cg y emtol=0.00000
```

```
mdrun_d -v -c 54_minimized_center_2.gro
```

```
Step 930, Epot=-1.688305e+05, Fnorm=3.687e-06, Fmax=9.692e-05 (atom 585)
```

```
Stepsize too small, or no change in energy.  
Converged to machine precision,  
but not to the requested precision Fmax < 1e-06
```

```
writing lowest energy coordinates.
```

```
Back Off! I just backed up 54_minimized_center_2.gro to ./#54_minimized_center_2.gro.2#
```

```
Polak-Ribiere Conjugate Gradients converged to machine precision in 930 steps,  
but did not reach the requested Fmax < 1e-06.  
Potential Energy = -1.68830503432336e+05  
Maximum force = 9.69157027625173e-05 on atom 585  
Norm of force = 3.68745608023007e-06
```

```
gcq#112: "Correctomundo" (Pulp Fiction)
```

```
vmd 54_minimized_center_2.gro se ve la micela separada  
grompp_d -t traj.trr -f dpc.mdp -c 54_minimized_center_2.gro -p dpc.top -maxwarn 10
```

```

mdrun_d -mtx nm.mtx -v -c 54_minimized_center_2.gro

Back Off! I just backed up md.log to ./#md.log.4#
    Getting Loaded...
Reading file topol.tpr, VERSION 4.5.6 (double precision)
Starting 4 threads
Loaded with Money

    Using compressed symmetric sparse Hessian format.
    Allocating Hessian memory...

    Using compressed symmetric sparse Hessian format.
    Allocating Hessian memory...

starting normal mode calculation 'DPC MICELLE'
10820 steps.

    Using compressed symmetric sparse Hessian format.
    Allocating Hessian memory...

    Using compressed symmetric sparse Hessian format.
    Allocating Hessian memory...

Maximum force: 9.69157e-05
Finished step 5410 out of 5410

Writing Hessian...

gcq#157: "Shake Yourself" (YES)

g_nmeig_d -f nm.mtx -first 1 -last 6000
    Reading file topol.tpr, VERSION 4.5.6 (double precision)
    Reading file topol.tpr, VERSION 4.5.6 (double precision)
    Using begin = 1 and end = 50
    Reading double precision matrix generated by Gromacs VERSION 4.5.6
    Sparse matrix storage format, nrow=16230, ncols=16230

    Diagonalizing to find eigenvectors 1 through 50...
    Calculation Ritz values and Lanczos vectors, max 10000000 iterations...
    Iteration 4195: 50 out of 50 Ritz values converged.
    Calculating eigenvalues and eigenvectors...

    One of the lowest 6 eigenvalues has a non-zero value.
    This could mean that the reference structure was not
    properly energy minimized.
    Writing eigenvalues...

Back Off! I just backed up eigenval.xvg to ./#eigenval.xvg.1#
Writing eigenfrequencies - negative eigenvalues will be set to zero.

Back Off! I just backed up eigenfreq.xvg to ./#eigenfreq.xvg.1#

Writing average structure & eigenvectors 1--50 to eigenvec.trr

Back Off! I just backed up eigenvec.trr to ./#eigenvec.trr.1#
gcq#86: "Shake Barrels Of Whisky Down My Throat" (Throwing Muses)

```

```
g_anaeig_d -first 1 -last 50
```

```
xmgrace eigenval.xvg &  
xmgrace eigenfreq.xvg &
```

Bibliografía

- [1] Agua. <http://es.wikipedia.org/wiki/Agua>. Accesed: 2013-06-15.
- [2] Martini, biomolecular force field for coarse grained simulations. forcefield parameters. <http://md.chem.rug.nl/cgmartini/index.php/downloads/force-field-parameters>. Accesed: 2013-03-25.
- [3] Micelles. <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/558micelle.html>. Accesed: 2013-03-25.
- [4] Water models. <http://www.lsbu.ac.uk/water/models.html#back1>. Accesed: 2013-06-15.
- [5] Wettability, non-wettability and contact angle hysteresis. <http://web.mit.edu/nmf/education/wettability/wetting.html>, Junio 2013.
- [6] BERENDSEN, H. J. C., VAN DER SPOEL, D., AND VAN DRUNEN, R. Gromacs: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Computer Physics Communications* 91, 1-3 (1995), 43–56. Cited By (since 1996):2294.
- [7] DEBYE, P., A. E. W. ., *J. Phys. Colloid Chem* 55 (1951), 644.
- [8] GREGORY, J. *Particles in water, Properties and Processes*, 1 ed. CRC Press, Taylor Francis Group, Boca Raton, London, New York, 2006.
- [9] HESS, B., KUTZNER, C., VAN DER SPOEL, D., AND LINDAHL, E. Gromacs 4: Algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation. *Journal of Chemical Theory and Computation* 4, 3 (2008), 435–447. Cited By (since 1996):2165.

- [10] KALER, E. W. ., AND ZANA, R. *Giant Micelles Properties and Applications*, 1 ed. CRC Press, Taylor Francis Group, Boca Raton,FL, 2007.
- [11] LINDAHL, E., HESS, B., AND VAN DER SPOEL, D. Gromacs 3.0: A package for molecular simulation and trajectory analysis. *Journal of Molecular Modeling* 7, 8 (2001), 306–317. Cited By (since 1996):3434.
- [12] MARRINK, S., RISSELADA, H., YEFIMOV, S., TIELEMAN, D., AND DE VRIES, A. The martini force field: Coarse grained model for biomolecular simulations. *Journal of Physical Chemistry B* 111, 27 (2007), 7812–7824. cited By (since 1996)670.
- [13] MCBAIN, J. W. ., *Trans. Faraday Soc.* 9 (1913), 99.
- [14] O'REILLY, R. Spherical polymer micelles: Nanosized reaction vessels? *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 365, 1861 (2007), 2863–2878. cited By (since 1996)10.
- [15] PIRES, J., DE MOURA, A., AND FREITAS, L. Investigating the spontaneous formation of sds micelle in aqueous solution using a coarse-grained force field. *Quimica Nova* 35, 5 (2012), 978–981. cited By (since 1996)0.
- [16] RÖSLER, A., VANDERMEULEN, G. W., AND KLOK, H.-A. Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 53, 1 (2001), 95 – 108. <ce:title>Polymeric Materials for Advanced Drug Delivery</ce:title>.
- [17] SHAH, D. O. *Micelles, Microemulsions and Monolayers*, 1 ed. Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1998.
- [18] TANFORD, C. *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, ninth dover printing, tenth gpo printing ed. NY: John Wiley Sons Inc, New York, 1973.
- [19] TORCHILIN, V. Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* 61, 19-20 (2004), 2549–2559.

- [20] VAN DER SPOEL, D., VAN BUUREN, A. R., APOL, E., MEULENHOFF, P. J., TIELEMAN, D. P., SIJBERS, A. L. T. M., HESS, B., FEENSTRA, K. A., LINDAHL, E., VAN DRUNEN, R., AND BERENDSEN, H. J. C. *Gromacs User Manual version 3.1*. Nijenborgh 4, 9747 AG Groningen, The Netherlands. Internet: <http://www.gromacs.org>, 2001.
- [21] VRIEZEMA, D., ARAGONÈS, M., ELEMANS, J., CORNELISSEN, J., ROWAN, A., AND NOLTE, R. Self-assembled nanoreactors. *Chemical Reviews* 105, 4 (2005), 1445–1489. cited By (since 1996)577.
- [22] WEBBER, S. Polymer micelles: An example of self-assembling polymers. *Journal of Physical Chemistry B* 102, 15 (1998), 2618–2626. cited By (since 1996)143.
- [23] WOOLEY, K. Shell crosslinked polymer assemblies: Nanoscale constructs inspired from biological systems. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* 38, 9 (2000), 1397–1407. cited By (since 1996)221.