

TÍTULO

SIMULACIÓN MOLECULAR DE L-DIFENILALANINA CON AGUA Y 2-PROPANOL

AUTORA

Ingrid Patricia Alvarado Maldonado

	Esta edición electrónica ha sido realizada en 2022
Director	Dr. D. Diego González Salgado
Instituciones	Universidad Internacional de Andalucía ; Universidad de Huelva
Curso	Máster Universitario en Simulación Molecular (2020/21)
©	Ingrid Patricia Alvarado Maldonado
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2021





\odot

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)

Para más información:

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en



SIMULACIÓN MOLECULAR DE L-DIFENILALANINA CON AGUA Y 2-PROPANOL

INGRID PATRICIA ALVARADO MALDONADO

MÁSTER UNIVERSITARIO EN SIMULACIÓN MOLECULAR

DICIEMBRE/2021

Director:

DIEGO GONZÁLEZ SALGADO

Lo importante es no dejar de hacerse preguntas

Albert Einstein

Tabla de contenido

Resumen	7
Agradecimientos	13
	15
1. Introducción	15
1.1. Antecedentes	15
1.2. Objetivos	16
2. Materiales Y Métodos	18
2.1. La técnica de la simulación molecular	18
2.2. Modelos	19
2.2.1. Descripción del campo de fuerza de OPLS-AA	19
2.2.2. Descripción del modelo de L-difenilalanina	21
2.2.3. Descripción del modelo de 2-propanol	30
2.2.4. Descripción del modelo del agua	32
2.3. Detalles de las simulaciones	
	36
3. Resultados y discusión	
3.1. L-difenilalanina en agua	36
3.2. L-difenilalanina en 2-propanol	43
4. Conclusiones	
Referencia	51

Resumen

Los procesos de agregación molecular juegan un papel esencial en la construcción de estructuras altamente ordenadas y funcionales en biología. La difenilalania (L-Phe-L-Phe, FF) forma agregados que actúan de semillas para la formación de fibras de amiloide, un aspecto quela conecta directamente con los procesos biológicos asociados con las denominadas enfermedades amiloides. Además, el péptido de L-difenilalanina es una unidad que puede formar diversas estructuras, como microtubos, nanocables o microcristales.

La técnica de simulación molecular es hoy en día una herramienta muy poderosa para el estudio de fenómenos macroscópicos desde una perspectiva microscópica. Un aspecto esencial en este tipo de estudios es la elección del modelo elegido para describir las moléculas involucradas y sus interacciones. Este modelo debe ser lo suficientemente sencillo para que la simulación sea posible con la potencia de cálculo de estos días y a su vez debe reproducir de manera adecuada el comportamiento experimental del sistema objeto de estudio.

En este TFM se ha evaluado la capacidad de un modelo molecular definido disoluciones de L-difenilalanina en agua y 2-propanol para describir el comportamiento experimental de estos sistemas en la región diluida de soluto. El modelo elegido se compone de la versión flexible del modelo TIP4P/2005 para agua y el modelo OPLS-AA para las moléculas de L-difenilalanina y 2-propanol. Además, las interacciones Lennard-Jones cruzadas soluto-disolvente han sido fijadas de acuerdo a la regla de combinación geométrica. Las medidas experimentales han sido llevadas a cabo por Jacobo Troncoso en el Laboratorio de Propiedades Termofísicas de la Universidad de Vigo.

Para este fin, se han llevado a cabo simulaciones en el colectivo isotérmico-isobárico desde 238.15 K a 328.15 K con un paso de 10 K y a la presión de 1bar. Las fracciones molares de soluto han sido 0.000, 0,0005, 0,0010, 0.0020, 0.0040. Se han determinado la densidad, el volumen molar y el volumen molar parcial del soluto a dilución infinita. En el caso de las disoluciones acuosas se ha determinado también la temperatura del máximo de la densidad T_{MD} . Los resultados obtenidos han mostrado una excelente concordancia con los resultados experimentales tanto en aspectos cuantitativos como en lo relativo a las tendencias con la temperatura. De especial interés ha sido la excelente concordancia con los experimentos del comportamiento de la T_{MD} con la composición en disoluciones acuosas, una propiedad normalmente difícil de capturar.

En base al buen acuerdo encontrado entre experimentos y simulaciones se ha concluido que el modelo seleccionado es un buen punto de partida para el estudio de los procesos de agregación característicos de la L-dfhenilalanina.

9

Summary

Molecular aggregation processes play an essential role in the construction of highly ordered and functional structures in biology. Diphenylalanine (L-Phe-L-Phe, FF) forms aggregates that act as seeds for the formation of amyloid fibers, an aspect that connects directly with the biological processes associated with so-called amyloid diseases. Furthermore, the diphenylalanine peptide is a unit that can form various structures, such as microtubes, nanowires or microcrystals.

The molecular simulation technique is today a very powerful tool for the study of macroscopic phenomena from a microscopic perspective. An essential aspect in this type of study is the choice of the model chosen to describe the molecules involved and their interactions. This model must be simple enough for the simulation to be possible with the computing power of these days and in turn must adequately reproduce the experimental behavior of the system under study.

In this TFM the capacity of a defined molecular model solutions of L-Diphenylalanine in water and 2-propanol has been evaluated to describe the experimental behavior of these systems in the diluted region of solute. The chosen model consists of the flexible version of the TIP4P / 2005 model for water and the OPLS-AA model for the L-Diphenyalanine and 2propanol molecules. Furthermore, the crossed Lennard-Jones solutesolvent interactions have been fixed according to the geometric combination rule. The experimental measurements have been carried out by Jacobo Troncoso at the Laboratory of Thermophysical Properties of the University of Vigo.

For this purpose, simulations have been carried out in the isothermalisobaric ensemble from 238.15 K to 328.15 K with a step of 10 K and at a pressure of 1 bar. The mole fractions of solute have been 0.000, 0.0005, 0.0010, 0.0020, 0.0040. The density, molar volume, and partial molar volume of the solute have been determined at infinite dilution. In the case of aqueous solutions, the temperature of the maximum density TMD has also been determined. The results obtained have shown excellent agreement with the experimental results both in quantitative aspects and in relation to trends with temperature. Of special interest has been the excellent agreement with experiments of the behavior of TMD with the composition in aqueous solutions, a property normally difficult to capture.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación se lo dedico a Dios, El creador del Universo, toda la gloria para ti señor; para tí papa para que sonrías orgulloso desde el Cielo.

Mi agradecimiento para el profesor Diego Gonzáles Salgado, por su ayuda y apoyo, al profesor Jacobo Troncoso, a todos mis docentes y compañeros de estudio, a la facultad de simulación molecular, a la Universidad de Vigo, la Universidad de Huelva y en especial a la Universidad Internacional de Andalucía, a CESGA, al CSIC, a mi mamá por estar siempre ahí, a mi gran amor y a un amigo incondicional.

14



1. Introducción

1.1. Antecedentes

Los péptidos son moléculas formadas por la unión de aminoácidos a través del denominado enlace peptídico que se forma entre el grupo amino de un aminoácido y el grupo carboxilico de otro. En presencia de un disolvente hidrofílico, los péptidos tienen la capacidad de agregarse dando lugar a una variedad de estructuras con potencial aplicabilidad en carboxílico la elaboración de nanodispositivos, en electrónica y en ingeniería de tejidos [1]. El dipéptido L-fenilalanina (FF), que ha sido uno de las más estudiados en este campo, se agrega en estructuras altamente ordenadas que son utilizadas, entre otros, en el campo de los biosensores o en nanofabricación (por ejemplo, actuando de moldes para la elaboración de nanohilos de plata) [2]. Además, la L-difenilalania puede formar estructuras que sirven de semillas para la formación de fibras de amiloide [3, 4]. Este aspecto la vincula directamente con los procesos biológicos asociados con las denominadas enfermedades amiloides que dan lugar a epidemias mundiales con profundas implicaciones sanitarias, sociales y económicas. En este contexto, el descubrimiento [5] de que otros pequeños péptidos o metabolitos pueden formar también este tipo de estructuras, ha dado lugar a un nuevo paradigma en la investigación de los mecanismos de agregación para la formación de fibras amiloides que conlleva el estudio de sistemas más simples y accesibles tanto desde un punto de vista experimental como desde el punto de vista de la simulación.

La técnica de simulación molecular [6, 7] es en la actualidad una herramienta muy poderosa para el estudio de la agregación en sistemas biológicos ya que permite describir los fenómenos microscópicos responsables de comportamientos macroscópicos observados experimentalmente. En las simulaciones clásicas es habitual definir las moléculas como un conjunto de sitios cuyas interacciones se definen a través de formas funcionales analíticas, como la ley de Hooke para las interacciones enlazadas, o los potenciales de Leonard-Jones o de Coulomb para las interacciones no enlazadas. Los valores de los parámetros del modelo se suelen ajustar a un conjunto de propiedades macroscópicas de la sustancia que se va a simular a una temperatura y presión determinada. En ocasiones se hace uso también de las curvas de equilibrio líquido-vapor o información ab initio. La parametrización de las sustancias puras puede aplicarse directamente a mezclas definiendo las interacciones cruzadas entre sitios de diferentes especies utilizando reglas de combinación. Sin embargo, el uso de reglas de combinación es en general una elección no fundamentada y en ocasiones es completamente inapropiada. La mejor opción entonces es ajustar los parámetros de interacciones cruzadas para producir una descripción razonable de la termodinámica de la mezcla. Dada la gran cantidad de parámetros de interacción cruzada que deben ajustarse incluso en las mezclas binarias más simples, este enfoque no ha sido ampliamente explotado en la bibliografía.

1.2. Objetivo

El estudio de procesos de agregación en sistemas biológicos mediante simulación molecular requiere de una evaluación previa de la capacidad del modelo seleccionado para describir adecuadamente el comportamiento experimental de los sistemas objeto de estudio. En este trabajo fin de máster (TFM) se ha trabajado con disoluciones diluidas de L-di fenilalanina en agua y 2-propanol. El campo de fuerzas OPLS-AA de W.L. Jorgensen [8] se ha seleccionado para la descripción de las moléculas de L-di fenilalanina y 2-propanol y el modelo TIP4P/2005f de González y Abascal [9] para el agua. El objetivo de este TFM ha sido es el de evaluar si estos modelos con una adecuada selección de las interacciones cruzadas permiten dar una descripción adecuada del comportamiento experimental de ambas mezclas. Las propiedades analizadas han sido la densidad, el volumen molar parcial de L-di fenilalanina a dilución infinita y, para el caso de la disolución acuosa, también se ha determinado la temperatura del máximo de la densidad. Las medidas experimentales han sido determinadas por J. Troncoso en el Laboratorio de Termofísica de la Universidad de Vigo.



2. Materiales Y Métodos

2.1. La técnica de la simulación molecular

La dinámica molecular es una técnica de simulación por computadora [6,7] que permite obtener el movimiento de los átomos y/o moléculas de un sistema a través de los postulados clásicos de Newton. Las ecuaciones de movimiento se integran por medio de una variedad de técnicas numéricas como los métodos de Gear [10] y Verlet. [11] El proceso básico de esta resolución es el de conocer las posiciones y velocidades de las partículas en un tiempo $t + \Delta t$ (en donde Δt es finito), una vez conocidos sus valores instantes previos. En el método predictor corrector de Gear, la posición del centro de masas de las partículas y sus derivadas se predicen en $t + \Delta t$ a partir de la posición y las derivadas en el paso previo t, según una serie de Taylor truncada en el orden *n*. Las fuerzas calculadas en el paso de predicción se usan para corregir las derivadas de todos los órdenes. En el algoritmo de Verlet para traslación emplea posiciones y aceleraciones en t y posiciones en t - Δt para predecir posiciones en $t + \Delta t$ y la integración se basa en una expansión de Taylor de tercer orden. Al comparar los algoritmos se concluye que con Δt pequeños se presentan fluctuaciones de energías menores en el de Gear, con Δt intermedios las fluctuaciones son similares y con Δt grandes, es más preciso el de Verlet.

La configuración básica de una simulación consiste en un conjunto de *N* moléculas situadas en una caja de simulación. Como el número de átomos y/o

moléculas en la caja de simulación es como mucho del orden de unos miles es necesario introducir las denominadas condiciones de contorno periódicas [6,7] para que el sistema simulado sea representativo de un sistema macroscópico en el que la razón superficie/volumen es muy pequeña. Las condiciones de frontera periódicas se tratan en realizar duplicado de la configuración original de trabajo y en cada duplicado los átomos se mueven igual que los átomos de la caja original. Así las moléculas en la caja central están rodeadas por todas sus partes y son así representativas de las moléculas en el seno del fluido.

Durante una simulación de dinámica molecular es posible mantener constante la temperatura y/o la presión del sistema a través de los denominados termostatos y baróstatos. El propósito del baróstato (Berendsen [12], Parrinello-Rahman [13, 14]) es el de controlar la presión para que permanezca constante en el sistema. El propósito del termostato (Berendsen [12], Nose-Hoover [15, 16]) es transferir al sistema energía térmica y viceversa con el objeto de mantener la temperatura correcta.

El resultado de una simulación de dinámica molecular es una trayectoria que posee en cada momento las posiciones y velocidades de cada átomo de la molécula. La trayectoria del sistema se utiliza para evaluar las propiedades termodinámicas (densidad, capacidad calorífica, etc.) y/o de transporte (viscosidad, coeficiente de autodifusión, etc.) objeto de estudio.

2.2. Modelos

2.2.1. Descripción del campo de fuerza de OPLS-AA

El *Optimized Potencial for Liquid Simulations-All Atom* (OPLS) [8], desarrollado por el Profesor William L. Jorgensen desde 1978, es un campo de fuerza muy popular para simulaciones de líquidos moleculares que ha sido utilizado con éxito en el cálculo de propiedades termodinámicas de un buen número de sistemas. La primera versión del campo de fuerzas hacia uso de la aproximación de átomos unidos (United Atom, UA) en la que determinados grupos funcionales son aproximados como un único átomo (o sitio de interacción). La versión más reciente, que contempla la definición de un sitio de interacción (o átomo) para cada átomo en la molécula (All Atom, AA), es la utilizada en este trabajo.

En el campo de fuerzas OPLS-AA, la energía total de un sistema molecular se expresa como la suma de los siguientes componentes: el término de enlace lineal, el término de flexión angular, el termino de torsión molecular y la energía no enlazada. Las tres primeras contribuciones se calculan entre átomos de una misma molécula y toman la siguiente forma funcional

$$E_{bond} = \sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2$$
(2.1)

$$E_{angle} = \sum_{angles} K_{\Theta} (\Theta - \Theta_{eq})^{2}$$
(2.2)

 $E_{torsion} = \frac{F_1}{2} [1 + \cos(\phi)] + \frac{F_2}{2} [1 - \cos(2\phi)] + \frac{F_3}{2} [1 + \cos(3\phi)] + \frac{F_3}{2} [1 - \cos(4\phi)].$ (2.3)

Tenemos que las energías de enlace lineal y de flexión del ángulo son modeladas con el modelo de oscilador armónico de constantes $K_r y K_{\Theta} y$ valores de equilibrio r_{eq} (distancia entre dos átomos enlazados) y Θ_{eq} (ángulo formado por tres átomos enlazados), respectivamente. La energía de torsión se representa por tres términos de una serie de Fourier de coeficientes F_1 , F_2 , F_3 , F_4 siendo ϕ el ángulo diedro formado por cuatro átomos enlazados consecutivamente. Esta última ecuación puede también expresarse en la forma de Ryckaert-Bellemans

$$E_{torsion} = \sum_{n=0}^{5} C_n \cos^n(\phi - 180)$$
(2.4)

con la siguiente relación entre parámetros:

$$C_{0} = F_{2} + 0.5(F_{1} + F_{3})$$

$$C_{1} = 0.5(-F_{1} + 3F_{3})$$

$$C_{2} = -F_{2} + 4F_{4}$$

$$C_{3} = -2F_{3}$$

$$C_{4} = -4F_{4}$$

$$C_{5} = 0$$
(2.5)

La energía relativa a ciertos ángulos diedros (denominados impropios) cuyos valores deben permanecer aproximadamente constante son modelados también con el modelo de oscilador armónico en la forma

$$E_{imp} = \frac{1}{2} k_{\xi} (\xi - \xi_0)^2 \tag{2.6}$$

donde k_{ξ} es la constante del muelle y ξ_0 es el valor del equilibrio del diedro.

La energía no enlazada se calcula entre los átomos de una molécula separados por más de tres enlaces y entre átomos de distintas moléculas. La energía no enlazada entre dos átomos incluye un término de Coulomb y uno de Leonard-Jones de la siguiente forma matemática:

$$E_{ij} = \left[q_i q_j \, e^2 / r_{ij} + 4\varepsilon_{ij} \left(\sigma_{ij}^{12} / r_{ij}^{12} - \sigma_{ij}^6 / r_{ij}^6\right)\right] f_{ij}$$
(2.7)

donde *i,j* denotan dos átomos del sistema, *q* la carga de un átomo, $\varepsilon y \sigma$ son los parámetros de Leonard-Jones, y *r* distancia entre átomos. Este campo de fuerzas usa la regla de combinación geométrica para los coeficientes de Leonard-Jones Jones $\sigma_{ij} = (\sigma_{ii} \sigma_{jj})^{1/2}$ y $\varepsilon_{ij} = (\varepsilon_{ii} \varepsilon_{jj})^{1/2}$. El coeficiente $f_{ij} = 0.0$ para cualquier *i-j* conectado por un enlace de valencia (1-2 pares) o un ángulo de enlace de valencia (1-3 pares), $f_{ij} = 0.5$ para interacciones 1,4 (átomos separados exactamente por 3 enlaces) y $f_{ij} = 1.0$ para todos los demás casos.

2.2.2. Descripción del modelo de L-difenilalanina

El campo de fuerzas OPLS-AA ha sido utilizado en este TFM para la modelización de la molécula de L-difenilalanina y sus interacciones. En la figura 2.1 se muestra un diagrama plano con sus átomos descritos por su símbolo químico mientras en la figura 2.2 los átomos descritos con la etiqueta dada en el campo de fuerzas OPLS-AA. Los valores de los parámetros del potencial para esta molécula están dados en las Tablas 2.1-2.5 y han sido obtenidos a partir del software LigGenPar [17] del grupo de W.L. Jorgensen.



Figura 2.1. Diagrama plano de la molécula de L-difenilalanina con sus átomos etiquetados son su símbolo químico

El campo de fuerzas OPLS-AA ha sido utilizado en este TFM para la modelización de la molécula de L-difenilalanina y sus interacciones. En la figura 2.2 se muestra un diagrama plano como el anterior pero ahora con los átomos descritos con la etiqueta

dada en el campo de fuerzas OPLS-AA. Los valores de los parámetros del potencial para esta molécula están dados en las Tablas 2.1-2.5 y han sido obtenidos a partir del software LigGenPar [17] del grupo de W.L. Jorgensen.



Figura 2.2. Diagrama plano de la molécula de L-difenilalanina con sus átomos etiquetados con los símbolos definidos en el campo de fuerzas OPLS-AA

Átomo	ε (kJmol ⁻¹)	σ (nm)	q (e)
C00	1.25520	2.42000	1.0080
C01	1.25520	2.42000	1.0080
C02	2.76144	3.50000	12.0110
C03	0.00000	0.00000	1.0080
C04	2.92880	3.55000	12.0110
C05	2.92880	3.55000	12.0110
C06	7.11280	3.30000	14.0070
C07	0.00000	0.00000	1.0080
H08	1.25520	2.50000	1.0080
C09	1.25520	2.50000	1.0080
O0A	1.25520	2.42000	1.0080
N0B	0.00000	0.00000	1.0080
COC	2.76144	3.50000	12.0110
H0D	2.76144	3.50000	12.0110
C0E	1.25520	2.50000	1.0080
C0F	2.76144	3.50000	12.0110
C0G	1.25520	2.50000	1.0080
C0H	2.92880	3.55000	12.0110
COI	8.78640	2.96000	15.9990
C0J	2.92880	3.55000	12.0110
C0K	2.92880	3.55000	12.0110
COM	2.92880	3.55000	12.0110
O0N	2.92880	3.55000	12.0110
000	1.25520	2.50000	1.0080
N0P	2.92880	3.55000	12.0110
H0Q	0.00000	0.00000	1.0080
H0R	1.25520	2.42000	1.0080
H0S	1.25520	2.50000	1.0080
HOT	2.92880	3.55000	12.0110
HOU	1.25520	2.42000	1.0080
H0V	8.78640	2.96000	15.9990
HOW	2.92880	3.55000	12.0110
H0X	1.25520	2.42000	1.0080
H0Y	2.92880	3.55000	12.0110
H0Z	2.92880	3.55000	12.0110
H10	1.25520	2.42000	1.0080
H11	2.92880	3.55000	12.0110
H12	1.25520	2.42000	1.0080
H13	2.92880	3.55000	12.0110
H14	1.25520	2.42000	1.0080
H15	7.11280	3.25000	14.0070

Tabla 2.1. Parámetros de Leonard-Jones y cargas de los átomos de L-difenilalanina

H16	7.11280	3.12000	15.9990
H17	1.25520	2.42000	1.0080

Átomo	Átomo	K _r (kJmol ⁻¹ nm ⁻¹)	R _{eq} (nm)
C01	C00	392.459	0.1400
C02	C01	392.459	0.1400
C03	C02	392.459	0.1400
C04	C03	392.459	0.1400
C05	C00	392.459	0.1400
C06	C03	265.265	0.1510
C07	C06	224.262	0.1529
H08	C07	284.512	0.1090
C09	C07	265.265	0.1522
O0A	C09	476.976	0.1229
N0B	C09	410.032	0.1335
COC	N0B	282.001	0.1449
H0D	COC	284.512	0.1090
C0E	COC	224.262	0.1529
C0F	C0E	265.265	0.1510
C0G	C0F	392.459	0.1400
C0H	C0G	392.459	0.1400
C0I	C0H	392.459	0.1400
C0J	COI	392.459	0.1400
C0K	C0F	392.459	0.1400
COM	COC	265.265	0.1522
O0N	COM	476.976	0.1229
000	O0N	376.560	0.1364
N0P	C07	319.657	0.1448
N0Q	C00	307.105	0.1080
H0R	C01	307.105	0.1080
H0S	C02	307.105	0.1080
H0T	C04	307.105	0.1080
HOU	C05	307.105	0.1080
H0V	C06	284.512	0.1090
HOW	C06	284.512	0.1090
H0X	N0B	363.171	0.1010
H0Y	C0E	284.512	0.1090
H0Z	C0E	284.512	0.1090
H010	C0G	307.105	0.1080
H011	C0H	307.105	0.1080

Tabla 2.2. Parámetros de la energía de enlace de L-difenilalanina

H012	COI	307.105	0.1080
H013	C0J	307.105	0.1080
H014	C0K	307.105	0.1080
H015	000	462.750	0.0945
H016	N0P	363.171	0.1010
H017	N0P	363.171	0.1010
C05	C04	392.459	0.1400
C0K	C0J	392.459	0.1400

Tabla 2.3. Parámetros de la energía de enlace angular de L-difenilalanina

Átama	Átama-	Áto mo -	O(0)	
Atomo	Atomo	Atomo		
000	C01	002	120.000	527.184
C01	C02	C03	120.000	527.184
C02	C03	C04	120.000	527.184
C01	C00	C05	120.000	527.184
C02	C03	C06	120.000	585.760
C03	C06	C07	114.000	527.184
C06	C07	C08	110.700	313.800
C06	C07	C09	111.100	527.184
C07	C09	O0A	120.400	669.440
C07	C09	N0B	116.600	585.760
C09	N0B	C0C	121.900	418.400
N0B	COC	H0D	109.500	292.880
N0B	COC	C0E	109.700	669.440
COC	C0E	C0F	114.000	527.184
C0E	C0F	C0G	120.000	585.760
C0F	C0G	C0H	120.000	527.184
C0G	C0H	COI	120.000	527.184
C0H	COI	C0J	120.000	527.184
C0E	C0F	C0K	120.000	585.760
N0B	COC	COM	110.100	527.184
COC	COM	CON	120.400	669.440
COC	COM	000	108.000	585.760
C06	C07	N0P	109.470	470.282
C01	C00	H0Q	120.000	292.880
C00	C01	H0R	120000	292.880
C01	C02	H0S	120.000	292.880
C03	C04	НОТ	120.000	292.880
C00	C05	HOU	120.000	292.880
C03	C06	H0V	109.500	292.880
C03	C06	HOW	109.500	292.880
C09	N0B	HOX	119.800	292.880

COC	C0E	H0Y	110.700	313.800
COC	C0E	H0Z	110.700	313.800
C0F	C0G	H010	120.000	292.880
C0G	C0H	H011	120.000	292.880
C0H	C0G	H012	120.000	292.880
COI	C0J	H013	120.000	292.880
C0F	C0K	H014	120.000	292.880
COM	000	H015	113.000	292.880
C07	N0P	H016	109.500	292.880
C07	N0P	H017	109.500	292.880
C08	C07	N0P	109.500	292.880
C0K	C0J	H013	120.000	292.880
C08	C07	C09	109.500	292.880
C0J	C0K	H014	120.000	292.880
C04	C03	C06	120.000	585.760
C03	C04	C05	120.000	527.184
H0V	C06	HOW	107.800	276.144
C05	C00	H0Q	120.000	292.880
C0F	C0K	C0J	120.000	527.184
COI	C0J	C0K	120.000	527.184
H0D	COC	C0E	110.700	313.800
C04	C05	HOU	120.000	292.880
C0H	C0G	H010	120.000	292.880
C09	C07	N0P	111.200	669.440
C02	C01	H0R	120.000	292.880
C0J	COI	H0Z	120.000	292.880
C07	C06	HOW	110.700	313.800
C07	C06	HOV	110.700	313.800
C0F	C0E	H0Y	109.500	292.880
C0E	COC	COM	111.100	527.184
C0G	C0F	COK	109.500	292.880
O0N	COM	000	121.000	669.440
C0G	C0F	COK	120.000	527.184
C03	C02	H0S	120.000	292.880
C0F	C0F	H0S	109.500	292.880
C05	C04	HOT	120.000	292.880
COC	N0B	H0X	118.400	317.984
COI	C0J	H011	120.000	292.880
C00	C05	C04	120.000	527.184
H0Y	C0E	H0S	107.800	276.144
O0A	C09	NOB	122.900	669.440
H16	NOP	H017	106.400	364.845

Átomo	Átomo	Átomo	Átomo	C₀ (KJmol ⁻¹)	C ₁ (Kjmol ⁻¹)	C ₂ (Kjmol ⁻¹)	C ₃ (Kjmol ⁻¹)
C09	C07	C06	C03	-4.234	7.222	1.908	-4.895
COM	COC	C0E	C0F	-4.234	7.222	1.908	-4.895
COM	COC	N0B	C09	-2.910	-0.387	-3.816	7.113
C03	C02	C01	C00	30.334	0.000	-30.334	0.000
C0K	C0J	COI	C0H	30.334	0.000	-30.334	0.000
C0J	C0K	C0F	C0G	30.334	0.000	-30.334	0.000
C0K	C0F	C0G	C0H	30.334	0.000	-30.334	0.000
C05	C04	C03	C02	30.334	0.000	-30.334	0.000
COI	C0J	C0K	C0F	30.334	0.000	-30.334	0.000
C04	C05	C00	C01	30.334	0.000	-30.334	0.000
C0J	COI	C0H	C0G	30.334	0.000	-30.334	0.000
COI	COH	C0G	C0F	30.334	0.000	-30.334	0.000
C03	C04	C05	C00	30.334	0.000	-30.334	0.000
C04	C03	C02	C01	30.334	0.000	-30.334	0.000
C05	C00	C01	C02	30.334	0.000	-30.334	0.000
C0J	C0K	C0F	C0E	30.334	0.000	-30.334	0.000
C0H	C0G	C0F	C0E	30.334	0.000	-30.334	0.000
C0G	C0F	C0E	C0C	0.000	0.000	0.000	0.000
C0K	C0F	C0E	C0C	0.000	0.000	0.000	0.000
C0F	C0E	C0C	H0D	0.967	2.900	0.000	-3.866
C0F	C0E	C0C	N0B	-0.766	2.707	4.025	-5.966
C06	C03	C04	C05	30.334	0.000	-30.334	0.000
C06	C03	C02	C01	30.334	0.000	-30.334	0.000
C07	C06	C03	C04	0.000	0.000	0.000	0.000
C07	C06	C03	C02	0.000	0.000	0.000	0.000
C0E	COC	N0B	C09	1.933	0.000	-1.933	0.000
COC	N0B	C09	C07	30.288	-4.812	-25.476	0.000
COC	N0B	C09	O0A	25.476	0.000	-25.476	0.000
H0X	N0B	C09	C07	20.502	0.000	-20.502	0.000
H0X	N0B	C09	O0A	20.502	0.000	-20.502	0.000
H0X	N0B	C0C	C0M	0.000	0.000	0.000	0.000
H0X	N0B	C0C	C0E	0.000	0.000	0.000	0.000
H0X	N0B	C0C	H0D	0.000	0.000	0.000	0.000
H16	N0P	C07	C09	-1.268	3.021	1.745	-3.498
H17	N0P	C07	C09	-1.268	3.021	1.745	-3.498
H16	N0P	C07	C06	-1.268	3.021	1.745	-3.498
H17	N0P	C07	C06	-1.268	3.021	1.745	-3.498
H16	N0P	C07	H08	0.837	2.510	0.000	-3.347
H17	N0P	C07	H08	0.837	2.510	0.000	-3.347
HOR	C01	C00	C05	30.334	0.000	-30.334	0.000
H0S	C02	C03	C04	30.334	0.000	-30.334	0.000

 Tabla 2.4.
 Parámetros de Ryckaert-Bellemans para diedros de L-difenilalanina

27

H0S	C02	C01	C00	30.334	0.000	-30.334	0.000
HOT	C04	C03	C02	30.334	0.000	-30.334	0.000
H12	COI	C0H	C0G	30.334	0.000	-30.334	0.000
H0T	C04	C05	C00	30.334	0.000	-30.334	0.000
H0Q	C00	C05	C04	30.334	0.000	-30.334	0.000
H0R	C01	C02	C03	30.334	0.000	-30.334	0.000
H14	C0K	C0F	C0G	30.334	0.000	-30.334	0.000
H12	COI	C0J	C0K	30.334	0.000	-30.334	0.000
H13	C0J	COI	C0H	30.334	0.000	-30.334	0.000
H0U	C05	C04	C03	30.334	0.000	-30.334	0.000
H11	C0H	C0G	C0F	30.334	0.000	-30.334	0.000
H10	C0G	C0H	COI	30.334	0.000	-30.334	0.000
H10	C0G	C0F	C0K	30.334	0.000	-30.334	0.000
H0Q	C00	C01	C02	30.334	0.000	-30.334	0.000
H14	C0K	C0J	COI	30.334	0.000	-30.334	0.000
HOU	C05	C00	C01	30.334	0.000	-30.334	0.000
H11	C0H	COI	C0J	30.334	0.000	-30.334	0.000
H13	C0J	C0K	C0F	30.334	0.000	-30.334	0.000
H14	C0K	C0F	C0E	30.334	0.000	-30.334	0.000
HOT	C04	C03	C06	30.334	0.000	-30.334	0.000
H0S	C02	C03	C06	30.334	0.000	-30.334	0.000
H10	C0G	C0F	C0E	30.334	0.000	-30.334	0.000
H0R	C01	C00	H0Q	30.334	0.000	-30.334	0.000
H0S	C02	C01	HOR	30.334	0.000	-30.334	0.000
HOU	C05	C00	H0Q	30.334	0.000	-30.334	0.000
HOU	C05	C04	H0T	30.334	0.000	-30.334	0.000
H11	C0H	C0G	H10	30.334	0.000	-30.334	0.000
H13	C0J	COI	H12	30.334	0.000	-30.334	0.000
H12	COI	C0H	H11	30.334	0.000	-30.334	0.000
H14	C0K	C0J	H13	30.334	0.000	-30.334	0.000
H0V	C06	C03	C02	0.000	0.000	0.000	0.000
H0Z	C0E	C0F	C0K	0.000	0.000	0.000	0.000
H0Z	C0E	C0F	C0G	0.000	0.000	0.000	0.000
H0V	C06	C03	C04	0.000	0.000	0.000	0.000
HOW	C06	C03	C04	0.000	0.000	0.000	0.000
H0Y	C0E	C0F	C0G	0.000	0.000	0.000	0.000
HOW	C06	C03	C02	0.000	0.000	0.000	0.000
H0Y	C0E	C0F	C0K	0.000	0.000	0.000	0.000
H0Z	C0E	C0C	COM	-0.209	-0.628	0.000	0.837
H0Y	C0E	C0C	COM	-0.209	-0.628	0.000	0.837
H0V	C06	C07	C09	-0.209	-0.628	0.000	0.837
H0W	C06	C07	C09	-0.209	-0.628	0.000	0.837
H08	C07	C06	C03	0.967	2.900	0.000	-3.866
H0V	C06	C07	H08	0.628	1.883	0.000	-2.510

28

HOW	C06	C07	H08	0.628	1.883	0.000	-2.510
H0Y	C0E	COC	H0D	0.628	1.883	0.000	-2.510
H0Z	C0E	COC	H0D	0.628	1.883	0.000	-2.510
H0Z	C0E	COC	N0B	0.971	2.912	0.000	-3.883
H0Y	C0E	COC	N0B	0.971	2.912	0.000	-3.883
HOW	C06	C07	N0P	-4.096	5.088	2.966	-3.958
H0V	C06	C07	N0P	-4.096	5.088	2.966	-3.958
H0D	COC	N0B	C09	0.000	0.000	0.000	0.000
H15	000	COM	COC	26.150	-3.138	-23.012	0.000
H15	000	COM	O0N	23.012	0.000	-23.012	0.000
N0B	C09	C07	C06	0.734	-9.985	-0.791	10.042
N0B	C09	C07	H08	0.000	0.000	0.000	0.000
N0P	C07	C09	N0B	12.219	6.123	-5.113	-13.230
N0P	C07	C09	O0A	0.000	0.000	0.000	0.000
N0P	C07	C06	C03	-1.674	1.674	0.000	0.000
O0N	COM	COC	C0E	0.000	0.000	0.000	0.000
O0A	C09	C07	C06	0.000	0.000	0.000	0.000
O0A	C09	C07	H08	0.000	0.000	0.000	0.000
O0N	COM	COC	H0D	0.000	0.000	0.000	0.000
O0N	COM	COC	N0B	0.000	0.000	0.000	0.000
000	COM	COC	C0E	5.318	0.732	-2.284	-3.766
000	COM	COC	H0D	0.000	0.000	0.000	0.000
000	COM	COC	N0B	0.000	0.000	0.000	0.000

Tabla 2.5. Parámetros de torsión impropia para diedros de L-difenilalanina

_

Átomo	Átomo	Átomo	Átomo	ξ ₀ (kJmol ⁻¹)	k _ξ (kJmol ⁻¹)
C0K	C0F	COE	C0G	180	10.46
C06	C03	C02	C04	180	10.46
H0X	N0B	C09	COC	180	10.46
H0Q	C00	C01	C05	180	10.46
H0R	C01	C00	C02	180	10.46
H0S	C02	C01	C03	180	10.46
HOT	C04	C03	C05	180	10.46
HOU	C05	C00	C04	180	10.46
H10	C0G	C0F	C0H	180	10.46
H12	COI	C0H	C0J	180	10.46
H13	C0J	COI	C0K	180	10.46
H14	C0K	C0F	C0J	180	10.46
H11	C0H	C0G	COI	180	10.46
N0B	C09	C07	O0A	180	43.932
000	COM	COC	O0N	180	43.932

2.2.3. Descripción del modelo de 2-propanol

La molécula de isopropanol se ha modelado en este TFM con el campo de fuerzas OPLS-AA. En la figura 2.3 se muestra un diagrama plano de la molécula etiquetando los átomos con su símbolo químico (izquierda) y otro diagrama equivalente (derecha), pero con los átomos etiquetados con el símbolo usado en los archivos de entrada de GROMACS. En las tablas 2.6-2.9 se muestran los valores de los parámetros de este modelo en el campo de fuerzas OPLS-AA.



Figura 2.3. Diagramas planos de la molécula de 2-propanol con sus átomos etiquetados con sus símbolos químicos (izquierda) o con las etiquetas definidas en el campo de fuerzas OPLS-AA (derecha)

Átomo	σ (nm)	ε (kJmol ⁻¹)	q (e)
HC1	2.50000	1.25520	0.060
CT2	3.50000	2.76144	-0.180
CT3	3.50000	2.76144	0.205
CT4	3.50000	2.76144	-0.180
HC5	2.50000	1.25520	0.060
HC6	2.50000	1.25520	0.060
HC7	2.50000	1.25520	0.060
HC8	2.50000	1.25520	0.060
HC9	2.50000	1.25520	0.060
OH	3.12000	7.11280	-0.683
HO	0.00000	0.00000	0.418
HC12	2.50000	1.25520	0.060

Tabla 2.6. Parámetros Leonard-Jones y cargas de los átomos de la molécula de 2-propanol

 Tabla 2.7. Parámetros de la energía de enlace lineal de la molécula de 2-propanol

Átomo Átomo *r*_{eq (}nm₎ K_r (KJ mol⁻¹ nm²)

HC1	CT2	0.10900	284512.0
CT2	CT3	0.15290	224262.4
CT2	HC8	0.10900	284512.0
CT2	HC9	0.10900	284512.0
CT3	CT4	0.15290	224262.4
CT3	OH10	0.14100	267776.0
CT3	HC12	0.10900	284512.0
OH10	HO11	0.09450	462750.4
CT4	HC5	0.10900	284512.0
CT4	HC6	0.10900	284512.0
CT4	HC7	0.10900	284512.0

Tabla 2.8. Parámetros de la energía de flexión angular de la molécula de 2-propanol

Átomo	Átomo	Átomo	Θ _{eq} (°)	K _O KJ mol ⁻¹ rad ⁻²
HC1	CT2	CT3	110.700	313.800
HC1	CT2	HC8	107.800	276.144
HC1	CT2	HC9	107.800	276.144
CT2	CT3	CT4	112.700	488.273
CT2	CT3	OH10	109.500	418.400
CT2	CT3	HC12	110.700	313.800
CT3	CT2	HC8	110.700	313.800
CT3	CT2	HC9	110.700	313.800
CT3	CT4	HC5	110.700	313.800
CT3	CT4	HC6	110.700	313.800
CT3	CT4	HC7	110.700	313.800
CT3	OH10	HO11	108.500	460.240
CT4	CT3	OH10	109.500	418.400
CT4	CT3	HC12	110.700	313.800
HC5	CT4	HC6	107.800	276.144
HC5	CT4	HC7	107.800	276.144
HC6	CT4	HC7	107.800	276.144
HC8	CT2	HC9	107.800	276.144

Tabla 2.9. Parámetros de la energía de torsión de la molécula de 2-propanol

Átomo	Átomo	Átomo	Átomo	C ₀ (KJmol ⁻¹)	C ₁ (KJmol ⁻¹)	C ₂ (KJmol ⁻¹)	C ₃ (KJmol ⁻¹)
HC1	CT2	CT3	CT4	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
HC1	CT2	CT3	OH10	0.97905	2.93716	0.00000	-3.91622
HC1	CT2	CT3	HC12	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
CT2	CT3	CT4	HC5	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040

CT2	CT3	CT4	HC6	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
CT2	CT3	CT4	HC7	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
CT2	CT3	OH10	HO11	-0.44350	3.83255	0.72801	-4.11705
CT4	CT3	CT2	HC8	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
CT4	CT3	CT2	HC9	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
CT4	CT3	OH10	HO11	-0.44350	3.83255	0.72801	-4.11705
HC5	CT4	CT3	OH10	0.97905	2.93716	0.00000	-3.91622
HC5	CT4	CT3	HC12	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
HC6	CT4	CT3	OH10	0.97905	2.93716	0.00000	-3.91622
HC6	CT4	CT3	HC12	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
HC7	CT4	CT3	OH10	0.97905	2.93716	0.00000	-3.91622
HC7	CT4	CT3	HC12	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
HC8	CT2	CT3	OH10	0.97905	2.93716	0.00000	-3.91622
HC8	CT2	CT3	HC12	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
HC9	CT2	CT3	OH10	0.97905	2.93716	0.00000	-3.91622
HC9	CT2	CT3	HC12	0.62760	1.88280	0.00000	-2.51040
HO11	OH10	CT3	HC12	0.94140	2.82420	0.00000	-3.76560

2.2.4. Descripción del modelo del agua

La molécula de agua se ha modelado en este TFM con la versión flexible del modelo TIP4P/2005[18]. El modelo TIP4P/2005f [9] consta de un sitio de Lennard-Jones para el átomo de oxígeno (O) y tres sitios de carga, dos en la posición de los hidrógenos (H) y uno en el denominado sitio M localizado en el bisector del ángulo HOH (ver figura 2.4) y a la distancia de 0.1546 nm del átomo de oxígeno.



Figura 2.4. Diagrama del modelo TIP4P/2005f de agua en el que se presentan los sitios de interacción del modelo, así como las distancias y ángulos representativos.

La energía intramolecular se compone de un término de energía de los enlaces (O-H), que viene dada por un potencial Morse, y de un término relativo a la flexión del ángulo HOH descrita por el modelo de oscilador armónico. Las ecuaciones de ambos términos toman la forma:

$$E_{OH} = D_r [1 - exp(r_{OH} - r_{eq})]^2$$
(2.8)

$$E_{HOH} = \frac{1}{2} k_{\theta} [\theta - \theta_0]^2 \tag{2.9}$$

donde las constantes toman los valores D_r = 432.581 kJmol⁻¹, r_{eq} = 0.09419 nm, k_{θ} = 367.810 kJmol⁻¹ rad⁻², y θ_0 = 107.41°.

La interacción intermolecular entre las moléculas de agua se evalúa mediante los términos de Leonard-Jones y Coulombic de acuerdo a la ecuación (2.7). Los parámetros de Leonard-Jones y las cargas se dan en la Tabla adjunta.

Átomo	ε(kJ, mol⁻1)	σ (nm)	<i>q</i> (e)
М	0.0	0.0	-1.1128
0	0.77490	0.31644	0.0
Н	0.0	0.0	0.5564

Tabla 2.10. Parámetro de Leonard-Jones de los átomos de agua en el modelo TIP4P/2005f

2.3. Detalles de las simulaciones

Se han llevado a cabo simulaciones de los sistemas {*x* L-difenilalanina + (1-*x*) agua} y [*x* L-difenilalanina + (1-*x*) 2-propanol} en el colectivo NpT desde 238.15 K a 328.15 K con un paso de 10 K a la presión de 1bar. El número de partículas totales ha sido de 2000 y el número de partículas de soluto seleccionadas fue de 0, 1, 2, 4 y 8 que se corresponde con las fracciones molares x = 0,0005, 0,0010, 0.0020, 0.0040. La temperatura se ha fijado con el termostato de Nose-Hoover [15, 16] con una constante de tiempo de 2 ps y la presión se ha mantenido constante con el baróstato de Parinello-Ramman [13, 14] con la misma constante de tiempo. Las interacciones de largo alcance. Las interacciones culómbicas se han determinado con el "Particle Mesh Ewald sumation method" [19] usando el mismo radio de corte que en Lennard-Jones para el cálculo de las interacciones de largo alcance. La suma en espacio reciproco se ha evaluado usando un polinomio de o de interpolación de grado 4 con un tamaño

de grid de 0.1 nm. El paso de tiempo de integración se ha fijado en 0.0005 ps y se han simulado 5 ns.

Las configuraciones iniciales (conf.gro) se han obtenido con el módulo gmx insert-molecules de Gromacs haciendo uso de los archivos.gro de cada molécula. Estos últimos se han obtenido de web LigGenPar [17] del campo de fuerzas OPLS-AA para la molécula de L-difenilalanina mientras que para agua y 2-propanol se ha elaborado con la ayuda del paquete informático Molden. El procedimiento de equilibrado ha consistido, en primer lugar, en una simulación en el colectivo NpT a T=298,15 K y p = 100 bar usando un paso de tiempo de 0.00001 ps durante 2000000 millones de pasos de simulación y, en segundo lugar, la configuración final se ha usado como configuración inicial en una simulación NpT con paso de tiempo de 0.0005 ps durante un millón de pasos en las mismas condiciones de presión y temperatura.

Los archivos topol.top de las moléculas se han obtenido de LigGenPar para Ldifenilalanina y de la web de SklogWiki [20] para TIP4P/2005f. El topol.top de 2 propanol se ha elaborado a partir de la información del modelo en la carpeta opls.ff en el paquete GROMACS. A partir de estos se ha elaborado los topol.top de las mezclas. Las interacciones de Lennard-Jones cruzadas fueron fijadas de acuerdo con la regla de combinación geométrica. Como se mostrará más adelante esta regla permite una adecuada descripción de os sistemas objetos de estudio y no será necesario modificarla.



3. Resultados y discusión

3.1. L-difenilalanina en agua

Las densidades ρ a las temperaturas de 238.15, 248.15, 258.15, 268.15, 278.15, 288.15, 298.15, 308.15, 318.15, 328.15 K y a la presión de 1 bar obtenidas mediante simulación para agua pura y disoluciones acuosas de L-difenilalanina de fracción molar de soluto, *x*=0.0005, 0.001, 0.002, 0.004 se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1. Densidades	o del del sistema	{x L-difenilalanina +	(1 – x) aqua} a	a temperatura	Ta 1 bar.
Tabla bill bonolaaaoo	o doi doi bibibina		(nyagaaja	a comportacara	/ a / ban

Т(К)			ρ (kgm ⁻³)		
	x = 0.000	x = 0.0005	x = 0.001	<i>x</i> =0.002	<i>x</i> =0.004
238.15	978.28	981.46	983.97	992.53	1001.96
248.15	988.30	991.29	992.64	999.71	1007.57
258.15	994.12	996.09	998.98	1003.82	1011.22

268.15	997.87	1000.03	1001.90	1006.31	1013.46
278.15	998.91	1001.19	1003.17	1007.11	1014.12
288.15	998.59	1000.45	1002.50	1006.22	1012.35
298.15	996.81	998.60	1000.39	1004.14	1010.00
308.15	994.21	995.98	997.47	1000.93	1007.08
318.15	990.70	992.28	993.79	997.08	1002.53
328.15	986.26	987.75	989.13	992.21	997.50

Los datos de densidad ρ correspondientes a la temperatura *T*= 298.15 K se representan en la Figura 3.1. Como se puede apreciar la densidad aumenta al aumentar la fracción molar siguiendo un comportamiento lineal. Los datos de simulación han sido ajustados a una línea recta $\rho = A + B x$ obteniendo un valor de la pendiente de *B* = 3305 +- 120 kg m⁻³.



Figura 3.1. Densidad ρ del sistema *x* L-difenilalanina +(1 – *x*) agua a *T* = 298.15 K y *p* =1 bar y representada frente a la fracción molar de soluto *x*. Puntos son resultados de simulación y la línea se corresponde con un ajuste lineal.

En la figura 3.2 se representa las densidades experimentales del mismo sistema a la temperatura de 298.15 K y representada frente a la fracción molar del soluto. Estas medidas han sido realizadas por Jacobo Troncoso en el Laboratorio de Propiedades Termofísicas de la Universidad de Vigo por medio de un densímetro Anton Paar DMA5000 y han sido utilizadas en este estudio con el objeto de poder analizar si el modelo usado en este trabajo reproduce adecuadamente el comportamiento experimental. Como puede observarse, el rango de composición medido es muy estrecho debida a la pequeña solubilidad de L-difenilalanina en agua. Esta es la razón por la que los puntos aparece con mucha mayor dispersión que en los resultados de simulación. Al igual que en los resultados de simulación, las densidades aumentan con la fracción molar de forma lineal. Mediante un ajuste a una línea recta ($\rho = A + Bx$) se ha obtenido una pendiente de B = 3281 + 140 kg m⁻³. Al comparar con la pendiente de simulación observamos una gran concordancia entre ambos valores.



Figura 3.2. Densidad ρ del sistema x L-difenilalanina +(1 – *x*) agua a *T* = 298.15 K y *p* =1 bar y representada frente a la fracción molar de soluto *x*. Puntos son resultados experimentales y la línea se corresponde con un ajuste lineal.

Este tipo de análisis ha sido realizado para el resto de temperaturas de este sistema, tanto para los datos de simulación como los datos experimentales. En la figura 3.3 se muestran los valores de la pendiente *B* en función de la temperatura para los datos experimentales y de simulación. Como puede observarse la consistencia es muy buena. La desviación observada para la temperatura de 293.15 K indica algún error en las medidas experimentales. En consecuencia, se concluye, que el modelo reproduce muy bien los resultados experimentales. Por tanto, mantendremos las interacciones Lennard-Jones de cruce entre agua y L-difenilalanina a las obtenidas por la regla geométrica.



Figura 3.3. Pendiente *B* del ajuste ($\rho = A + Bx$) en función de la temperatura. Los puntos de simulación tienen color azul y los puntos experimentales son de color rosado

Las densidades de este sistema obtenidas por simulación se han representado en función de la temperatura para cada fracción molar (x=0, 0.0005, 0.001, 0.002, 0.004) en la figura 3.4. Como puede observarse en todos los casos la densidad crece al aumentar la temperatura desde la temperatura más baja, alcanza un máximo a una temperatura intermedia (la denominada temperatura del máximo de la densidad T_{MD}), y a partir de esta temperatura comienza a decrecer. La T_{MD} parece disminuir ligeramente al aumentar la composición.



Figura 3.4. Densidad ρ del sistema x L-difenilalanina +(1 – *x*) agua y representada frente a la temperatura *T*. Los puntos son datos de simulación y las líneas representan ajustes a un polinomio cúbico en temperatura. Las fracciones molares se dan en la leyenda de la figura

Con el objeto de obtener una estimación cuantitativa de la T_{MD} los datos de densidad han sido ajustados a un polinomio cúbico ($\rho = C_0 + C_1 T + C_2 T^2 + C_3 T^3$) y la T_{MD} se ha obtenido resolviendo (dp/dT) = 0. Los valores de la T_{MD} se muestran en la Tabla 3.2 y se han representado en la Figura 3.5. Como puede verse la T_{MD} disminuye ligeramente con la temperatura y de forma lineal. Mediante una regresión lineal (T_{MD} = D + E x) de estos datos hemos obtenido una pendiente de E = -1320 + 85 K.



Tabla 3.2. Temperatura del máximo de la densidad para el sistema x L-difenilalanina +(1 - x) agua

39

Figura 3.5. Variación de la temperatura del máximo de densidad T_{MD} frente a la fracción molar de Ldifenilalanina en agua. Puntos son datos de simulación y la línea se corresponde con un ajuste lineal.

En la figura 3.6 se muestra la figura equivalente a la figura 3.5, pero obtenida a partir de las medidas experimentales de la densidad de este sistema. Como podemos observar en la figura, los puntos siguen una línea recta y disminuyen con la composición como en los resultados de simulación. La pendiente del ajuste lineal es en este caso E = -1603 + -240 K que se compara razonablemente bien con el resultado de simulación teniendo en cuenta la dispersión de los datos experimentales. Es importante destacar la T_{MD} en disoluciones acuosos es una propiedad difícil de capturar mediante simulación de modelos no polarizables.



Figura 3.6. Variación de la temperatura del máximo de densidad *T*_{MD} frente a la fracción molar de Ldifenilalanina en agua. Puntos son datos experimentales y la línea se corresponde con un ajuste lineal.

El volumen molar parcial de L-difenilalanina v_{phe} en agua se puede evaluar a a partir del volumen molar v_m de la mezcla a través de la sigiente relación

$$v_{phe} = v_m + (1 - x) \left(\frac{\partial v_m}{\partial x}\right)$$
(3.1)

que a dilución infinita toma la forma

$$v_{phe}^{\infty} = v_m(x=0) + \left(\frac{\partial v_m}{\partial x}\right)_{x=0}$$

(3.2)

Como ejemplo del cálculo seleccionamos la temperatura de 298.15 K cuyos datos de volumen molar v_m se presentan en la figura 3.7 frente a la fracción molar. Como puede observarse la tendencia es lineal lo que nos permite realizar regresión lineal e identificar la pendiente de la recta con la derivada de la ecuación 3.2. Sumándole a esta cantidad el volumen molar de agua pura a esa temperatura se completa el cálculo

de v_{phe}^{∞} de acuerdo con la ecuación 3.2. El valor obtenido a 298.15 K es de $v_{phe}^{\infty} = 256 cm^3 mol^{-1}$.

Este análisis ha sido realizado para el resto de temperaturas y los v_{phe}^{∞} obtenidos se han representado en la Figura 3.8 frente a la temperatura y comparados con sus homólogos experimentales. Como puede observarse, v_{phe}^{∞} aumenta con la temperatura en completa consonancia con el descenso de la T_{MD} con la composición. Además, los valores de simulación muestran un muy buen acuerdo con los resultados experimentales.



Figura 3.7. Volumen molar v_m del sistema x L-difenilalanina +(1 – x) agua a T = 298.15 K y p =1 bar y representada frente a la fracción molar de soluto x. Puntos son resultados de simulación y la línea se corresponde con un ajuste lineal.



Figura 3.8. Volumen molar parcial de L-difenilalanina en agua a dilución infinita v_{phe}^{∞} en función de la temperatura. Puntos azules son datos de simulación y puntos rosados son datos experimentales

3.2. L-difenilalanina en 2-propanol

Las densidades ρ obtenidas por simulación a temperaturas desde 238.15 K a 328.15 K con un intervalo de 10 K y a presión atmosférica, para 2 propanol puro y sus mezclas con L-difenilalanina de fracciones molares de soluto *x* = 0.005, 0.001, 0.002 y 0.004, se muestran en la Tabla 3.3.

Tabla 3.3. Densidades ρ del del sistema {*x* L-difenilalanina +(1 - *x*) 2propanol} a la temperatura *T* a 1 bar.

Т (К)			ρ (kgm ⁻³)		
	x = 0.000	x = 0.0005	x = 0.001	<i>x</i> =0.002	<i>x</i> =0.004
248.15	854.86	855.55	856.30	858.10	860.84
258.15	845.42	846.33	847.31	848.71	851.48
268.15	836.00	836.75	837.66	839.10	841.95
278.15	826.36	827.25	828.28	829.79	832.26
288.15	816.63	817.47	818.09	819.78	822.45
298.15	806.58	807.22	807.75	809.38	812.29
308.15	796.10	796.68	797.81	799.12	802.19
318.15	785.38	786.41	786.87	788.35	791.24
328.15	774.19	774.77	775.45	776.84	780.03

En la Figura 3.9 se presentan los puntos de datos de densidad ρ de este sistema a 298.15 K y 1 bar representados frente a la fracción molar. Se observa que los puntos siguen una línea recta y a medida que aumenta la concentración aumenta la densidad. La regresión lineal ($\rho = A + Bx$) de estos datos ha dado como resultado una pendiente de B = 1444+-38 kgm⁻³.



Figura 3.9. Densidad ρ del sistema x L-difenilalanina +(1 – x) 2propanol a T = 298.15 K y p = 1 bar y representada frente a la fracción molar de soluto x. Puntos son resultados de simulación y la línea se corresponde con un ajuste lineal.

En la figura 3.10 se representan los datos de densidad experimentales de este sistema a 298.15 K y 1 bar representada frente la fracción molar. Como puede observarse las densidades aumentan con la composición mostrando un incremento lineal dentro de la incertidumbre de las medidas. Al igual que en el caso del sistema acuoso, la solubilidad de L-difenilalanina en 2-propanol es muy baja y el rango de variación de la densidad en ese intervalo es muy pequeño, muy cerca de la sensibilidad del equipo experimental. A pesar de ello las medidas permiten observar el aumento lineal con la composición como en el caso de los resultados de simulación. Ajustando los datos experimentales a una línea recta ($\rho = A + B x$) se obtiene una pendiente de $B = 1470 + 200 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$. Este resultado concuerda muy bien con el obtenido por simulación.



Figura 3.10. Densidad ρ del sistema x L-difenilalanina +(1 – *x*) 2propanol a *T* = 298.15 K y *p* =1 bar y representada frente a la fracción molar de soluto *x*. Puntos son resultados experimentales y la línea se corresponde con un ajuste lineal.

En la figura 3.11 se representa el valor de la pendiente *B* en función de la temperatura obtenido usando resultados de simulación y resultados experimentales. El acuerdo es de nuevo muy bueno entre ambos conjuntos de datos. Las diferencias visibles se enmarcan dentro de las esperadas teniendo en cuanta la dispersión obtenida en las medidas experimentales. Por todo ello, se ha decidido no modificar las interacciones cruzadas de Lennard-Jones entre 2propanol y L-difenilalanina.



Figura 3.11. Pendiente *B* del ajuste ($\rho = A + Bx$) en función de la temperatura. Los puntos de simulación tienen color azul y los puntos experimentales son de color rosado

La densidad del sistema {L-difenilalanina+2propanol} se representa en la figura 3.12 en función de la temperatura para cada composición estudiada. En este caso, la densidad tiene un comportamiento regular, disminuyendo con la temperatura, con es habitual en la mayoría de líquidos.



Figura 12. Densidad ρ del sistema x L-difenilalanina +(1 – *x*) 2propanol y representada frente a la temperatura *T*. Los puntos son datos de simulación y las fracciones molares se dan en la leyenda de la figura

El volumen molar parcial a dilución infinita de L-difenilalanina v_{phe}^{∞} en 2propanol se ha evaluado de acuerdo a la ecuación 3.2, es decir, a través del volumen molar de 2-propanol puro y de la derivada del volumen molar con respecto a la fracción molar. El v_m para este sistema tiene un comportamiento lineal frente a la composición (en la región de concentración estudiada en este trabajo) para todas las temperaturas estudiadas, como se muestra en la figura 3.13 para la temperatura de 298.15 K. Por tanto, la derivada de la ecuación se ha identificado con la pendiente de la recta de ajuste a los datos de v_m frente a *x*. El volumen molar parcial v_{phe}^{∞} así obtenido se muestra en la figura 3.14 comparado con sus homólogos experimentales mostrándose un razonable acuerdo.



Figura 3.14. Volumen molar v_m del sistema *x* L-difenilalanina +(1 – *x*) 2propanol a *T* = 298.15 K y *p* =1 bar y representada frente a la fracción molar de soluto *x*. Puntos son resultados de simulación y la línea se corresponde con un ajuste lineal



Figura 3.15. Volumen molar parcial de L-difenilalanina en 2propanol a dilución infinita v_{phe}^{∞} en función de la temperatura. Puntos azules son datos de simulación y puntos rosados son datos experimentales

47



4. Conclusiones

- En este trabajo se han llevado a cabo simulaciones de dinámica molecular de cuatro disoluciones diluidas de L-difenilalanina en agua y 2 propanol (fracciones molares de soluto 0.0005, 0.001, 0.002, 0.004) así como de los disolventes puros. Las simulaciones se han llevado a cabo el colectivo isotérmico isobárico a la presión de 1 bar y desde la temperatura de 238.15K hasta 328.15 K cada 10 K.
- La molécula de agua ha sido modelada utilizando la versión flexible del modelo TIP4P/2005 de agua. Para 2-propanol y L-difenilalanina se ha utilizado el modelo OPLS-AA.
- Las interacciones Lennard-Jones cruzadas entre soluto y disolvente se han evaluado de acuerdo a la regla de combinación geométrica. Esta es una elección arbitraria y su viabilidad ha sido objeto de análisis en este trabajo.
- Para ello, se han determinado en cada caso la densidad, el volumen molar y el volumen molar parcial de L-difenilalanina a dilución infinita. Para las disoluciones acuosas, además, se ha determinado la temperatura del máximo de densidad.
- Los resultados de simulación han sido comparados con sus homólogos experimentales que han sido determinados en el Laboratorio de Propiedades Termofísicas de la Universidad de Vigo por el profesor Jacobo Troncoso. La concordancia entre ambos conjuntos de datos ha sido muy buena tanto en

aspectos cuantitativos como cualitativos. Este punto nos ha llevado a concluir que nos es necesario modificar las interacciones Lennard-Jones cruzadas entre soluto y disolvente. Por tanto, las interacciones cruzadas obtenidas mediante la regla de combinación geométrica han resultado una buena elección.

• En definitiva, el modelo usado en este estudio es un buen punto de partida para el estudio del proceso de agregación de L-difenilalanina que juega un papel relevante en un número de procesos biológicos

50

Referencia

[1] P. Tamamis, L. Adler-Abramovich, M. Reches, K. Marshall, P. Sikorski, L. Serpell, E. Gazit, and G. Archontis, Self-Assembly of Phenylalanine Oligopeptides: Insights from Experiments and Simulations, Biophysical Journal 2009, 96(12), 5020–5029.

[2] R. Huang, Y. Wang, W. Qi, R. Su, and Z. He, Temperature-induced reversible selfassembly of diphenylalanine peptide and the structural transition from organogel to crystalline nanowires, Nanoscale Research Letters 2014, 9, No. 653 (1-9).

[3] G. Wei, Z. Su, N. P. Reynolds, P. Arosio, I. W. Hamley, E. Gazit, and R. Mezzenga, Self-assembling peptide and protein amyloids: from structure to tailored function in nanotechnology, Chem. Soc. Rev., 2017, 46, 4661-4708.

[4] C. Ke, R. H. Zhou, L. C. Serpell, R. Riek, T. P. J. Knowles, H. A. Lashuel, E. Gazit, I. W. Hamley, T. P. Davis, M. Fandrich, D. E. Otzen, M. R. Chapman, C. M. Dobson, D. S. Eisenberg and R. Mezzenga, Half a century of amyloids: past, present and future, Chem. Soc. Rev., 2020, 49, 5473–5509.

[5] S. Shaham-Niv, L. Adler-Abramovich, L. Schnaider and E. Gazit, Extension of the generic amyloid hypothesis to nonproteinaceous metabolite assemblies, Sci. Adv., 2015, 1, e1500137.

[6] M. P. Allen, D. J. Tildesley, Computer Simulation of Liquids (Oxford University Press, 1987)

[7] D. Frenkel, B. Smit, Understanding Molecular Simulation (Academic Press, London, 2002).

[8] The William L. Jorgensen Research Group. http://zarbi.chem.yale.edu/

[9] M. A. González, J. L. F: Abascal, A flexible model for water based on TIP4P/2005, J. Chem. Phys. 2011, 135, No. 224516.

[10] C. W. Gear, Numerical Initial Values Problems in Ordinary Differential Equations (Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1971).

[11] Loup Verlet "Computer "Experiments" on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Leonard-Jones Molecules", Physical Review 1967, 159, 98-103.

[12] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, J. R. Haak, Molecular-Dynamics with Coupling to an External Bath, Journal of Chemical Physics. 1984, 81 (8), 3684–3690.

[13] M. Parrinello and A. Rahman, Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method, J. Appl. Phys. 1981, 52, 7182-7190.

[14] S. Nosé and M. L. Klein, Constant pressure molecular dynamics for molecular systems, Mol. Phys. 50 (1983) 1055-1076.

[15] S. Nosé, A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble, Mol. Phys. 1984, 52, 255-268.

[16] W. G. Hoover, Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions, Phys. Rev. A, 1985, 31(3) 1695-1697.

[17] LigParGen, http://zarbi.chem.yale.edu/ligpargen/

[18] J. L. F. Abascal, C. Vega, A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005, J. Chem. Phys. 123 (2005) No. 234505.

[19] U. Essmann, L. Perera, M. L. Berkowitz, T. Darden, H. Lee, and L. G. Pedersen, A smooth particle mesh Ewald method, J. Chem. Phys. 1995 103, No. 8577.[20] SklogWiki http://www.sklogwiki.org