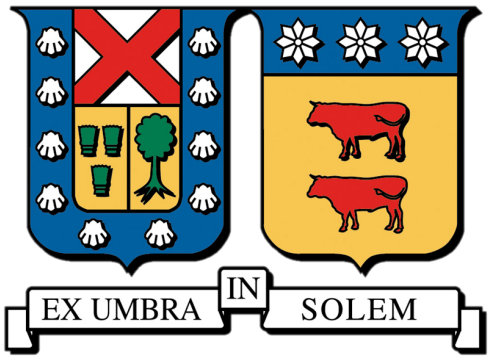
UNIVERSIDAD TÉCNICA FEDERICO SANTA MARÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MECÁNICA



DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UNA CONDICIÓN DE BORDE NO LINEAL EN LA ECUACIÓN DE POISSON-BOLTZMANN PARA MODELAR LA ASIMETRÍA DE CARGAS EN SOLVATACIÓN, UTILIZANDO EL MÉTODO DE ELEMENTOS DE FRONTERA

KENNETH MAXWELL STYLES CANESSA

MEMORIA DE TITULACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL MECÁNICO

Profesor Guía: PhD. Christopher Cooper Villagrán
Profesor Correferente: PhD. Harvey Zambrano Rodríguez

ENERO - 2022

Agradecimientos

Siete años de universidad pasaron rápido. Tenía muchas expectativas de estos dos últimos años, pero resultaron ser completamente distintos a lo que me esperaba. No recomiendo la experiencia universitaria pandémica pero mirando hacia atrás creo que me ha servido para cambiar y crecer como persona. Y ahora, antes de dejar de ser estudiante quiero tomarme el tiempo de agradecer a los que han estado conmigo en este viaje.

A mi mamá, a Henry, a mi papá y a Elena por el apoyo y la compañía, especialmente en el último tiempo. No estaría donde estoy sin ustedes.

A Consuelo, Eduardo, Fernando y Marcela, mejor conocidos como "Los Jóvenes", por las noches de estudio, las tallas internas y los momentos. Me siento afortunado y agradecido de que estén en mi vida.

A Francisco, Joaquín y Tamara, hemos pasado juntos gran parte de nuestras vidas y espero que siga siendo así. Se que siempre puedo contar con ustedes.

A mi profesor guía Christopher Cooper por la motivación, orientación y buena disposición en este proceso, desde que me llamaron la atención los temas de CFD hasta los últimos días trabajando en mi tesis.

Y a todas las personas que de una forma u otra marcaron mi vida universitaria, muchas gracias.

Desarrollo e Implementación de una Condición de Borde No Lineal en la Ecuación de Poisson-Boltzmann Para Modelar la Asimetría de Cargas en Solvatación, Utilizando el Método de Elementos de Frontera

Abstract

In molecular electrostatics, the boundary elements method (BEM) has certain advantages over other numerical methods. One of the wide-used BEM models is the Poisson Boltzmann model (PB), which uses a continuous approach to represent the solvent in a solute-solvent interaction.

One of the issues with the PB model is that it doesn't account for charge-hydration assymetry: the fact that a water molecule can approach a negative charged molecule or ion more closely than it can to positive ones. The SLIC model includes a non linear boundary condition in the PB model to address this effect; but has an issue computing solvation energies for a specific problem: two atoms moving away from each other.

In this work, an improvement is proposed for the SLIC model and implemented using Python and the Bempp library. This proposed model is used to study the two atoms problem and the solvation of real molecules. Although the issue in the two atoms problem is carried over to the proposed model, it is effective in computing the electric potential in one of the surfaces that composes the problem for the case where the net charge inside it is zero, whereas the SLIC model isn't. Computing the solvation energy for real molecules, the proposed model accomplishes values close to the SLIC model to around 1% and, just like in the two atoms problem, it calculates proper values for the electric potencial in one of the surfaces when the net charge inside it is zero.

Resumen

En electrostática molecular, el método de elementos de frontera posee ciertas ventajas sobre otros métodos de simulación. Uno de los modelos implementados utilizando el método mencionado es el de Poisson-Boltzmann (PB), que representa de manera continua el ambiente en el que se solvata una molécula.

Una de las limitaciones del modelo PB es que no toma en consideración la asimetría de carga: el hecho de que las moléculas de agua pueden acercarse más

a moléculas con carga negativa. Un modelo propuesto llamado SLIC, resuelve este problema incluyendo una condición de borde no lineal en el modelo PB; pero presenta inconsistencias en el cálculo de la energía de solvatación de dos átomos alejándose.

En el presente trabajo se propone una mejora al método SLIC, utilizando el lenguaje de programación Python y la librería Bempp; y se estudia su efectividad en el problema mencionado anteriormente y en casos reales. El modelo propuesto no logra solucionar la inconsistencia en el problema de los dos átomos pero sí logra una representación físicamente correcta del potencial eléctrico en una de las superficies que componen el sistema para los casos en que la carga neta encerrada por ella es cero; el modelo SLIC base considera nulo el valor del potencial en toda esta superficie. En los casos de moléculas reales, el modelo propuesto calcula valores cercanos al 1% para la energía de solvatación en comparación al modelo SLIC base y, al igual que para el problema de los dos átomos, recupera la forma del potencial eléctrico en una de las superficies cuando la carga neta encerrada por ella es nula.

Índice

1 Introducción **2**

2 Marco Teórico **5**
- 2.1 Método de Elementos de Frontera . . . 5
- 2.2 Funciones de Green . . . 6
- 2.3 Derivación Ecuación Laplace . . . 7
  - 2.3.1 Operadores . . . 12
- 2.4 Discretización . . . 13
- 2.5 Electrostática Molecular . . . 15
  - 2.5.1 Solvatación . . . 16
- 2.6 Ecuación de Poisson-Boltzmann en Electrostática Molecular . . . 17
  - 2.6.1 Solvente en el Modelo PB . . . 18
  - 2.6.2 Soluto en el Modelo PB . . . 19
  - 2.6.3 Definición de la Superficie . . . 19
  - 2.6.4 Soluto en un Solvente Utilizando el Modelo PB . . . 20
  - 2.6.5 Capa de Exclusión Iónica . . . 22
  - 2.6.6 Asimetría de Carga . . . 24
  - 2.6.7 Modelo SLIC . . . 25

3 Metodología **30**
- 3.1 Mejora Propuesta al Método SLIC . . . 31
- 3.2 Formulaciones Integrales . . . 32
  - 3.2.1 Operadores Entre Superficies . . . 32
  - 3.2.2 Caso General . . . 35
- 3.3 Problema de los Dos Átomos . . . 38
  - 3.3.1 Motivación . . . 38
  - 3.3.2 Alcance . . . 39
  - 3.3.3 Parámetros de Simulación . . . 44
  - 3.3.4 Configuraciones . . . 45

3.3.5 Interfaces Dieléctricas y *Stern Layers* Separadas 52
3.4 Energía de Solvatación de Proteínas y Aminoácidos 57
3.4.1 Motivación 57
3.4.2 Alcance 57
3.4.3 Parámetros de Simulación 58
3.4.4 Configuración de Superficies y Sistemas 58
3.5 Herramientas Computacionales 60
3.5.1 Python 60
3.5.2 NanoShaper 61
3.5.3 MSMS 61
3.5.4 PyGBe 62
3.5.5 Bempp 62

4 Resultados y Discusión **65**
4.1 Dos Átomos 65
4.1.1 Diferencias entre Bempp y PyGBe 68
4.1.2 Sobre los Resultados Originales y la Inconsistencia en el Modelo SLIC 72
4.1.3 Comentarios sobre la Configuración 1 75
4.1.4 Comportamiento de la Mejora Propuesta 76
4.2 Proteínas y Aminoácidos 82
4.2.1 Proteína 1BPI 82
4.2.2 Aminoácidos 84

5 Conclusiones **87**

Apéndice A Código para el Estudio del Problema de los Dos Átomos **89**
A.1 Creación de Mallas 89
A.2 Parámetros de Simulación 91
A.3 Configuración 1: Interfaz Dieléctrica y *Stern Layer* Compartidas . . 91
A.3.1 Formulación PB 94
A.3.2 Formulación SLIC 97
A.3.3 Formulación SLIC con la Mejora Propuesta 100
A.4 Configuración 2: Interfaces Dieléctricas Separadas y *Stern Layer* Compartida 103
A.4.1 Formulación PB 108
A.4.2 Formulación SLIC 111
A.4.3 Formulación SLIC con la Mejora Propuesta 116
A.5 Configuración 3: Interfaces Dieléctricas y *Stern Layers* Separadas . 120

A.5.1 Formulación PB 125
A.5.2 Formulación SLIC 129
A.5.3 Formulación SLIC con la Mejora Propuesta 135

Apéndice B Código para el Estudio de la Energía de Solvatación de Proteínas y Aminoácidos **142**
B.1 Creación de Mallas 142
B.2 Simulación 143
B.2.1 Parámetros SLIC 143
B.2.2 Definición de Constantes 144
B.2.3 Información sobre las cargas 144
B.2.4 Precondicionadores 145
B.2.5 Solución del Sistema 152

Apéndice C Gráficos de las Variables de Interés para el Problema de los Aminoácidos **154**

Referencias **165**

Lista de Figuras

2.1 Semiesfera creada para tratar la singularidad. 9
2.2 Las dos nuevas superficies creadas para tratar la singularidad. 10
2.3 Definiciones de superficies. 20
2.4 Representación del problema de un soluto en un solvente. 21
2.5 Distribución de moléculas alrededor de una superficie cargada. . . . 23
2.6 Representación del problema de un soluto en un solvente, incluyendo una capa de exclusión iónica. 24
2.7 Esquema de la relación entre el factor campo eléctrico-distribución de carga y campo eléctrico. 27

3.1 Representación del caso general. 35
3.2 Esquema de la separación de los dos átomos. De izquierda a derecha las configuraciones son: interfaz dieléctrica y capa de exclusión iónica compartidas, capa de exclusión iónica compartida e interfaces dieléctricas no compartidas, interfaces dieléctricas y capas de exclusión no compartidas. 39
3.3 Primera configuración, interfaz dieléctrica y capa de exclusión iónica compartidas. 44
3.4 Segunda configuración, interfaces dieléctricas separadas y capa de exclusión iónica compartida. 48
3.5 Tercera configuración, interfaces dieléctricas y capas de exclusión iónica separadas. 52

4.1 Ratio elemento a elemento entre la discretización del operador de doble capa de PyGBe y de Bempp. 70
4.2 Ratio elemento a elemento entre la discretización del operador de capa simple de PyGBe y de Bempp. 71
4.3 Ratio elemento a elemento entre la discretización del operador de doble capa adjunto de PyGBe y de Bempp. 71

4.4 Comparación entre los resultados del la energía de solvatación obtenidos usando el modelo PB en PyGBe y Bempp con los calculados por PhD. Mehdizadeh. 73
4.5 Comparación entre los resultados del la energía libre de interacción obtenidos usando el modelo PB en PyGBe y Bempp con los calculados por PhD. Mehdizadeh. 74
4.6 Comparación entre los resultados del la energía de solvatación obtenidos usando el modelo SLIC en PyGBe y Bempp con los calculados por PhD. Mehdizadeh. 75
4.7 Comparación entre los resultados del la energía libre de interacción obtenidos usando el modelo SLIC en PyGBe y Bempp con los calculados por PhD. Mehdizadeh. 76
4.8 Comparación entre los resultados del la energía de solvatación obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 77
4.9 Comparación entre los resultados del la energía libre de interacción obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 78
4.10 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica de un ion obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 79
4.11 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la *stern layer* de un ion obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 79
4.12 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en las interfaces dieléctricas de dos átomos a 5 $\left[\text{Å}\right]$ obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. . . 80
4.13 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la *stern layer* de dos átomos a 5 $\left[\text{Å}\right]$ obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 81
4.14 Gráficos del potencial en la *stern layer* para dos átomos de cargas opuestas separados a 5 $\left[\text{Å}\right]$ obtenidos según el modelo indicado. 81
4.15 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica de dos átomos a 8 $\left[\text{Å}\right]$ obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 82

4.16 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la *stern layer* de dos átomos a 8 $\left[\text{Å}\right]$ obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 83
4.17 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* de la proteína 1BPI, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 84
4.18 Gráficos del potencial en la *stern layer* para la proteína 1BPI obtenidos según el modelo indicado. 85

C.1 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido arginina en su estado protonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 155
C.2 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido arginina en su estado deprotonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 156
C.3 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido ácido aspártico en su estado protonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 156
C.4 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido ácido aspártico en su estado deprotonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 157
C.5 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido cisteína en su estado protonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 157
C.6 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido cisteína en su estado deprotonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 158
C.7 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido ácido glutámico en su estado protonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 158

C.8 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido ácido glutámico en su estado deprotonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 159
C.9 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido histidina en su estado protonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 159
C.10 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido histidina en su estado deprotonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 160
C.11 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido lisina en su estado protonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 160
C.12 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido lisina en su estado deprotonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 161
C.13 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido tirosina en su estado protonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 161
C.14 Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* del aminoácido tirosina en su estado deprotonado, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta. 162

Lista de Tablas

3.1 Configuraciones de superficies usadas por el autor del estudio. 40
3.2 Resultados para la energía de solvatación en [kcal/mol] según la distancia entre los átomos, la carga de cada uno y el modelo utilizado. 41
3.3 Resultados para la energía de solvatación de cada átomo en [kcal/mol] según su carga y el modelo utilizado. 41
3.4 Resultados para la energía libre de interacción en [kcal/mol] según la distancia entre los átomos, la carga de cada uno y el modelo utilizado. 42
3.5 Configuraciones de superficies a simular en el presente trabajo. . . . 43

4.1 Resultados de energía de solvatación en [kcal/mol] obtenidos con la librería Bempp según la distancia entre los átomos, la configuración elegida, la carga de cada átomo y el modelo utilizado. 66
4.2 Resultados de la librería Bempp para la energía de solvatación de cada átomo en [kcal/mol] según su carga y el modelo utilizado. . 66
4.3 Resultados de la energía de solvatación en [kcal/mol] obtenidos con la librería PyGBe según la distancia entre los átomos, la configuración elegida, la carga de cada átomo y el modelo utilizado. . . 67
4.4 Resultados de la librería PyGBe para la energía de solvatación de cada átomo en [kcal/mol] según su carga y el modelo utilizado. . 67
4.5 Resultados de la energía libre de interacción en [kcal/mol] obtenidos con la librería Bempp según la distancia entre los átomos, la configuración elegida, la carga de cada átomo y el modelo utilizado. . . 68
4.6 Resultados de la energía libre de interacción obtenidos en [kcal/mol] con la librería PyGBe según la distancia entre los átomos, la configuración elegida, la carga de cada átomo y el modelo utilizado. . . 69
4.7 Resultados de la energía de solvatación en [kcal/mol] para la proteína 1BPI según el modelo y la librería utilizada 83

4.8 Energías de solvatación en [kcal/mol] calculadas para cada aminoácido en sus estados protonado y deprotonado según el modelo utilizado. 85
4.9 Carga total de cada aminoácido en sus estados protonado y deprotonado. 85

1

Introducción

Dentro del estudio de interacciones moleculares existen variadas técnicas que van desde simulaciones extensas y computacionalmente pesadas, como las de dinámica molecular, en donde se revisan interacciones átomo a átomo en todo el sistema; hasta simulaciones implícitas, que cambian precisión en los resultados por uso computacional.

Las simulaciones de tipo implícito se caracterizan por representar la región que rodea la molécula de manera continua y estas son, generalmente, llevadas a cabo utilizando métodos conocidos en el área de la ingeniería mecánica como lo son el método de diferencias finitas o el método de elementos finitos. No obstante, existe otro método que se ha logrado posicionar como alternativa a los dos mencionados anteriormente: el método de elementos de frontera. Este tiene ciertas ventajas que resaltan y que lo vuelven interesante para su uso en simulaciones de electrostática molecular.

Uno de los modelos aplicables utilizando el método de elementos de frontera es el de Poisson-Boltzmann, ampliamente usado en electrostática molecular. Este describe una molecúla en un solvente utilizando la ecuación de Poisson en la región al interior de la molécula y la ecuación acoplada de Poisson-Boltzmann en la región exterior y permite obtener, entre otras cosas, la energía de solvatación de la molécula. Esta magnitud describe el cambio de energía entre una partícula en el vacío y la misma partícula en un medio acuoso y su cálculo permite, por ejemplo, caracterizar un fármaco[25] o describir la interacción entre un biosensor y un espécimen[4]. Dentro de las herramientas que existen para realizar este tipo de simulaciones, el lenguaje de programación Python y sus variadas librerías y módulos otorga mayor rapidez y flexibilidad que alternativas en software y permite, a la vez, implementaciones directas y sencillas gracias a su nivel de abstracción.

Una limitación del modelo de Poisson-Boltzmann es que no considera la influencia de los signos de las cargas de la molécula en el cálculo de la energía de

solvatación: Debido a la forma de las moléculas de agua, dos átomos con cargas de igual magnitud y signos opuestos poseen efectos distintos en la energía de solvatación real de una molécula. El modelo estandar de Poisson-Boltzmann considera estos efectos como iguales. Un modelo llamado SLIC, por sus siglas en inglés *Solvation-Layer Interface Condition*, propone una mejora al modelo de Poisson-Boltzmann que sí considera el efecto de los signos de las cargas en la simulación de una molécula.

El modelo SLIC es exitoso en modelar esta asimetría de carga en solvatación pero presenta inconsistencias en un caso de dos átomos alejándose. El objetivo general de esta memoria es desarrollar e implementar el modelo SLIC utilizando el lenguaje de programación Python, y proponer una mejora para intentar resolver la inconsistencia mencionada anteriormente.

Los objetivos específicos de esta memoria de titulación son:

1. Estudiar e implementar el modelo SLIC en Python 3 utilizando la librería Bempp.

2. Desarrollar e implementar una mejora al modelo SLIC para intentar resolver la inconsistencia en el caso de la unión de dos iones.

3. Probar la mejora en casos realistas.

2

Marco Teórico

2.1 Método de Elementos de Frontera

El método de elementos de frontera o BEM por sus siglas en inglés (*Boundary Elements Method*) es usado para resolver numéricamente ecuaciones diferenciales parciales en su formulación integral de frontera.

A diferencia de métodos computacionales cómo el de diferencias finitas (FDM)

o el de elementos finitos (FEM), en el método de elementos de frontera no se discretiza el dominio a simular, si no que la frontera de este y, a partir de ella, se obtienen resultados en el resto del dominio. Esto significa que los problemas a resolver con BEM poseen una dimensión menos en comparación; por ejemplo, en problemas en tres dimensiones, se discretiza una superficie de dos dimensiones. Esto significa que la malla generada y la matriz del sistema son más pequeñas que sistemas equivalentes en FEM o FDM. Otra ventaja de este método es que se pueden obtener resultados en cualquier lugar del dominio a partir de la superficie discretizada, haciéndolo especialmente útil en problemas descritos en un dominio infinito.

Si bien BEM puede ser computacionalmente menos intensivo que otros métodos por tener una dimensión menos en comparación, las matrices del sistema lineal generado en este método no son ralas. Otra desventaja del método BEM es que para poder llevar una ecuación diferencial parcial a su formulación integral es necesario que exista una función de Green para ella.

2.2 Funciones de Green

Una función de Green es una función matemática utilizada para resolver ecuaciones diferenciales ordinarias o ecuaciones diferenciales parciales no homogéneas con condiciones de borde especificadas.

Una función de Green se define como:

$$\mathbf{L}|\mathbf{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r'})| = \boldsymbol{\delta}(\mathbf{r}, \mathbf{r'}) \tag{2.1}$$

Donde L es un operador diferencial lineal, δ es la función Delta de Dirac y $\mathbf{r}$ y $\mathbf{r'}$ son puntos en el espacio.

Para la ecuación de Laplace en tres dimensiones:

$$\nabla^2 \varphi(\mathbf{r}) = 0 \tag{2.2}$$

La función de Green asociada, también llamada operador de Laplace, es:

$$G_L(\mathbf{r}, \mathbf{r'}) = \frac{1}{4\pi|\mathbf{r} - \mathbf{r'}|} \tag{2.3}$$

Notar que:

$$\nabla^2 G_L(\mathbf{r}, \mathbf{r'}) = -\delta(\mathbf{r}) \tag{2.4}$$

Para la ecuación de Helmholtz modificada en tres dimensiones:

$$\nabla^2 \varphi(\mathbf{r}) = \kappa^2 \varphi(\mathbf{r}) \tag{2.5}$$

Donde κ es un número real positivo, la función de Green asociada u operador de Yukawa es:

$$G_Y(\mathbf{r}, \mathbf{r'}) = \frac{e^{-\kappa|\mathbf{r}-\mathbf{r'}|}}{4\pi|\mathbf{r} - \mathbf{r'}|} \tag{2.6}$$

2.3 Derivación Ecuación Laplace

Utilizando la función de Green descrita en la ecuación 2.3, se puede llevar un problema de Laplace a su formulación integral de frontera. El problema, en su

forma de derivadas parciales, es:

$$\begin{aligned} \nabla^2\varphi(\mathbf{r}) = 0 \text{ en } \Omega \\ \varphi = \varphi_0 \text{ ó } \frac{\partial\varphi}{\partial n} = \frac{\partial\varphi_0}{\partial n} \text{ en } \Gamma \end{aligned} \tag{2.7}$$

Donde Ω es el dominio y Γ es la frontera que lo encierra.

Multiplicando por el operador de Laplace (ecuación 2.3) e integrando:

$$\iiint_\Omega \nabla^2\varphi(\mathbf{r}'_\Omega)G_L(\mathbf{r}_\Omega, \mathbf{r}'_\Omega)d\Omega = 0 \tag{2.8}$$

Donde $\mathbf{r}_\Omega$ es un punto en el dominio. Modificando el integrando de la ecua-()ción 2.8 se llega a:

$$\iiint_\Omega \left[\nabla\cdot(\nabla\varphi(\mathbf{r}'_\Omega)G_L(\mathbf{r}_\Omega, \mathbf{r}'_\Omega)) - \nabla\varphi(\mathbf{r}'_\Omega)\nabla G_L(\mathbf{r}_\Omega, \mathbf{r}'_\Omega)\right] d\Omega = 0 \tag{2.9}$$

Modificando el segundo término de la ecuación anterior:

$$\begin{aligned} \iiint_\Omega \left[\nabla\cdot(\nabla\varphi(\mathbf{r}'_\Omega)G_L(\mathbf{r}_\Omega, \mathbf{r}'_\Omega)) - \nabla\cdot(\varphi(\mathbf{r}'_\Omega)\nabla G_L(\mathbf{r}_\Omega, \mathbf{r}'_\Omega)) + \right. \\ \left. \varphi(\mathbf{r}'_\Omega)\nabla^2 G_L(\mathbf{r}_\Omega, \mathbf{r}'_\Omega)\right] d\Omega = 0 \end{aligned} \tag{2.10}$$

Recordando el Teorema de la Divergencia:

$$\oint_\Gamma F\cdot d\Gamma = \iiint_\Omega \nabla\cdot F d\Omega \tag{2.11}$$

Aplicándolo a los dos primeros términos de la ecuación 2.10 y utilizando la

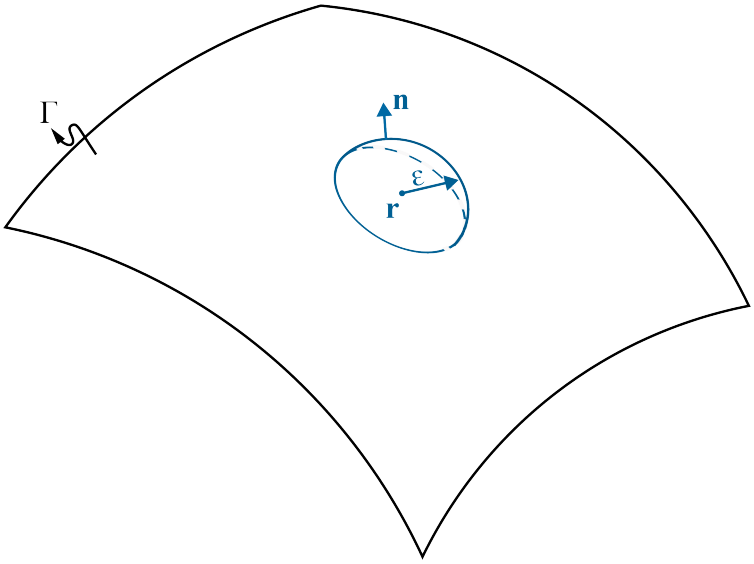


Figura 2.1: Semiesfera creada para tratar la singularidad.

expresión 2.4 para simplificar el tercero:

$$\oint_{\Gamma} \nabla\varphi(\mathbf{r}'_{\Gamma})\mathrm{G_L}(\mathbf{r}_{\Omega},\mathbf{r}'_{\Gamma})\cdot\mathbf{n}\mathrm{d}\Gamma - \oint_{\Gamma} \varphi(\mathbf{r}'_{\Gamma})\nabla\mathrm{G_L}(\mathbf{r}_{\Omega},\mathbf{r}'_{\Gamma})\cdot\mathbf{n}\mathrm{d}\Gamma - \varphi(\mathbf{r}_{\Omega}) = 0 \qquad (2.12)$$

donde $\mathbf{n}$ es un vector normal a Γ que apunta hacia fuera del dominio Ω y $\mathbf{r}_{\Gamma}$ es un punto en la frontera. Esta ecuación puede reescribirse como:

$$\oint_{\Gamma} \frac{\partial}{\partial\mathbf{n}}\varphi(\mathbf{r}'_{\Gamma})\mathrm{G_L}(\mathbf{r}_{\Omega},\mathbf{r}'_{\Gamma})\mathrm{d}\Gamma - \oint_{\Gamma} \varphi(\mathbf{r}'_{\Gamma})\frac{\partial}{\partial\mathbf{n}}\mathrm{G_L}(\mathbf{r}_{\Omega},\mathbf{r}'_{\Gamma})\mathrm{d}\Gamma - \varphi(\mathbf{r}_{\Omega}) = 0 \qquad (2.13)$$

Se puede notar que existe una singularidad en los primeros dos términos de la ecuación anterior cuando $\mathbf{r}_{\Gamma} = \mathbf{r}_{\Omega}$, en estos casos el denominador en la Función de Green y en su derivada tiende a cero. Para resolverla, se puede crear una semiesfera de radio $\boldsymbol{\varepsilon}$ en el punto de la singularidad (figura 2.1) y hacer que $\boldsymbol{\varepsilon}$

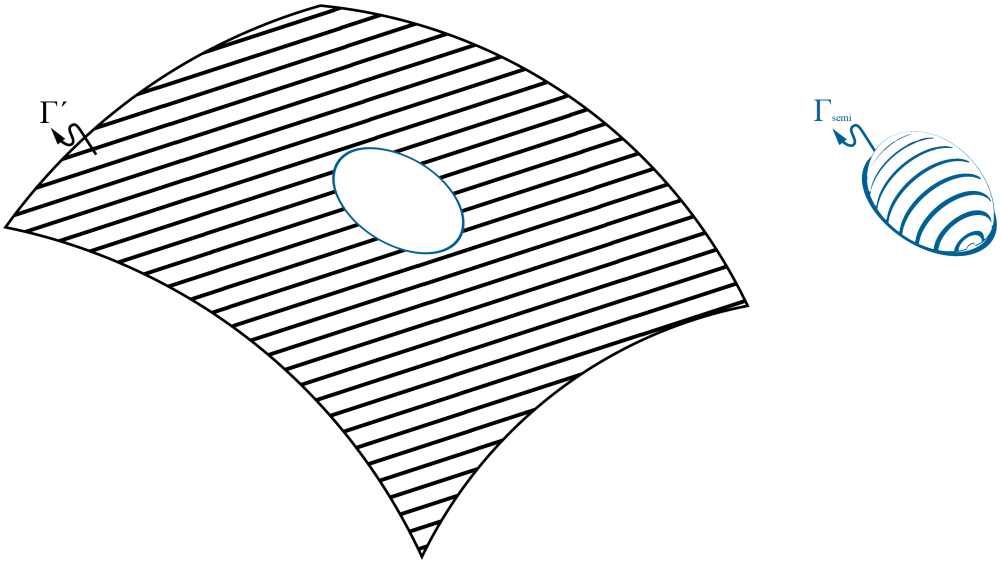


Figura 2.2: Las dos nuevas superficies creadas para tratar la singularidad.

tienda a cero. De esta forma, la superficie original Γ se divide en dos (figura 2.2): la superficie encerrada por la semiesfera (Γ_{semi}) y la superficie original menos la nueva superficie encerrada por la semiesfera (Γ'). Cuando ε tiende a cero, la integral sobre esta nueva superficie es igual a la integral sobre la superficie original.

La integral del primer término de la ecuación 2.13 sobre la superficie Γ_{semi} es:

$$\begin{aligned} \oint_{\Gamma_{\text{semi}}} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi(\mathbf{r}') G_L(\mathbf{r}, \mathbf{r}') d\Gamma &= \frac{1}{4\pi} \oint \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi(\mathbf{r}') \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\Gamma \\ &= \frac{1}{4\pi\varepsilon} \oint_{\Gamma_{\text{semi}}} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi(\mathbf{r}') d\Gamma \end{aligned} \tag{2.14}$$

Cuando $\varepsilon \to 0$:

$$\begin{aligned}\lim_{\varepsilon\to 0}\frac{1}{4\pi\varepsilon}\oint_{\Gamma_{semi}}\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi(\mathbf{r}')d\Gamma &= \lim_{\varepsilon\to 0}\frac{1}{4\pi\varepsilon}\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi(\mathbf{r})\oint_{\Gamma_{semi}}d\Gamma \\ &= \lim_{\varepsilon\to 0}\frac{1}{4\pi\varepsilon}\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi(\mathbf{r})2\pi\varepsilon^2 \\ &= 0\end{aligned} \tag{2.15}$$

Repitiendo el procedimiento para la integral del segundo término de la ecuación 2.13 sobre la superficie Γ_{semi}:

$$\begin{aligned}\oint_{\Gamma_{semi}}\varphi(\mathbf{r}')\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}G_L(\mathbf{r},\mathbf{r}')d\Gamma &= -\frac{1}{4\pi}\oint_{\Gamma_{semi}}\varphi(\mathbf{r}')\frac{(\mathbf{r}-\mathbf{r}')\cdot\mathbf{n}}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|^3}d\Gamma \\ &= -\frac{1}{4\pi}\oint_{\Gamma_{semi}}\varphi(\mathbf{r}')\frac{\varepsilon}{\varepsilon^3}d\Gamma\end{aligned} \tag{2.16}$$

Cuando $\varepsilon \to 0$:

$$\begin{aligned}\lim_{\varepsilon\to 0} -\frac{1}{4\pi}\oint_{\Gamma_{semi}}\varphi(\mathbf{r}')\frac{\varepsilon}{\varepsilon^3}d\Gamma &= \frac{\varphi(\mathbf{r})}{4\pi}\lim_{\varepsilon\to 0}\frac{1}{\varepsilon^2}\oint_{\Gamma_{semi}}d\Gamma \\ &= \frac{\varphi(\mathbf{r})}{4\pi}\lim_{\varepsilon\to 0}\frac{1}{\varepsilon^2}2\pi\varepsilon^2 \\ &= -\frac{\varphi(\mathbf{r})}{2}\end{aligned} \tag{2.17}$$

Utilizando los resultados de las ecuaciones 2.15 y 2.17, la ecuación 2.13 se convierte en:

$$\frac{\varphi(\mathbf{r}_\Gamma)}{2}+\oint_\Gamma\varphi(\mathbf{r}'_\Gamma)\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}G_L(\mathbf{r}_\Gamma,\mathbf{r}'_\Gamma)d\Gamma = \oint_\Gamma G_L(\mathbf{r}_\Gamma,\mathbf{r}'_\Gamma)\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi(\mathbf{r}'_\Gamma)d\Gamma \tag{2.18}$$

2.3.1 Operadores

Las integrales en la ecuación 2.18 se llaman operadores integrales y son recurrentes en ecuaciones formuladas de manera integral.

Un operador de capa simple se define como:

$$\mathrm{G}[\varphi(\mathbf{r})] = \oint_{\Gamma} \mathrm{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')\varphi(\mathbf{r}')\mathrm{d}\Gamma \tag{2.19}$$

Donde $\varphi(\mathbf{r})$ es una función definida en el dominio y $\mathrm{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ es la función de Green asociada a la ecuación integral.

Un operador de doble capa se define como:

$$\mathrm{K}[\varphi(\mathbf{r})] = \oint_{\Gamma} \frac{\partial \mathrm{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')}{\partial \mathbf{n}}\varphi(\mathbf{r}')\mathrm{d}\Gamma \tag{2.20}$$

Un operador de doble capa adjunto se define como:

$$\mathrm{K}'[\varphi(\mathbf{r})] = \oint_{\Gamma} \frac{\partial \mathrm{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')}{\partial \mathbf{n}_{\mathbf{r}'}}\varphi(\mathbf{r}')\mathrm{d}\Gamma \tag{2.21}$$

Se puede notar que el término del lado derecho de la ecuación 2.18 es un operador de capa simple y que el segundo término del lado derecho de la misma es un operador de doble capa; por conveniencia, la ecuación se puede reescribir de la forma:

$$\left[\frac{1}{2}\mathrm{I} + \mathrm{K}\right]\varphi(\mathbf{r}) - \mathrm{G}\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi(\mathbf{r}) = 0 \tag{2.22}$$

Siendo I el operador identidad, esto es, un operador que retorna el mismo

valor o función al que le fue aplicado.

2.4 Discretización

Para poder resolver numéricamente una ecuación integral de frontera es necesario discretizarla. A continuación, se muestra un ejemplo de discretización de la ecuación 2.18. El primer paso es dividir la superficie Γ en un conjunto de N elementos tal que:

$$\Gamma = \bigcup_{j=1}^{N} \Gamma_j \tag{2.23}$$

Donde cada elemento está compuesto por puntos o nodos.

De esta forma, y omitiendo los argumentos de las funciones por claridad, la ecuación 2.18 se convierte en:

$$\frac{\varphi}{2} + \sum_{j=1}^{N} \iint_{\Gamma_j} \varphi \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} G_L d\Gamma_j = \sum_{j=1}^{N} \iint_{\Gamma_j} G_L \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi d\Gamma_j \tag{2.24}$$

A nivel de elemento, la discretización de las funciones φ y $\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi$ están dadas, respectivamente, por:

$$\begin{aligned} \varphi_j &= \sum_{\alpha} \psi_\alpha \varphi_{j\alpha} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi_j &= \sum_{\alpha} \psi_\alpha \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi_{j\alpha} \end{aligned} \tag{2.25}$$

Donde φ_j y $\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_j$ son los valores de las funciones en cada elemento j, $\varphi_{j\alpha}$ y $\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{j\alpha}$ son los valores de las funciones en el nodo α de cada elemento j y ψ son las funciones base, estas asocian los valores de las funciones φ y $\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi$ en los no-

dos a los valores de estas sobre el elemento. Las incógnitas del sistema lineal que se forma al discretizar una ecuación integral de frontera son los valores en los nodos de alguna de las funciones.

Con lo anterior la ecuación 2.24 se convierte en:

$$\frac{\varphi}{2} + \sum_{j=1}^{N} \sum_{\alpha} \varphi_{j\alpha} \iint_{\Gamma_j} \psi_\alpha \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} G_L d\Gamma_j = \sum_{j=1}^{N} \sum_{\alpha} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi_{j\alpha} \iint_{\Gamma_j} \psi_\alpha G_L d\Gamma_j \tag{2.26}$$

Para un nodo i:

$$\frac{\varphi_i}{2} + \sum_{j=1}^{N} \sum_{\alpha} \varphi_{j\alpha} \iint_{\Gamma_j} \psi_\alpha \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} G_{L,i} d\Gamma_j = \sum_{j=1}^{N} \sum_{\alpha} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi_{j\alpha} \iint_{\Gamma_j} \psi_\alpha G_{L,i} d\Gamma_j \tag{2.27}$$

Las integrales en la ecuación interior se calculan generalmente de manera numérica.

Suponiendo que se conoce $\boldsymbol{\varphi}$ en todos los nodos del sistema y que, por ende, los valores de $\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \boldsymbol{\varphi}$ en los nodos son las incógnitas en la ecuación; el sistema se puede reescribir en forma matricial:

$$\mathbf{A}x = \mathbf{f} \tag{2.28}$$

Con x el vector de las incógnitas $\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \boldsymbol{\varphi}$ en cada nodo.

Una forma de resolver el sistema es hacer que 2.28 se cumpla en todos los nodos, este método es llamado colocación.

El método de Galerkin, otra forma de resolución, consiste en econtrar la solu-

ción de un nuevo sistema de la forma:

$$\langle \psi, Ax \rangle = \langle \psi, f \rangle \tag{2.29}$$

Donde $\langle ., . \rangle$ es el producto interno:

$$\langle f(y), g(y) \rangle = \iint_{\Gamma} \overline{f(y)}\, g(y)\, dx \tag{2.30}$$

Y ψ son las funciones base asociadas al sistema.

2.5 Electrostática Molecular

Esta área de estudio busca modelar procesos y reacciones que ocurren a nivel molecular. Al igual que en electrostática clásica, los modelos utilizados en electrostática molecular están construidos a partir de la ecuación de Poisson[17]:

$$\nabla^2 \phi(\mathbf{r}) = -\frac{\rho(\mathbf{r})}{\varepsilon} \tag{2.31}$$

Donde ϕ representa el potencial en un punto, ρ es la densidad de carga en el espacio, dependiendo de $\mathbf{r}$ y ε es la permitividad o coeficiente dieléctrico.

Los distintos modelos en electrostática molecular se diferencian en cómo se aplica la ecuación 2.31 en un problema particular.

2.5.1 Solvatación

Los modelos de solvatación describen la interacción entre un soluto y un solvente y son de vital importancia en áreas como la creación de fármacos, el desarrollo de agroquímicos y la cuantificación contaminantes ambientales[18].

Existen modelos de solvatación explícitos e implícitos. En los de primer tipo, los iones en el solvente se representan en detalle, tomando en consideración su posición y grados de libertad. En los de tipo implícito, el solvente se representa de manera continua o promediada en el espacio, resultando en simulaciones comparativamente menos intensivas computacionalmente, pero menos precisas, que los métodos explícitos. Esta pérdida de precisión debe tenerse en consideración al momento de implementar simulaciones implícitas.

Una de las ventajas de aplicar el método de elementos de frontera (sección 2.1) en simulaciones de solvatación implícitas es que las condiciones de borde del problema al infinito son manejadas de manera exacta, con todas las incógnitas en la superficie discretizada.

Dos parámetros importantes para entender la solvatación son la energía de solvatación y la energía libre de interacción.

2.5.1.1 Energía de Solvatación

La energia de solvatación se define como la energía necesaria para llevar una molécula desde el vacío a un medio, como por ejemplo agua.

Conocer la energía de solvatación de una molécula es importante porque luego

de interacciones con el medio u otra molécula, como por ejemplo en una unión o en un reordenamiento, esta cambia su energía de solvatación.

2.5.1.2 Energía Libre de Interacción

La energía libre de interacción es la energía generada cuando dos elementos en un solvente, por ejemplo iones o moléculas, interactúan. Esta energía se calcula como la diferencia en la energía de solvatación del sistema completo menos la energía de solvatación de cada componente por sí solo.

2.6 Ecuación de Poisson-Boltzmann en Electrostática Molecular

El modelo implícito de Poisson-Boltzmann (PB), ampliamente utilizado en electrostática molecular, acopla las ecuaciones de Poisson y de Boltzmann para describir una molécula o soluto en un solvente. En la versión más simple de este modelo, se divide el sistema en dos regiones: la región del soluto y la región del solvente. En la primera, el potencial eléctrico esta dado por las cargas puntuales que componen la molécula. En la segunda, se deriva una representación continua del solvente y se calcula el potencial utilizando la ecuación de Poisson-Boltzmann. Para asegurar la continuidad del potencial eléctrico y la densidad de flujo eléctrico en el espacio, se definen condiciones de contorno en la superficie que divide las dos regiones. Este modelo básico puede ser escalado para incluir nuevas regiones que representen, por ejemplo, otras moléculas en el solvente o cavidades dentro de la región del soluto.

2.6.1 Solvente en el Modelo PB

Para representar los iones del solvente se asume un potencial uniforme de cada uno y se deriva una representación continua del medio, cuya concentración viene dada por una expresión de Boltzmann. Para una solución con un solo tipo de ion, esta es:

$$C(\mathbf{r}) = c_0 e^{-\varphi(\mathbf{r})q/k_B T} \tag{2.32}$$

Donde q es la carga de un ion, c es la densidad promedio de iones en el solvente, k_B es la constante de Boltzmann y T es la temperatura.

En el caso de una solución salina, los iones que la componen (sodio y cloro) tienen la misma densidad y cargas opuestas. Sumando las concentraciones de ambos iones (ecuación 2.32) y aplicándola a la ecuación de Poisson (ecuación 2.31), el potencial eléctrico en el espacio se puede calcular como:

$$\begin{aligned} \nabla^2\varphi(\mathbf{r}) &= -\frac{1}{\varepsilon}\left(q_{Na}C_{Na}(\mathbf{r}) + q_{Cl}C_{Cl}(\mathbf{r})\right) \\ &= -\frac{c_0}{\varepsilon}\left(e^{+}e^{-\varphi(\mathbf{r})e^{+}/k_B T} + e^{-}e^{-\varphi(\mathbf{r})e^{-}/k_B T}\right) \\ &= -\frac{2c_0 e^{+}}{\varepsilon}\sinh\left(\frac{\varphi(\mathbf{r})e^{+}}{k_B T}\right) \end{aligned} \tag{2.33}$$

La ecuación 2.33 se puede linealizar utilizando la aproximación:

$$e^{-\varphi(\mathbf{r})q/k_B T} \approx 1 + \frac{\varphi(\mathbf{r})q}{k_B T} \tag{2.34}$$

Transformándose en:

$$\nabla^2\varphi(\mathbf{r}) = \kappa^2\varphi(\mathbf{r}) \tag{2.35}$$

Donde κ es el inverso del término llamado Longitud de Debye:

$$\kappa^2 = \frac{2c_0 e^+}{\varepsilon k_B T} \tag{2.36}$$

Esta aproximación lineal de la ecuación de Poisson-Boltzmann genera resultados razonables para soluciones salinas monovalentes y moléculas con baja densidad de carga lineal.

2.6.2 Soluto en el Modelo PB

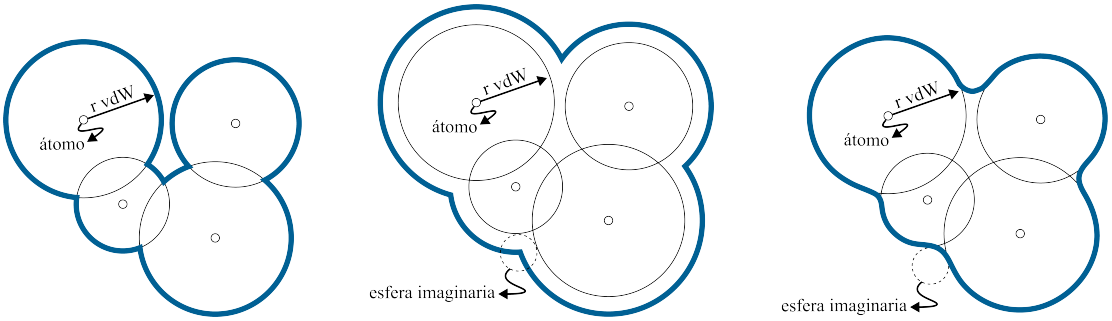
La representación del soluto resulta más directa: en esta región, el potencial eléctrico en un punto está relacionado a las cargas puntuales de los átomos que lo componen de la forma:

$$\nabla^2 \varphi(\mathbf{r}) = \sum_k q_k \delta(\mathbf{r}, \mathbf{r}_k) \tag{2.37}$$

Donde q es la carga de cada ion y δ es la función Delta de Dirac.

2.6.3 Definición de la Superficie

Un punto importante en el modelo de Poisson-Boltzmann es la definición de la superficie que divide la región exterior al soluto de la interior. Esto se realiza como sigue: tomando como punto de inicio la molécula original, se genera una representación descrita por los radios de Van der Waals de cada átomo. Cada radio traza la distancia más cercana a la que se puede acercar otro átomo, por



(a) Superficie de Van der Waals.

(b) Superficie excluída al solvente.

(c) Superficie accesible al solvente.

Figura 2.3: Definiciones de superficies.

lo que la superficie creada, llamada superficie de Van der Waals, puede ser concebida cómo el límite de interacción de la molécula con el medio.

Existen dos maneras principales de describir la superficie final a simular: el área de superficie accesible al solvente y el área de superficie excluída al solvente. En ambas se rueda una esfera imaginaria sobre la superficie de Van der Waals de la molécula. En el primer método la superficie final está delimitada por los puntos más cercanos a la superficie de Van der Waals a los que el centro de la esfera imaginaria puede llegar. En el segundo método la superficie está delimitada por los puntos más cercanos a la superficie de Van der Waals a los que cualquier punto de la esfera imaginaria puede llegar. En la figura 2.3 se pueden apreciar de mejor forma los tipos de superficie descritos anteriormente.

2.6.4 Soluto en un Solvente Utilizando el Modelo PB

Juntando lo anterior, se puede formular un sistema simple de un soluto en un solvente compuesto de dos regiones: la primera ($\mathbf{\Omega}_1$) es la región encerrada

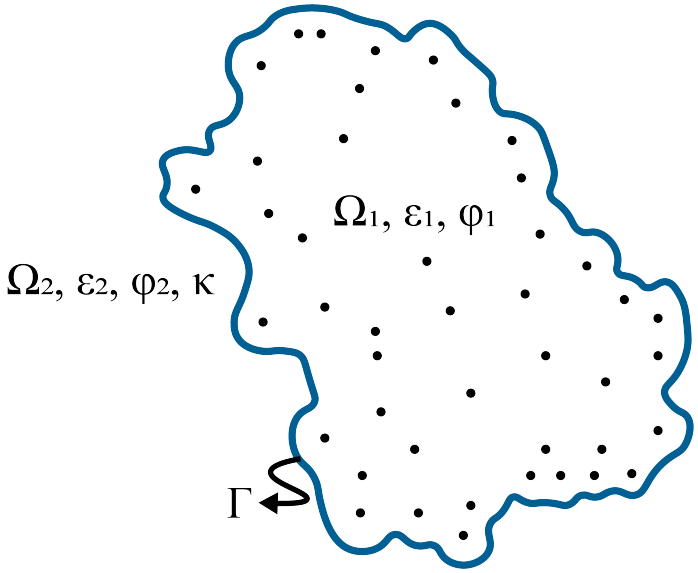


Figura 2.4: Representación del problema de un soluto en un solvente.

por la superficie que representa al soluto y que, por consiguiente, contiene los átomos que lo forman. El potencial dentro de esta región está descrito por la ecuación 2.37. La segunda región es la del solvente (Ω_2) y su potencial está descrito por la ecuación 2.35. Una representación de este sistema se puede ver en la figura 2.4.

Tanto el potencial como la densidad de flujo eléctrico deben ser continuos en el espacio, por ello se imponen dos condiciones de borde en la interfaz entre las dos regiones, conocida como interfaz dieléctrica (Γ).

En esta configuración, se genera un sistema de cuatro ecuaciones:

$$\begin{aligned} \nabla^2\varphi_1(\mathbf{r}) &= \sum_k q_k \delta(\mathbf{r}_k) \text{ en } \Omega_1 \\ \nabla^2\varphi_2(\mathbf{r}) - \kappa^2\varphi_2(\mathbf{r}) &= 0 \text{ en } \Omega_2 \\ \varphi_1 &= \varphi_2 \text{ en } \Gamma \\ \varepsilon_1 \frac{\partial\varphi_1}{\partial\mathbf{n}} &= \varepsilon_2 \frac{\partial\varphi_2}{\partial\mathbf{n}} \text{ en } \Gamma \end{aligned} \tag{2.38}$$

Siendo ε_1 y ε_2 las constantes dieléctricas en la región interior y exterior, respectivamente.

2.6.5 Capa de Exclusión Iónica

Cómo es de esperarse, los iones presentes en el solvente tienden a concentrarse cerca de las cargas que componen el soluto, en la interfaz dieléctrica. Debido a que el solvente es representado como un continuo en el modelo de Poisson-Boltzmann, este suele sobreestimar la cantidad de iones presentes en las zonas cercanas a la interfaz, calculando concentraciones por sobre el máximo teórico. Este máximo teórico se origina porque existe un número limitado de iones que pueden posicionarse próximos a la interfaz; en la figura 2.5 se puede ver un esquema de este fenómeno.

Para reducir este efecto, Otto Stern[19] propuso incluir una región delgada libre de iones alrededor de la interfaz, llamada *Stern Layer* o capa de exclusión iónica.

En esta región, potencial está dado por una ecuación de Laplace y su con-

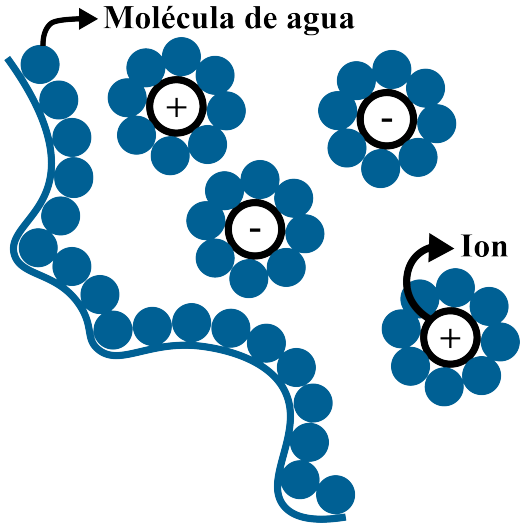


Figura 2.5: Distribución de moléculas alrededor de una superficie cargada.

stante dieléctrica suele ser igual a la de la región del solvente. Incluyendo esta nueva región en el modelo base descrito en la sección 2.6.4, se genera el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
\nabla^2\varphi_1(\mathbf{r}) &= \sum_k q_k\delta(\mathbf{r}_k) \text{ en } \Omega_1 \\
\nabla^2\varphi_2(\mathbf{r}) &= 0 \text{ en } \Omega_2 \\
\nabla^2\varphi_3(\mathbf{r}) - \kappa^2\varphi_3(\mathbf{r}) &= 0 \text{ en } \Omega_3 \\
\varphi_1 &= \varphi_2 \text{ en } \Gamma_a \\
\varphi_2 &= \varphi_3 \text{ en } \Gamma_b \\
\varepsilon_1\frac{\partial\varphi_1}{\partial\mathbf{n}} &= \varepsilon_2\frac{\partial\varphi_2}{\partial\mathbf{n}} \text{ en } \Gamma_a \\
\varepsilon_2\frac{\partial\varphi_2}{\partial\mathbf{n}} &= \varepsilon_3\frac{\partial\varphi_3}{\partial\mathbf{n}} \text{ en } \Gamma_b
\end{aligned} \tag{2.39}$$

En la figura 2.6 se puede observar un esquema de este sistema.

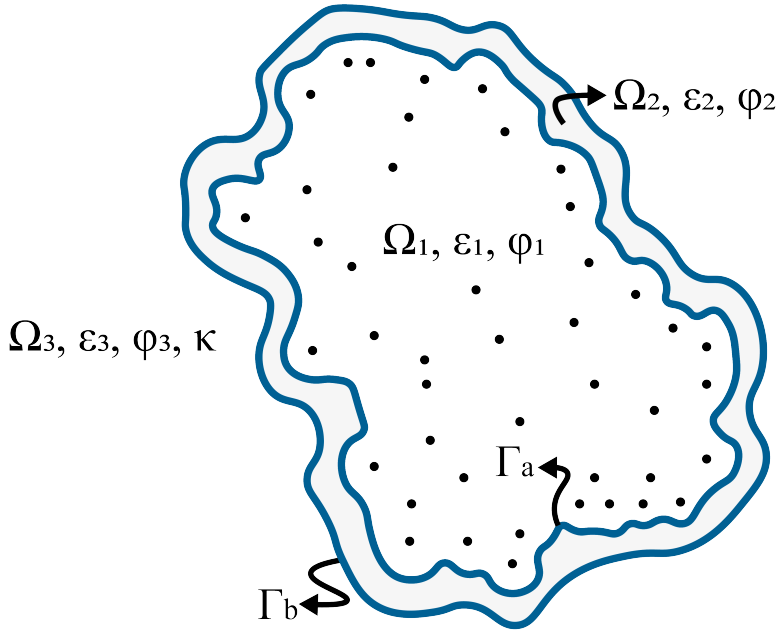


Figura 2.6: Representación del problema de un soluto en un solvente, incluyendo una capa de exclusión iónica.

2.6.5.1 Nota Sobre *Stern Layers*

El concepto de *Stern Layer* se utiliza también para describir una capa de contraiones que se forma en la interfaz entre una superficie cargada y una solución iónica[13]. En el presente trabajo se utilizan, indistintamente, la definición de *Stern Layer* expuesta en 2.6.5 y el concepto de capa de exclusión iónica.

2.6.6 Asimetría de Carga

Otro fenómeno físico que no logra representar el modelo de Poisson-Boltzmann es la asimetría de carga. Dos iones con carga $+\mathbf{q}$ y $-\mathbf{q}$ poseen energías de solvatación diferentes, principalmente debido a que los hidrógenos de una molécula de agua pueden acercarse más a una carga negativa en comparación con el oxígeno

de la molécula a una carga positiva. Extendiendo este efecto a moléculas con múltiples iones, se puede afirmar que un ion positivo tiene un efecto diferente en la energía de solvatación de la molécula en comparación a un ion negativo.

El modelo PB calcula como iguales los efectos de un ion positivo y un ion negativo sobre la energía de solvatación de una molécula. El modelo *Solvation-Layer Interface Condition*[2,22] o SLIC propone una condición de borde no lineal para el modelo Poisson-Boltzmann para resolver esta limitación.

2.6.7 Modelo SLIC

El modelo SLIC toma como base un sistema como el presentado en la sección 2.6.5 y plantea una condición de borde no lineal parametrizada.

2.6.7.1 Condición de Borde en la Interfaz Dieléctrica

La nueva condición de borde nace del estudio de la energía de solvatación de modelos simples de iones, compuestos de una carga centrada en una superficie esférica.

Estos modelos, conocidos como iones de Born, al ser solvatados en una solución no iónica, cumplen con la ecuación integral de frontera PCM, por sus siglas en inglés *polarizable continuum model*:

$$\left[\frac{1}{2}\left(\frac{\varepsilon_1+\varepsilon_2}{\varepsilon_1-\varepsilon_2}\right)\mathrm{I}+\mathrm{K}_\mathrm{L}'\right]\frac{\sigma}{\varepsilon_1}=-\frac{1}{\varepsilon_1}\sum_{i=1}^{n_q}\frac{\partial \mathrm{G}_\mathrm{L}}{\partial \mathbf{n}}\mathrm{q}_i \tag{2.40}$$

Siendo ε_1 y ε_2 las constantes dieléctricas de la región interior y exterior, re-

spectivamente; y σ una carga superficial aparente en Γ, es decir, una distribución de carga en la interfaz que tendría el mismo efecto en el solvente que las cargas que encierra. En una esfera con una carga puntual centrada, esta distribución de carga es constante.

En superficies lo suficientemente suaves, el operador $\mathbf{K}'_{\mathrm{L}}$ es igual a $-\frac{1}{2}\mathbf{I}$. Además, en un ion de Born el lado derecho de la ecuación anterior se reduce a la expresión del campo eléctrico justo al interior de la superficie. Para este caso en específico y sumando lo anterior, la ecuación 2.40 se puede reescribir como:

$$\left(1 - \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2 - \varepsilon_1}\right) \frac{\sigma}{\varepsilon_1} = \frac{\partial \varphi_1}{\partial \mathbf{n}}|_\Gamma = \mathbf{E}|_\Gamma \tag{2.41}$$

Se sabe también que la energía de solvatación de un ion de Born, se puede calcular en función de su carga aparente:

$$\mathbf{E}_{\mathrm{solv}} = \mathrm{g}(\sigma) \tag{2.42}$$

Los creadores del método SLIC simularon iones de Born utilizando métodos de dinámica molecular, que sí pueden modelar la asimetría de carga, y calcularon su energía de solvatación para encontrar una carga superficial σ_{md} tal que se cumpla la expresión 2.42. Luego, analizaron el ratio entre esta carga superficial σ_{md} y el campo eléctrico generado por la carga puntual justo al interior de la interfaz ($\frac{\partial \varphi_1}{\partial \mathbf{n}}|_\Gamma$) y notaron que el gráfico de este ratio versus el campo eléctrico se asimilaba a una función escalonada que dependía fuertemente del signo de la carga. En la figura 2.7 se puede observar un esquema de la relación entre

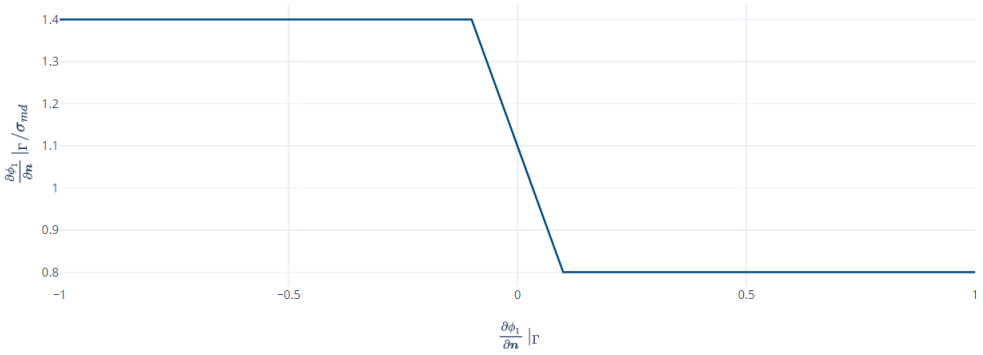


Figura 2.7: Esquema de la relación entre el factor campo eléctrico-distribución de carga y campo eléctrico.

las variables.

Esto motivó a los autores a capturar el comportamiento del campo eléctrico con la función:

$$\begin{aligned} h(E_n(\mathbf{r})) &= \alpha \tanh(\beta E_n(\mathbf{r}) - \gamma) + \mu \\ \mu &= \alpha \tanh(-\gamma) \end{aligned} \tag{2.43}$$

Donde $E_n(\mathbf{r})$ es el campo eléctrico justo al interior de la superficie Γ y α, β y γ son parámetros con significado físico usados para ajustar la simulación. Notar que $E_n(\mathbf{r})$ es variable en el espacio.

Con la función anterior, se puede crear un símil no lineal de la ecuación 2.41 para incorporar la función escalonada:

$$\begin{aligned} (1 + f(E_n(\mathbf{r}))) \frac{\sigma}{\varepsilon_1} &= \frac{\partial \varphi_1}{\partial \mathbf{n}}|_\Gamma \\ f(E_n(\mathbf{r})) &= \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2 - \varepsilon_1} - h(E_n(\mathbf{r})) \end{aligned} \tag{2.44}$$

Recordando la Ley de Gauss:

$$\oint_{\Gamma} \mathbf{E} d\mathbf{A} = \frac{1}{\varepsilon} \iiint \rho dV \tag{2.45}$$

E imaginando una superficie cerrada con una distribución de carga (σ) en un medio homogéneo (ε constante en todo el espacio), se puede afirmar que la relación entre el campo eléctrico justo al interior de la superficie y el campo eléctrico justo al exterior viene dada por:

$$\frac{\partial \varphi_{in}}{\partial \mathbf{n}} - \frac{\partial \varphi_{ext}}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\sigma}{\varepsilon} \tag{2.46}$$

Sustituyendo la ecuación 2.44 en 2.46, se obtiene:

$$(1 + f(E_n(\mathbf{r}))) \frac{\partial \varphi_2}{\partial \mathbf{n}} = f(E_n(\mathbf{r})) \frac{\partial \varphi_1}{\partial \mathbf{n}} \tag{2.47}$$

Esta es exactamente la condición de borde que se impone en la interfaz dieléctrica del problema original (Γ_a).

2.6.7.2 Condición de Borde en la Capa de Exclusión Iónica

Retomando la Ley de Gauss (ecuación 2.45) para el caso específico de cargas puntuales:

$$\oint_{\Gamma} \mathbf{E} d\mathbf{A} = \frac{q_{total}}{\varepsilon} \tag{2.48}$$

Con q_{total} la suma de las cargas encerradas por la superficie Γ.

Volviendo al problema original, se puede observar que, al imponer una condi-

ción de borde no lineal en la interfaz dieléctrica, la Ley de Gauss deja de cumplirse el exterior de esta. Para remediar esto, se crea una nueva condición de borde en la capa de exclusión iónica (Γ_b):

$$\left(-\frac{q_{total}}{\varepsilon_2}\right)\frac{\partial\varphi_2}{\partial\mathbf{n}} = \left(\oint_{\Gamma_b}\frac{\partial\varphi_2}{\partial\mathbf{n}}d\mathbf{A}\right)\frac{\partial\varphi_3}{\partial\mathbf{n}} \tag{2.49}$$

Volviendo al problema original y según lo anterior, el nuevo sistema es:

$$\begin{gathered}
\nabla^2\varphi_1(\mathbf{r}) = \sum_k q_k\delta(\mathbf{r}_k) \text{ en } \Omega_1 \\
\nabla^2\varphi_2(\mathbf{r}) = 0 \text{ en } \Omega_2 \\
\nabla^2\varphi_3(\mathbf{r}) - \kappa^2\varphi_3(\mathbf{r}) = 0 \text{ en } \Omega_3 \\
\varphi_1 = \varphi_2 \text{ en } \Gamma_a \\
\varphi_2 = \varphi_3 \text{ en } \Gamma_b \\
f(E_n(\mathbf{r}))\frac{\partial\varphi_1}{\partial\mathbf{n}} = (1+f(E_n(\mathbf{r})))\frac{\partial\varphi_2}{\partial\mathbf{n}} \text{ en } \Gamma_a \\
\left(-\frac{q^{total}}{\varepsilon_2}\right)\frac{\partial\varphi_2}{\partial\mathbf{n}} = \left(\int_{\Gamma_b}\frac{\partial\varphi_2}{\partial\mathbf{n}}d\Gamma\right)\frac{\partial\varphi_3}{\partial\mathbf{n}} \text{ en } \Gamma_b
\end{gathered} \tag{2.50}$$

El modelo SLIC logra resultados más precisos para cálculos de energía de solvatación en comparación con el modelo estándar de Poisson-Bolztmann y logra representar de buena forma el fenómeno de la asimetría de carga en la mayoría de los casos.

3

Metodología

Existen implementaciones del modelo SLIC en el sistema MatLab y en el lenguaje de programación Python, por medio de la librería PyGBe. En un principio, el presente trabajo solamente tenía considerado dentro de sus objetivos una nueva implementación del modelo utilizando la librería Bempp; sin embargo, a raíz de una reunión con los autores del artículo en el que se presentó el método,

en la que se expuso una inconsistencia en la versión de MatLab de SLIC, surgió la idea de implementar un cambio en el modelo, aprovechando el potencial de la librería Bempp. A continuación, se introduce la mejora propuesta. Luego, se presentan los problemas estudiados y, al término de este capítulo, las herramientas computacionales utilizadas.

3.1 Mejora Propuesta al Método SLIC

En la sección 2.6.7.2 se expone una condición de borde en la capa de exclusión iónica que normaliza el campo eléctrico al exterior de esta:

$$\left(-\frac{q_{total}}{\varepsilon_2}\right)\frac{\partial \varphi_2}{\partial \mathbf{n}} = \left(\oint_{\Gamma_b}\frac{\partial \varphi_2}{\partial \mathbf{n}}d\mathbf{A}\right)\frac{\partial \varphi_3}{\partial \mathbf{n}} \tag{3.1}$$

Los factores que acompañan a la derivada de los potenciales a ambos lados de la ecuación son constantes. La mejora propuesta al método es cambiar el factor $-\frac{q_{total}}{\varepsilon_2}$ por una distribución de carga σ_{d_l} sobre Γ_b tal que:

$$\overline{\sigma_{d_l}} = -\frac{q_{total}}{\varepsilon_2} \tag{3.2}$$

Es decir, que, en promedio, los elementos de σ_{d_l} sean igual al factor d_l.

La distribución se crea calculando el campo eléctrico producido por las cargas puntuales en la superficie y luego escalando estos valores tal que se cumpla 3.2. Esto quiere decir que, en la mejora propuesta, el campo eléctrico se escala localmente y el factor de escalamiento depende directamente del signo de las cargas

puntuales y de la distancia del punto de la superficie a ellas.

Antes de realizar la implementación del método SLIC y su mejora, es necesario obtener la formulación integral de los distintos problemas estudiados, todos modelados por la ecuación de Poisson-Boltzmann. Debido a que la formulación integral varía según el número y la disposición de las superficies, a continuación se introduce un caso general utilizando el método PB a modo de ejemplo y luego se presentan las formulaciones PB y SLIC asociadas a cada problema.

3.2 Formulaciones Integrales

En los sistemas BEM, por cada superficie se generan dos ecuaciones. La primera, llamada ecuación interior, se forma cuando la semiesfera descrita en 2.3 (Γ_{semi}) es creada hacia la región que encierra la superficie. La segunda, llamada ecuación exterior se genera cuando la semiesfera es creada hacia el exterior de la superficie. Una metodología para generar los sistemas de ecuaciones de distintos problemas es clasificar las interacciones entre superficies es la propuesta por Altman[1].

3.2.1 Operadores Entre Superficies

Altman define cuatro tipo de operadores según la superficie que contiene los puntos en donde se evalúa la ecuación y la superficie en donde se evalúan las integrales de los operadores integrales. Estos operadores están compuestos, a su vez, por operadores integrales (sección 2.3.1). La notación a utilizar para los

operadores integrales es la siguiente:

$$\text{Operador}_{\text{tipo}}^{\text{superficie i}}[\text{F}_{\text{j, superficie k}}] \tag{3.3}$$

El tipo de operador puede ser de Laplace o de Yukawa, la superficie i es la superficie en donde se evalúa la ecuación para el potencial o su derivada, F es la función a la que se le aplica el operador, j es el índice de la región modelada por la función F y la superficie k es la superficie en donde se encuentran los puntos en dónde se evalúa la integral de los operadores integrales. Por ejemplo, el operador integral:

$$\mathbf{K}_{\text{L}}^{\Gamma_1}[\boldsymbol{\varphi}_{3,\,\Gamma_2}] \tag{3.4}$$

Es un operador de doble capa de Laplace que evalúa en $\boldsymbol{\Gamma}_1$ el potencial $\boldsymbol{\varphi}_3$ desde la superficie $\boldsymbol{\Gamma}_2$; ó que "lleva" el potencial $\boldsymbol{\varphi}_3$ de $\boldsymbol{\Gamma}_2$ a $\boldsymbol{\Gamma}_1$.

A continuación, se listan los tipos de operadores definidos por Altman:

- Operador Interior Propio: Los puntos en donde se evalúa la ecuación y la integral de los operadores integrales residen en la misma superficie y la semiesfera creada para tratar la singularidad se crea hacia dentro de la superficie. Este tipo de operador es añadido en la ecuación interna de la superficie. Si la región interna de la superficie está modelada por una ecuación de Laplace o Poisson, su operador interior propio es:

$$\frac{\boldsymbol{\varphi}_{\text{j},\,\Gamma_\text{i}}}{2} + \mathbf{K}_{\text{L}}^{\Gamma_\text{i}}(\boldsymbol{\varphi}_{\text{j},\,\Gamma_\text{i}}) - \mathbf{G}_{\text{L}}^{\Gamma_\text{i}}\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\boldsymbol{\varphi}_{\text{j},\,\Gamma_\text{i}}\right) \tag{3.5}$$

- Operador Exterior Propio: Similar al anterior, para el caso en donde la semiesfera es creada hacia la región externa a la superficie. Este tipo de operador se añade en la ecuación externa de la superficie y, si esta está modelada por una ecuación de Laplace o Poisson, el operador es:

$$\frac{\varphi_{j,\Gamma_i}}{2} - K_L^{\Gamma_i}(\varphi_{j,\Gamma_i}) + \frac{\varepsilon_{in}}{\varepsilon_{ext}} G_L^{\Gamma_i}\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{j,\Gamma_i}\right) \tag{3.6}$$

- Operador Interior No Propio: La ecuación se evalúa en una superficie situada al interior de la superficie en donde se encuentra los puntos en donde se evalúan las integrales de los operadores integrales. En este caso el operador se suma a la ecuación externa de la primera. Si la región entre ambas superficies está modelada por la ecuación de Laplace o Poisson, el operador es:

$$K_L^{\Gamma_i}(\varphi_{j,\Gamma_l}) - G_L^{\Gamma_i}\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{j,\Gamma_k}\right) \tag{3.7}$$

- Operador Exterior No Propio: La ecuación se evalúa en una superficie que se encuentra afuera de la que contiene los puntos en donde se evalúan las integrales de los operadores integrales. Se suma a la ecuación exterior si ambas superficies comparten una región externa y a la interior si no lo hacen. Si la región entre ambas superficies está modelada por una ecuación de Laplace o Poisson, el operador es:

$$-K_L^{\Gamma_i}(\varphi_{j,\Gamma_k}) + \frac{\varepsilon_{in}}{\varepsilon_{ext}} G_L^{\Gamma_i}\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{j,\Gamma_k}\right) \tag{3.8}$$

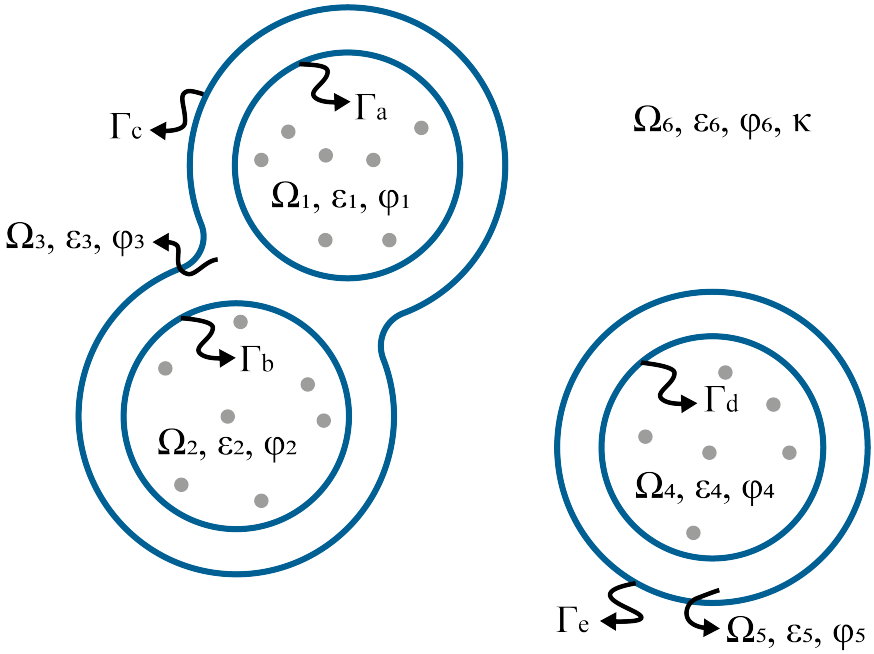


Figura 3.1: Representación del caso general.

3.2.2 Caso General

Este sistema se compone de cinco superficies: las superficies Γ_a y Γ_b representan dos interfaces dieléctricas y comparten una capa de exclusión iónica (Γ_c); la superficie Γ_d es una interfaz dieléctrica con su propia capa de exclusión iónica (Γ_e). Un esquema de este sistema se puede ver en la figura 3.1.

A manera de ejemplo y siguiendo las indicaciones expuestas en la sección 3.2.1, se pueden escribir las ecuaciones interna y externa para el potencial en

la superficie Γ_c. La interna viene dada por:

$$\underbrace{\frac{\varphi_{3,\Gamma_c}}{2} + K_L^{\Gamma_c}(\varphi_{3,\Gamma_c}) - G_L^{\Gamma_c}\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{3,\Gamma_c}\right)}_{\text{Operador Interior Propio}} \underbrace{-K_L^{\Gamma_c}(\varphi_{1,\Gamma_a}) + \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3}G_L^{\Gamma_c}\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{1,\Gamma_a}\right)}_{\text{Operador Exterior No Propio de } \Gamma_a \text{ a } \Gamma_c}$$
$$\underbrace{-K_L^{\Gamma_c}(\varphi_{2,\Gamma_b}) + \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3}G_L^{\Gamma_c}\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{2,\Gamma_b}\right)}_{\text{Operador Exterior No Propio de } \Gamma_b \text{ a } \Gamma_c} = 0 \tag{3.9}$$

Mientras que la ecuación externa es:

$$\underbrace{\frac{\varphi_{3,\Gamma_c}}{2} - K_Y^{\Gamma_c}(\varphi_{3,\Gamma_c}) + \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_6}G_Y^{\Gamma_c}\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{3,\Gamma_c}\right)}_{\text{Operador Exterior Propio}} \underbrace{-K_Y^{\Gamma_c}(\varphi_{5,\Gamma_e}) + \frac{\varepsilon_5}{\varepsilon_6}G_Y^{\Gamma_c}\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{5,\Gamma_e}\right)}_{\text{Operador Exterior No Propio de } \Gamma_e \text{ a } \Gamma c} = 0 \tag{3.10}$$

Haciendo el mismo procedimiento para todas las superficies y reescribiendo

las ecuaciones de forma matricial, se obtiene el siguiente sistema:

$$\begin{bmatrix}
\left(\frac{1}{2}I+K_L^{\Gamma_a}\right) & -G_L^{\Gamma_a} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
\left(\frac{1}{2}I-K_L^{\Gamma_a}\right) & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3}G_L^{\Gamma_a} & -K_L^{\Gamma_a} & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3}G_L^{\Gamma_a} & K_L^{\Gamma_a} & -G_L^{\Gamma_a} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & \left(\frac{1}{2}I+K_L^{\Gamma_b}\right) & -G_L^{\Gamma_b} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
-K_L^{\Gamma_b} & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3}G_L^{\Gamma_b} & \left(\frac{1}{2}I-K_L^{\Gamma_b}\right) & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3}G_L^{\Gamma_b} & K_L^{\Gamma_b} & -G_L^{\Gamma_b} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
-K_L^{\Gamma_c} & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3}G_L^{\Gamma_c} & -K_L^{\Gamma_c} & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3}G_L^{\Gamma_c} & \left(\frac{1}{2}I+K_L^{\Gamma_c}\right) & -G_L^{\Gamma_c} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}I-K_Y^{\Gamma_c}\right) & \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_6}G_Y^{\Gamma_c} & 0 & 0 & -K_Y^{\Gamma_c} & \frac{\varepsilon_5}{\varepsilon_6}G_Y^{\Gamma_c} \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}I+K_L^{\Gamma_d}\right) & -G_L^{\Gamma_d} & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}I-K_L^{\Gamma_d}\right) & \frac{\varepsilon_4}{\varepsilon_5}G_L^{\Gamma_d} & K_L^{\Gamma_d} & -G_L^{\Gamma_d} \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -K_L^{\Gamma_e} & \frac{\varepsilon_4}{\varepsilon_5}G_L^{\Gamma_e} & \left(\frac{1}{2}I+K_L^{\Gamma_e}\right) & -G_L^{\Gamma_e} \\
0 & 0 & 0 & 0 & -K_Y^{\Gamma_e} & \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_6}G_Y^{\Gamma_e} & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}I-K_Y^{\Gamma_e}\right) & \frac{\varepsilon_5}{\varepsilon_6}G_Y^{\Gamma_e}
\end{bmatrix}$$

$$\cdot \begin{bmatrix}
\varphi_{1,\,\Gamma_a} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{1,\,\Gamma_a} \\
\varphi_{2,\,\Gamma_b} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{2,\,\Gamma_b} \\
\varphi_{3,\,\Gamma_c} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{3,\,\Gamma_c} \\
\varphi_{4,\,\Gamma_d} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{4,\,\Gamma_d} \\
\varphi_{5,\,\Gamma_e} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{5,\,\Gamma_e}
\end{bmatrix} = \begin{bmatrix}
\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_a}-r_i|} \\
0 \\
\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_b}-r_i|} \\
0 \\
0 \\
0 \\
\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_d}-r_i|} \\
0 \\
0 \\
0
\end{bmatrix} \tag{3.11}$$

Los sistemas de ecuaciones de los problemas presentados a continuación son submatrices del caso general.

3.3 Problema de los Dos Átomos

3.3.1 Motivación

Uno de los autores del artículo en el que se presentó el método SLIC, PhD. Ali Mehdizadeh, estudió, usando el sistema MatLab, la interacción entre dos iones que se alejan para tres casos distintos utilizando los métodos PB y SLIC: dos iones positivos, dos iones negativos y dos iones con cargas opuestas; calculando, a medida que se separan, su energía de solvatación y energía libre de interacción.* Los iones se posicionan inicialmente a una distancia de 3 ángstrom ($[\text{Å}]$), distancia en la cual comparten su capa de exclusión iónica, y se alejan hasta estar a 10 $[\text{Å}]$, dejando de compartir su *stern layer* en el proceso. Los valores de interés se calculan en pasos de 0.5 $[\text{Å}]$.

Para este problema, existen tres configuraciones de superficies posibles. En la primera (1) , los iones comparten interfaz dieléctrica y capa de exclusión iónica. En la segunda (2), los iones comparten solamente su *stern layer*. En la última configuración (3), cada ion tiene su propia interfaz dieléctrica y capa de exclusión iónica. En la figura 3.2 se muestra un esquema de la separación y de las tres configuraciones posibles.

Las configuraciones de superficies utilizadas por PhD. Mehdizadeh en el estudio se muestran en la tabla 3.1. Se puede notar que el autor no utilizó la primera configuración; omitiendo, involuntariamente, las configuraciones físi-

*Los resultados de este estudio fueron compartidos de manera privada con el autor del presente trabajo.

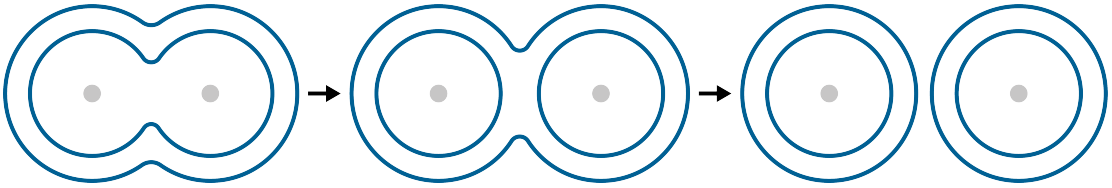


Figura 3.2: Esquema de la separación de los dos átomos. De izquierda a derecha las configuraciones son: interfaz dieléctrica y capa de exclusión iónica compartidas, capa de exclusión iónica compartida e interfaces dieléctricas no compartidas, interfaces dieléctricas y capas de exclusión no compartidas.

camente correctas según los parámetros de simulación utilizados para los casos en los que los iones se encuentran a 3.0, 3.5 y 4.0 $[\text{Å}]$.

Los valores para la energía de solvatación del sistema calculados por PhD. Mehdizadeh se muestra en la tabla 3.2. En la tabla 3.3 se pueden ver los resultados para la energía de solvatación de cada átomo por sí solo. Con los valores anteriores, obtuvo la energía libre de interacción del sistema, expuestos en la tabla 3.4.

Se puede observar un salto en el valor de la energía libre de interacción entre las dos configuraciones posibles para el caso de los iones con cargas opuestas a 6.5 $[\text{Å}]$ de distancia. En teoría, esta transición debería ser suave[12], similar a los resultados obtenidos con el modelo PB. Esta inconsistencia en el modelo SLIC motivó la propuesta de mejora descrita en 3.1.

3.3.2 Alcance

El estudio de este problema contempla implementar, utilizando el lenguaje de programación Python y la librería Bempp, todos los casos simulados por , incluyendo los de cada átomo por sí solo; y añadir nuevos casos que representen

Distancia entre átomos	Interfaz dieléctrica	Capa de exclusión iónica
3.0	No compartida	Compartida
3.5	No compartida	Compartida
4.0	No compartida	Compartida
4.5	No compartida	Compartida
5.0	No compartida	Compartida
5.5	No compartida	Compartida
6.0	No compartida	Compartida
6.5	No compartida	Compartida
6.5	No compartida	No compartida
7.0	No compartida	No compartida
7.5	No compartida	No compartida
8.0	No compartida	No compartida
8.5	No compartida	No compartida
9.0	No compartida	No compartida
9.5	No compartida	No compartida
10.0	No compartida	No compartida

Tabla 3.1: Configuraciones de superficies usadas por el autor del estudio.

		Modelo PB		Modelo SLIC		
Distancia [Å]	Configuración	++/- -	+ -	++	+ -	- -
3.0	2	-262.84	-265.69	-187.92	-251.90	-321.12
3.5	2	-263.08	-265.52	-192.83	-251.29	-318.88
4.0	2	-263.25	-265.38	-196.10	-250.86	-317.36
4.5	2	-263.38	-265.27	-198.32	-250.55	-316.34
5.0	2	-263.48	-265.18	-200.11	-250.31	-315.48
5.5	2	-263.56	-265.10	-201.17	-250.14	-315.00
6.0	2	-263.62	-265.04	-201.92	-250.00	-314.68
6.5	2	-263.68	-264.98	-202.46	-249.90	-314.46
6.5	3	-263.68	-264.99	-203.14	-259.74	-313.98
7.0	3	-263.73	-264.94	-203.23	-259.71	-314.05
7.5	3	-263.78	-264.90	-203.29	-259.68	-314.09
8.0	3	-263.80	-264.86	-203.33	-259.65	-314.12
8.5	3	-263.84	-264.83	-203.37	-259.63	-314.15
9.0	3	-263.87	-264.80	-203.40	-259.61	-314.17
9.5	3	-263.90	-264.78	-203.43	-259.59	-314.19
10.0	3	-263.91	-264.76	-203.46	-259.57	-314.21

Tabla 3.2: Resultados para la energía de solvatación en [kcal/mol] según la distancia entre los átomos, la carga de cada uno y el modelo utilizado.

Modelo PB		Modelo SLIC	
+	-	+	-
-132,17	-132,17	-101,95	-157,35

Tabla 3.3: Resultados para la energía de solvatación de cada átomo en [kcal/mol] según su carga y el modelo utilizado.

		Modelo PB		Modelo SLIC		
Distancia [Å]	Configuración	++/- -	+ -	++	+ -	- -
3.0	2	1.49	-1.36	15.99	7.40	-6.43
3.5	2	1.25	-1.18	11.08	8.00	-4.19
4.0	2	1.08	-1.05	7.81	8.44	-2.67
4.5	2	0.95	-0.94	5.59	8.75	-1.65
5.0	2	0.85	-0.84	3.80	8.99	-0.79
5.5	2	0.77	-0.77	2.73	9.16	-0.31
6.0	2	0.71	-0.71	1.98	9.29	0.01
6.5	2	0.65	-0.65	1.45	9.40	0.23
6.5	3	0.65	-0.65	0.76	-0.44	0.71
7.0	3	0.60	-0.61	0.68	-0.41	0.64
7.5	3	0.55	-0.57	0.62	-0.38	0.60
8.0	3	0.53	-0.53	0.57	-0.35	0.57
8.5	3	0.50	-0.50	0.54	-0.33	0.54
9.0	3	0.46	-0.47	0.50	-0.31	0.52
9.5	3	0.44	-0.45	0.47	-0.29	0.50
10.0	3	0.42	-0.43	0.45	-0.27	0.48

Tabla 3.4: Resultados para la energía libre de interacción en [kcal/mol] según la distancia entre los átomos, la carga de cada uno y el modelo utilizado.

Distancia entre átomos	Interfaz dieléctrica	Capa de exclusión iónica
3.0	Compartida	Compartida
3.0	No compartida	Compartida
3.5	Compartida	Compartida
3.5	No compartida	Compartida
4.0	Compartida	Compartida
4.0	No compartida	Compartida
4.5	No compartida	Compartida
5.0	No compartida	Compartida
5.5	No compartida	Compartida
6.0	No compartida	Compartida
6.5	No compartida	Compartida
6.5	No compartida	No compartida
7.0	No compartida	No compartida
7.5	No compartida	No compartida
8.0	No compartida	No compartida
8.5	No compartida	No compartida
9.0	No compartida	No compartida
9.5	No compartida	No compartida
10.0	No compartida	No compartida

Tabla 3.5: Configuraciones de superficies a simular en el presente trabajo.

la configuración fisícamente correcta para las distancias de 3, 3.5 y 4 $\left[\text{Å}\right]$. En la tabla 3.5 se muestran todas las configuraciones a simular. Se utiliza, además, la librería de métodos de elementos de frontera PyGBe para comprobar los resultados.

Para la implementación, es necesario formular los sistemas de ecuaciones para las tres configuraciones distintas en su forma de Poisson-Boltzmann y de SLIC; la mejora propuesta a SLIC es solo una variación del sistema SLIC original. Se deben, además, generar las mallas para todos los casos y analizar como resultados la energía de solvatación del sistema, la energía libre de interacción y el

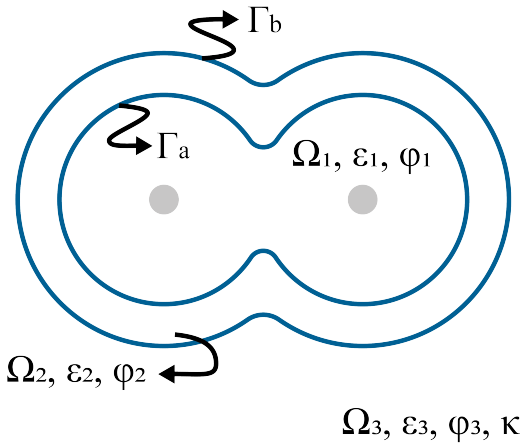


Figura 3.3: Primera configuración, interfaz dieléctrica y capa de exclusión iónica compartidas.

valor del potencial eléctrico y de su derivada en las superficies.

3.3.3 Parámetros de Simulación

Para todos los casos, y al igual que en las simulaciones hechas por , se considera una superficie excluída al solvente y una esfera de 1.4 $[\text{Å}]$ para generar la malla, se utiliza una capa de exclusión iónica de 2 $[\text{Å}]$ de grosor y SLIC se parametriza con $\alpha = 0.94$, $\beta = -18.72$ y $\gamma = -0.47$. La Longitud de Debye del sistema se asume nula, se usa una constante dieléctrica de 1 para las regiones encerradas por una interfaz dieléctrica y una constante de 80 para el resto de las regiones.

3.3.4 Configuraciones

3.3.4.1 Interfaz Dieléctrica y *Stern Layer* Compartidas

Esta es la configuración de superficies físicamente correcta para el caso en el que los iones están a 3, 3.5 y 4 $\left[\text{Å}\right]$; y para el caso de un solo ion. En la figura 3.3 se muestra un esquema de esta. El sistema generado usando el modelo Poisson-Boltzmann viene dado por:

$$\begin{bmatrix} \left(\frac{1}{2}\mathbf{I}+\mathbf{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\right) & -\mathbf{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & 0 & 0 \\ \left(\frac{1}{2}\mathbf{I}-\mathbf{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\right) & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2}\mathbf{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & \mathbf{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & -\mathbf{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} \\ -\mathbf{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2}\mathbf{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & \left(\frac{1}{2}\mathbf{I}+\mathbf{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b}\right) & -\mathbf{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} \\ 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathbf{I}-\mathbf{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b}\right) & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3}\mathbf{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \varphi_{1,\Gamma_a} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{1,\Gamma_a} \\ \varphi_{2,\Gamma_b} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{2,\Gamma_b} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_a}-r_i|} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{3.12}$$

Para generar el sistema SLIC, se deben aplicar las nuevas condiciones de borde propuestas por el modelo. De esta forma, el sistema 3.12 se transforma en:

$$\begin{bmatrix} \left(\frac{1}{2}\mathbf{I}+\mathbf{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\right) & -\mathbf{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & 0 & 0 \\ \left(\frac{1}{2}\mathbf{I}-\mathbf{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\right) & \mathbf{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\frac{f}{1+f} & \mathbf{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & -\mathbf{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} \\ -\mathbf{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & \mathbf{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b}\frac{f}{1+f} & \left(\frac{1}{2}\mathbf{I}+\mathbf{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b}\right) & -\mathbf{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} \\ 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathbf{I}-\mathbf{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b}\right) & \frac{d_1}{d_2}\mathbf{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \varphi_{1,\Gamma_a} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{1,\Gamma_a} \\ \varphi_{2,\Gamma_b} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{2,\Gamma_b} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_a}-r_i|} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{3.13}$$

Donde

$$f = \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2 - \varepsilon_1} - h(E_n(\mathbf{r}))$$
$$h(E_n(\mathbf{r})) = \alpha \tanh(\beta E_n(\mathbf{r}) - \gamma) + \mu \tag{3.14}$$
$$\mu = \alpha \tanh(-\gamma)$$

Y

$$d_2 = \oint_{\Gamma_b} \frac{\partial \varphi_2}{\partial \mathbf{n}} d\mathbf{A} \tag{3.15}$$

Para el modelo SLIC original:

$$d_1 = -\frac{q_{total}}{\varepsilon_2} \tag{3.16}$$

Mientras que en el modelo SLIC con la mejora propuesta:

$$d_1 = \sigma_{d_1} \tag{3.17}$$

Donde σ_{d_1} se calcula como sigue:

$$\sigma_{d_1} = -\frac{q_{total}}{\varepsilon_2} \frac{\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{|r_{\Gamma_b} - r_i|}}{\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{|r_{\Gamma_b} - r_i|}} \tag{3.18}$$

Donde q_i son las cargas que se encuentran dentro de la superficie que representa la capa de exclusión iónica. Es importante notar que el término que se encuentra en el denominador es un promedio.

El campo eléctrico $E_n(\mathbf{r})$ (ecuación 3.14) viene dado por:

$$\sum_{i=1}^{k} q_i \left(-\frac{\partial G_L^{\Gamma_a}}{\partial \mathbf{n}} \right) + (-K_L'^{\Gamma_a})\sigma \tag{3.19}$$

Donde σ es una carga aparente en la superficie Γ_a. Esta distribución se obtiene resolviendo la ecuación:

$$G_L^{\Gamma_a}\sigma = G_L^{\Gamma_a}\frac{\partial \varphi_{1,\Gamma_a}}{\partial \mathbf{n}} - \left(\frac{1}{2}I + K_L^{\Gamma_a}\right)\varphi_{1,\Gamma a} \tag{3.20}$$

La energía de solvatación del sistema se calcula como:

$$E_{solv} = \sum_{i=1}^{k} q_i \left(-K_{L,0}^{x_q}\,\varphi_{1,\Gamma_a} + G_{L,0}^{x_q}\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{1,\Gamma_a} \right) \tag{3.21}$$

Con x_q las ubicaciones de las cargas. $K_{L,0}^{x}$ y $G_{L,0}^{x}$ son operadores potenciales de Laplace de doble capa y capa simple, respectivamente. Estos se utilizan para calcular el potencial eléctrico y su derivada en puntos del dominio. La energía libre de interacción se calcula restando la energía de solvatación de cada ion por si solo a la energía de solvatación del sistema:

$$E_{libre} = E_{solv,\,sistema} - E_{solv,\,iones} \tag{3.22}$$

En la sección A.3 se muestra un resumen del código creado para simular esta configuración. El notebook Jupyter con el código en su totalidad se puede encontrar en Github[21].

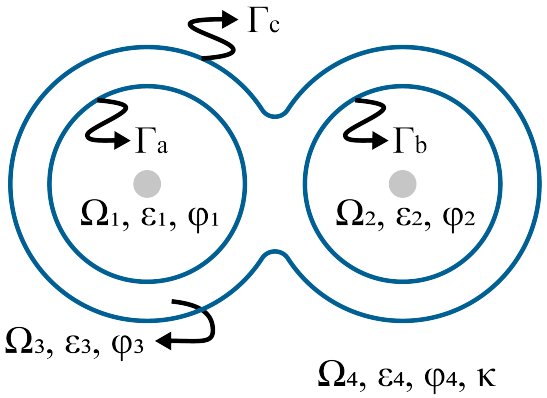


Figura 3.4: Segunda configuración, interfaces dieléctricas separadas y capa de exclusión iónica compartida.

3.3.4.2 Interfaces Dieléctricas Separadas y *Stern Layer* Compartida

En esta configuración, utilizada para simular los iones separados a distancias en el rango de 3 a 6.5 $[\text{Å}]$, los átomos comparten su *stern layer*. El sistema para

el modelo de Poisson-Boltzmann viene dado por:

$$\begin{bmatrix} \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\right) & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & -\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & \mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} \\ 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & 0 & 0 \\ -\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b}\right) & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & \mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} \\ -\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} & -\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_c}\right) & \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_4}\mathrm{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_c} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \varphi_{1,\Gamma_a} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{1,\Gamma_a} \\ \varphi_{2,\Gamma_b} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{2,\Gamma_b} \\ \varphi_{3,\Gamma_c} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{3,\Gamma_c} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_a}-r_i|} \\ 0 \\ \sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_b}-r_i|} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{3.23}$$

En este caso existen dos interfaces dieléctricas. por lo que hay dos funciones

$f(E_n)$ en la formulación con el método SLIC:

$$\begin{bmatrix} \left(\frac{1}{2}I + K_L^{\Gamma_a}\right) & -G_L^{\Gamma_a} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \left(\frac{1}{2}I - K_L^{\Gamma_a}\right) & G_L^{\Gamma_a}\frac{f_{\Gamma_a}}{1+f_{\Gamma_a}} & -K_L^{\Gamma_a} & G_L^{\Gamma_a}\frac{f_{\Gamma_b}}{1+f_{\Gamma_b}} & K_L^{\Gamma_a} & -G_L^{\Gamma_a} \\ 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}I + K_L^{\Gamma_b}\right) & -G_L^{\Gamma_b} & 0 & 0 \\ -K_L^{\Gamma_b} & G_L^{\Gamma_b}\frac{f_{\Gamma_a}}{1+f_{\Gamma_a}} & \left(\frac{1}{2}I - K_L^{\Gamma_b}\right) & G_L^{\Gamma_b}\frac{f_{\Gamma_b}}{1+f_{\Gamma_b}} & K_L^{\Gamma_b} & -G_L^{\Gamma_b} \\ -K_L^{\Gamma_c} & G_L^{\Gamma_c}\frac{f_{\Gamma_a}}{1+f_{\Gamma_a}} & -K_L^{\Gamma_c} & G_L^{\Gamma_c}\frac{f_{\Gamma_b}}{1+f_{\Gamma_b}} & \left(\frac{1}{2}I + K_L^{\Gamma_c}\right) & -G_L^{\Gamma_c} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}I - K_Y^{\Gamma_c}\right) & \frac{d_1}{d_2}G_Y^{\Gamma_c} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \varphi_{1,\Gamma_a} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{1,\Gamma_a} \\ \varphi_{2,\Gamma_b} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{2,\Gamma_b} \\ \varphi_{3,\Gamma_c} \\ \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{3,\Gamma_c} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_a} - r_i|} \\ 0 \\ \sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_b} - r_i|} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{3.24}$$

Con:

$$\begin{aligned} f_{\Gamma_a} &= \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3 - \varepsilon_1} - h(E_{n,\Gamma_a}(\mathbf{r})) \\ f_{\Gamma_b} &= \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3 - \varepsilon_2} - h(E_{n,\Gamma_b}(\mathbf{r})) \\ h(E_n(\mathbf{r})) &= \alpha \tanh(\beta E_n(\mathbf{r}) - \gamma) + \mu \\ \mu &= \alpha \tanh(-\gamma) \end{aligned} \tag{3.25}$$

Y

$$d_2 = \oint_{\Gamma_c} \frac{\partial \varphi_3}{\partial \mathbf{n}} d\mathbf{A} \tag{3.26}$$

Para el modelo SLIC original:

$$d_l = -\frac{q_{total}}{\varepsilon_3} \tag{3.27}$$

En el modelo SLIC con la mejora propuesta:

$$d_l = \sigma_{d_l} \tag{3.28}$$

Donde σ_{d_l} se calcula como:

$$\sigma_{d_l} = -\frac{q_{total}}{\varepsilon_3} \frac{\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{|r_{\Gamma_c} - r_i|}}{\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{|r_{\Gamma_c} - r_i|}} \tag{3.29}$$

Donde q_i son las cargas que se encuentran dentro de la superficie que representa la capa de exclusión iónica.

Los campos eléctricos $E_{n,\Gamma_a}(\mathbf{r})$ y $E_{n,\Gamma_b}(\mathbf{r})$ vienen dados por:

$$\begin{aligned} E_{n,\Gamma_a}(\mathbf{r}) &= \sum_{i=1}^{k} q_i \left(-\frac{\partial G_L^{\Gamma_a}}{\partial \mathbf{n}} \right) + (-K_L'^{\Gamma_a}) \sigma_{\Gamma_a} \\ E_{n,\Gamma_b}(\mathbf{r}) &= \sum_{i=1}^{k} q_i \left(-\frac{\partial G_L^{\Gamma_b}}{\partial \mathbf{n}} \right) + (-K_L'^{\Gamma_b}) \sigma_{\Gamma_b} \end{aligned} \tag{3.30}$$

σ_{Γ_a} y σ_{Γ_b} son cargas aparentes en Γ_a y Γ_b, respectivamente; y se calculan como:

$$\begin{aligned} G_L^{\Gamma_a} \sigma_{\Gamma_a} &= G_L^{\Gamma_a} \frac{\partial \varphi_{1,\Gamma_a}}{\partial \mathbf{n}} - \left(\frac{1}{2} I + K_L^{\Gamma_a} \right) \varphi_{1,\Gamma a} \\ G_L^{\Gamma_b} \sigma_{\Gamma_b} &= G_L^{\Gamma_b} \frac{\partial \varphi_{2,\Gamma_b}}{\partial \mathbf{n}} - \left(\frac{1}{2} I + K_L^{\Gamma_b} \right) \varphi_{2,\Gamma b} \end{aligned} \tag{3.31}$$

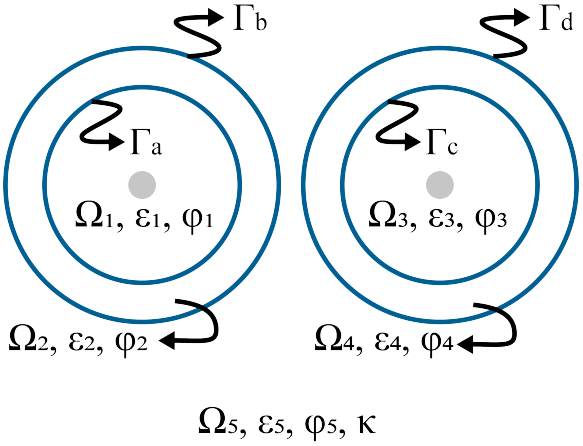


Figura 3.5: Tercera configuración, interfaces dieléctricas y capas de exclusión iónica separadas.

La energía de solvatación del sistema se calcula utilizando:

$$\begin{aligned} E_{solv} = &\sum_{i=1}^{k} q_i \left(-K_{L,0}^{x_q} \, \varphi_{1,\Gamma_a} + G_{L,0}^{x_q} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi_{1,\Gamma_a} \right) + \\ &\sum_{i=1}^{k} q_i \left(-K_{L,0}^{x_q} \, \varphi_{2,\Gamma_b} + G_{L,0}^{x_q} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi_{2,\Gamma_b} \right) \end{aligned} \tag{3.32}$$

Con q_i y x_q las cargas encerradas por cada interfaz dieléctrica y sus respectivas ubicaciones. La energía libre de interacción del sistema se calcula utilizando la ecuación 3.22.

El código creado para simular esta configuración se encuentra en la sección A.4 y en Github[21].

3.3.5 Interfaces Dieléctricas y *Stern Layers* Separadas

En esta última configuración, expuesta en la figura 3.5 y utilizada para los casos en que los iones se encuentran en un rango de 6.5 a 10 $[\text{Å}]$, cada átomo posee

su propia interfaz dieléctrica y capa de exclusión iónica. El sistema a resolver en su formulación Poisson-Boltzmann está dado por:

$$
\begin{bmatrix}
\left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
\left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\right) & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & \mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
-\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b}\right) & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_5}\mathrm{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b} & 0 & 0 & -\mathrm{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b} & \frac{\varepsilon_4}{\varepsilon_5}\mathrm{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b} \\
0 & 0 & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c}\right) & \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_4}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} & \mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} \\
0 & 0 & 0 & 0 & -\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_d} & \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_4}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_d} & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_d}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_d} \\
0 & 0 & -\mathrm{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_d} & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_5}\mathrm{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_d} & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_d}\right) & \frac{\varepsilon_4}{\varepsilon_5}\mathrm{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_d}
\end{bmatrix}
\cdot
\begin{bmatrix}
\varphi_{1,\,\Gamma_a} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{1,\,\Gamma_a} \\
\varphi_{2,\,\Gamma_b} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{2,\,\Gamma_b} \\
\varphi_{3,\,\Gamma_c} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{3,\,\Gamma_c} \\
\varphi_{4,\,\Gamma_d} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{4,\,\Gamma_d}
\end{bmatrix}
=
\begin{bmatrix}
\sum_{i=1}^{k}\frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_a}-r_i|} \\
0 \\
0 \\
0 \\
\sum_{i=1}^{k}\frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_c}-r_i|} \\
0 \\
0 \\
0
\end{bmatrix}
\tag{3.33}
$$

Implementando las condiciones de borde del método SLIC:

$$\begin{bmatrix}
\left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
\left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a}\right) & \frac{f_{\Gamma_a}}{1+f_{\Gamma_a}}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & \mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_a} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
-\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & \frac{f_{\Gamma_a}}{1+f_{\Gamma_a}}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_b} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b}\right) & \frac{d_1}{d_2}\mathrm{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b} & 0 & 0 & -\mathrm{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b} & \frac{d_3}{d_4}\mathrm{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_b} \\
0 & 0 & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c}\right) & \frac{f_{\Gamma_c}}{1+f_{\Gamma_c}}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} & \mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_c} \\
0 & 0 & 0 & 0 & -\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_d} & \frac{f_{\Gamma_c}}{1+f_{\Gamma_c}}\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_d} & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}+\mathrm{K}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_d}\right) & -\mathrm{G}_{\mathrm{L}}^{\Gamma_d} \\
0 & 0 & -\mathrm{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_d} & \frac{d_1}{d_2}\mathrm{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_d} & 0 & 0 & \left(\frac{1}{2}\mathrm{I}-\mathrm{K}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_d}\right) & \frac{d_3}{d_4}\mathrm{G}_{\mathrm{Y}}^{\Gamma_d}
\end{bmatrix}
\cdot
\begin{bmatrix}
\varphi_{1,\Gamma_a} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{1,\Gamma_a} \\
\varphi_{2,\Gamma_b} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{2,\Gamma_b} \\
\varphi_{3,\Gamma_c} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{3,\Gamma_c} \\
\varphi_{4,\Gamma_d} \\
\frac{\partial}{\partial \mathbf{n}}\varphi_{4,\Gamma_d}
\end{bmatrix}
=
\begin{bmatrix}
\sum_{i=1}^{k}\frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_a}-r_i|} \\
0 \\
0 \\
0 \\
\sum_{i=1}^{k}\frac{q_i}{4\pi|r_{\Gamma_c}-r_i|} \\
0 \\
0 \\
0
\end{bmatrix}
\tag{3.34}$$

Con:

$$\begin{aligned} f_{\Gamma_a} &= \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2 - \varepsilon_1} - h(E_{n,\,\Gamma_a}(\mathbf{r})) \\ f_{\Gamma_c} &= \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_4 - \varepsilon_3} - h(E_{n,\,\Gamma_c}(\mathbf{r})) \\ h(E_n(\mathbf{r})) &= \alpha \tanh(\beta E_n(\mathbf{r}) - \gamma) + \mu \\ \mu &= \alpha \tanh(-\gamma) \end{aligned} \tag{3.35}$$

Y

$$\begin{aligned} d_2 &= \oint_{\Gamma_b} \frac{\partial \varphi_2}{\partial \mathbf{n}} d\mathbf{A} \\ d_4 &= \oint_{\Gamma_d} \frac{\partial \varphi_4}{\partial \mathbf{n}} d\mathbf{A} \end{aligned} \tag{3.36}$$

Para el modelo SLIC original:

$$\begin{aligned} d_1 &= -\frac{q_{\text{total},\,\Gamma_b}}{\varepsilon_2} \\ d_3 &= -\frac{q_{\text{total},\,\Gamma_d}}{\varepsilon_4} \end{aligned} \tag{3.37}$$

En el modelo SLIC con la mejora propuesta:

$$\begin{aligned} d_1 &= \sigma_{d_1} \\ d_3 &= \sigma_{d_3} \end{aligned} \tag{3.38}$$

Donde σ_{d_1} y σ_{d_3} se calculan como:

$$\begin{aligned} \sigma_{d_1} &= -\frac{q_{\text{total}}}{\varepsilon_2} \frac{\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{|r_{\Gamma_b} - r_i|}}{\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{|r_{\Gamma_b} - r_i|}} \\ \sigma_{d_3} &= -\frac{q_{\text{total}}}{\varepsilon_4} \frac{\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{|r_{\Gamma_d} - r_i|}}{\sum_{i=1}^{k} \frac{q_i}{|r_{\Gamma_d} - r_i|}} \end{aligned} \tag{3.39}$$

Donde q_i son las cargas que se encuentran dentro de las respectivas capas de exclusión iónica.

Los campos eléctricos $E_{n,\Gamma_a}(\mathbf{r})$ y $E_{n,\Gamma_c}(\mathbf{r})$ vienen dados por:

$$\begin{aligned} E_{n,\Gamma_a}(\mathbf{r}) &= \sum_{i=1}^{k} q_i \left(-\frac{\partial G_L^{\Gamma_a}}{\partial \mathbf{n}} \right) + (-K_L'^{\Gamma_a}) \sigma_{\Gamma_a} \\ E_{n,\Gamma_c}(\mathbf{r}) &= \sum_{i=1}^{k} q_i \left(-\frac{\partial G_L^{\Gamma_c}}{\partial \mathbf{n}} \right) + (-K_L'^{\Gamma_c}) \sigma_{\Gamma_c} \end{aligned} \tag{3.40}$$

σ_{Γ_a} y σ_{Γ_c} son cargas aparentes en Γ_a y Γ_c, respectivamente; y se calculan como:

$$\begin{aligned} G_L^{\Gamma_a} \sigma_{\Gamma_a} &= G_L^{\Gamma_a} \frac{\partial \varphi_{1,\Gamma_a}}{\partial \mathbf{n}} - \left(\frac{1}{2} I + K_L^{\Gamma_a} \right) \varphi_{1,\Gamma a} \\ G_L^{\Gamma_c} \sigma_{\Gamma_c} &= G_L^{\Gamma_c} \frac{\partial \varphi_{2,\Gamma_c}}{\partial \mathbf{n}} - \left(\frac{1}{2} I + K_L^{\Gamma_c} \right) \varphi_{2,\Gamma c} \end{aligned} \tag{3.41}$$

La energía de solvatación del sistema se calcula utilizando:

$$\begin{aligned} E_{solv} = \sum_{i=1}^{k} q_i \left(-K_{L,0}^{x_q} \varphi_{1,\Gamma_a} + G_{L,0}^{x_q} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi_{1,\Gamma_a} \right) + \\ \sum_{i=1}^{k} q_i \left(-K_{L,0}^{x_q} \varphi_{3,\Gamma_c} + G_{L,0}^{x_q} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \varphi_{3,\Gamma_c} \right) \end{aligned} \tag{3.42}$$

Con q_i y x_q las cargas encerradas por cada interfaz dieléctrica y sus respectivas ubicaciones. La energía libre de interacción del sistema se puede calcular utilizando la ecuación 3.22.

El código relacionado a esta configuración se puede ver en la sección A.5 y en Github[21].

3.4 Energía de Solvatación de Proteínas y Aminoácidos

3.4.1 Motivación

El siguiente paso es comprobar el comportamiento de la mejora propuesta en casos reales. Para esto, es necesario estudiar la solvatación de moléculas complejas como proteínas o aminoácidos.

3.4.2 Alcance

Para el análisis de este problema se deben implementar en el lenguaje de programación Python, y utilizando la librería Bempp, simulaciones de una proteína compleja y de los siete aminoácidos estudiados en el artículo en el que se publicó el método SLIC. Estos últimos se deben simular tanto en su estado deprotonado como protonado. La simulación de la proteína se utiliza, además, para validar los modelos implementados en un caso real, comparando los resultados de su energía de solvatación en Bempp con los obtenidos usando la librería PyGBe.

Es necesario generar las mallas para todos los elementos a simular, formular los sistemas utilizando los modelos PB y SLIC y analizar como resultados la energía de solvatación de la molécula y el valor del potencial eléctrico y su derivada en las superficies.

La proteína elegida a simular es 1BPI, una enzima pancreática bovina. Los siete aminoácidos mencionados anteriormente son: arginina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, histidina, lisina y tirosina.

3.4.2.1 Nota sobre Protonación

Debido a que existen protones libres en el agua ($\mathbf{H}^+$), es posible que estos se unan a grupos funcionales de los aminoácidos, cambiando su composición molecular. Este fenómeno es llamado protonación y una molécula bajo este efecto es llamada protonada. Un aminoácido deprotonado es aquel que no posee protones extra[11].

3.4.3 Parámetros de Simulación

Para crear las mallas se consideran superficies excluídas al solvente, una esfera imaginaria de 1.4 $[\text{Å}]$ y una capa de exclusión iónica de 2 $[\text{Å}]$ de grosor.

El modelo SLIC se parametriza con $\alpha = 0.5$, $\beta = -60$ y $\gamma = -0.5$. Se utilza un valor de 0.125 para la Longitud de Debye y constantes dieléctricas de 4 para las regiones encerradas por una interfaz dieléctrica y 80 para el resto de las regiones.

3.4.4 Configuración de Superficies y Sistemas

Cada aminoácido o proteína a simular esta compuesto por dos superficies: una interna que representa la interfaz dieléctrica y una externa para modelar la capa de exclusión iónica. La configuración de superficies es similar a la del modelo base expuesto en la sección 2.6.5.

Los sistemas creados son idénticos a los de la primera configuración del problema de los dos átomos (sección 3.3.4.1) y por concisión no se reescribirán aquí.

La formulación PB para este problema viene dada por 3.12, el sistema lineal para la formulación SLIC es 3.13.

En la sección B y en Github[21] se puede ver el código creado para este problema.

En este caso, en el que existen superficies complejas, se puede hacer uso de precondicionadores para resolver los sistemas lineales de una manera más rápida.

3.4.4.1 Nota Sobre Precondicionadores

Teniendo un sistema lineal de la forma

$$\mathbf{A}\mathbf{x} = \mathbf{b} \tag{3.43}$$

Un precondicionador $\mathbf{P}$ es una matriz tal que el sistema:

$$\mathbf{P}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{x} = \mathbf{P}^{-1}\mathbf{b} \tag{3.44}$$

Se resuelva en menos iteraciones que el sistema 3.43. Un precondicionador $\mathbf{P}$, elegido de manera correcta, puede hacer que se encuentre la solución a un sistema de más rápidamente.

3.5 Herramientas Computacionales

3.5.1 Python

Python es un lenguaje de programación interpretado, caracterizado por su versatilidad y su fácil comprensión. Lo anterior, sumado a la cantidad de módulos disponibles y hacen que sea uno de los lenguajes de programación más populares en el mundo[23].

Existen módulos en Python creados específicamente para trabajos en matemática y simulaciones computacionales. Para la implementación de los problemas presentados en este trabajo se utilizan los módulos numpy, SciPy, Plotly y Bempp. La librería PyGBe se utiliza para comprobar resultados en el problema de los dos átomos y en la simulación de la proteína 1BPI.

3.5.1.1 Numpy

Numpy es un proyecto de código abierto que tiene como objetivo permitir el uso de métodos computacionales en Python. Los arreglos y las funciones matemáticas de Numpy son un estándar en librerías y programas relacionadas a la matemática, estos permiten un mejor manejo de matrices y vectores, menor uso computacional y una mayor versatilidad que las alternativas nativas de Python[8].

3.5.1.2 SciPy

La librería SciPy es una colección de herramientas matemáticas de código abierto orientadas a optimización, métodos numéricos, entre otros. Dentro de esta librería se encuentra una función que implementa el método GMRES para la resolución de sistemas lineales y otras herramientas utilizadas en este trabajo[24].

3.5.1.3 Plotly

Plotly es un módulo de Python de código abierto orientado a la creación de gráficos en 2D y 3D interactivos. Es especialmente útil para generar visualizaciones de las mallas y los resultados obtenidos de las simulaciones[10].

3.5.2 NanoShaper

NanoShaper es un software utilizado para crear mallas moleculares. El programa crea, a partir de un archivo conteniendo información de la locación de los átomos y sus radios, una superficie cerrada que describe la forma de la molécula. El software soporta las definiciones de superficie descritas en 2.6.3 y permite variar, entre otras cosas, el tamaño de la esfera que se rueda sobre la superficie[7].

3.5.3 MSMS

MSMS, al igual que NanoShaper, se utiliza para crear mallas moleculares. El software permite crear la superficie excluída al solvente de una molécula a partir de un archivo con información sobre los átomos que la componen[15].

3.5.4 PyGBe

PyGBe es una librería de Python creada para resolver problemas de electrostática molecular utilizando el modelo de Poisson-Boltzmann[5]. Luego de su creación, fue actualizado para incluir la formulación SLIC. Esta librería es utilizada para verificar los resultados obtenidos con las implementaciones PB y SLIC en el problema de los dos átomos y en la simulación de la proteína 1BPI.

3.5.5 Bempp

Bempp es una plataforma para Python de código abierto creada para implementar y resolver problemas de elementos de frontera[3]. Se caracteriza por su facilidad de uso y su álgebra de operadores intuitiva. Bempp aúna la importación de las mallas, la definición del potencial y su derivada, la creación de los operadores integrales, la resolución del sistema y el gráfico de los resultados; complementándose con los módulos mencionados en 3.5.1.

3.5.5.1 Malla

El primer paso para resolver un sistema en Bempp es la importación de la malla. Bempp acepta únicamente mallas en dos o tres dimensiones compuestas de triángulos planos. Como las mallas creadas con NanoShaper o MSMS son compatibles con el módulo, se importan directamente.

Bempp permite exportar mallas en distintos formatos, graficarlas utilizando Plotly e imprimir información y datos relevantes de la malla, como el número de

elementos o vértices.

3.5.5.2 Espacios Funcionales

El segundo paso es crear espacios funcionales donde se discretizarán las formulaciones del problema. Un espacio funcional se define como un conjunto de funciones entre dos conjuntos fijos; en este caso los espacios funcionales se utilizan para representar valores continuos y funciones en un espacio discreto.

Bempp permite discretizar la superficie usando polinomios discontinuos entre sus elementos de grado 1 o constantes; o polinomios continuos de grado 1 entre sus elementos. En el presente informe se utilizan elementos discontinuos de grado 0.

3.5.5.3 Funciones de Malla

Las funciones de malla son utilizadas para mapear directamente una función analítica continua a un espacio funcional. Estas funciones se utilizan, por ejemplo, para mapear el lado derecho de la ecuación 3.12 a un espacio funcional definido en la superficie discretizada.

3.5.5.4 Operadores Integrales

Los operadores integrales son definidos directamente en Bempp según su tipo. A pesar de existir más opciones, en el presente informe solo se utilizan los operadores de capa simple, de doble capa y de doble capa adjunto. Para definir un operador, es necesario definir los espacios funcionales correspondientes al

dominio, recorrido y espacio dual. La definición de estos permite operaciones aritméticas entre operadores y su consistencia.

3.5.5.5 Solver

Bempp permite la resolución directa o iterativa sobre los sistemas lineales utilizando métodos implementados en SciPy. Los datos necesarios para resolver el problema son: el lado izquierdo que multiplica las incógnitas y el lado derecho del sistema; permitiendo también el uso de precondicionadores.

4

Resultados y Discusión

4.1 Dos Átomos

En la tabla 4.1 se pueden observar los valores de energía de solvatación obtenidos en Bempp para cada configuración y caso del problema de los dos átomos, utilizando los modelos PB, SLIC y SLIC con la mejora propuesta. En la tabla 4.2 se encuentran los valores de la energía de solvatación de cada átomo por sí solo.

		Modelo PB		Modelo SLIC			Modelo SLIC Prop.		
Distancia [Å]	Configuración	++/- -	+ -	++	+ -	- -	++	+ -	- -
3.0	1	-364.01	-146.38	-301.34	-146.66	-427.48	-301.26	-146.63	-427.40
3.0	2	-258.57	-261.36	-189.63	-258.27	-318.50	-189.55	-258.25	-318.43
3.5	1	-350.51	-163.11	-291.87	-163.43	-409.82	-291.82	-163.40	-409.77
3.5	2	-258.81	-261.19	-195.20	-258.65	-315.39	-195.14	-258.62	-315.34
4.0	1	-340.22	-176.22	-283.72	-176.51	-396.96	-283.66	-176.47	-396.90
4.0	2	-258.97	-261.05	-199.06	-258.94	-313.19	-198.99	-258.90	-313.13
4.5	2	-259.10	-260.94	-201.51	-259.13	-311.80	-201.43	-259.09	-311.74
5.0	2	-259.19	-260.85	-203.17	-259.27	-310.87	-203.11	-259.22	-310.82
5.5	2	-259.27	-260.78	-204.39	-259.38	-310.18	-204.34	-259.33	-310.14
6.0	2	-259.33	-260.72	-205.19	-259.46	-309.76	-205.15	-259.40	-309.72
6.5	2	-259.39	-260.67	-205.72	-259.51	-309.50	-205.69	-259.45	-309.48
6.5	3	-259.43	-260.67	-206.47	-258.97	-308.96	-206.47	-258.97	-308.96
7.0	3	-259.43	-260.62	-206.52	-258.93	-309.01	-206.52	-258.93	-309.00
7.5	3	-259.47	-260.58	-206.58	-258.90	-309.05	-206.58	-258.90	-309.05
8.0	3	-259.51	-260.55	-206.63	-258.87	-309.09	-206.63	-258.87	-309.09
8.5	3	-259.54	-260.52	-206.68	-258.85	-309.12	-206.68	-258.85	-309.12
9.0	3	-259.57	-260.49	-206.71	-258.83	-309.15	-206.71	-258.83	-309.15
9.5	3	-259.59	-260.47	-206.74	-258.80	-309.17	-206.74	-258.80	-309.17
10.0	3	-259.61	-260.44	-206.77	-258.79	-309.19	-206.77	-258.79	-309.19

Tabla 4.1: Resultados de energía de solvatación en [kcal/mol] obtenidos con la librería Bempp según la distancia entre los átomos, la configuración elegida, la carga de cada átomo y el modelo utilizado.

Modelo PB		Modelo SLIC		Modelo SLIC Prop.	
+	-	+	-	+	-
-130.01	-130.01	-103.62	-154.77	-103.62	-154.77

Tabla 4.2: Resultados de la librería Bempp para la energía de solvatación de cada átomo en [kcal/mol] según su carga y el modelo utilizado.

		Modelo PB		Modelo SLIC	
Distancia [Å]	Configuración	++/- -	+ -	++	- -
3.0	1	-364.29	-146.65	-299.22	-432.70
3.0	2	-258.88	-261.67	-187.40	-324.70
3.5	1	-350.78	-163.38	-289.83	-414.84
3.5	2	-259.12	-261.50	-193.04	-321.10
4.0	1	-340.51	-176.51	-281.66	-401.99
4.0	2	-259.28	-261.36	-196.95	-318.60
4.5	2	-259.41	-261.25	-199.45	-317.04
5.0	2	-259.50	-261.17	-201.14	-315.99
5.5	2	-259.58	-261.09	-202.39	-315.22
6.0	2	-259.64	-261.03	-203.21	-314.75
6.5	2	-259.70	-260.98	-203.74	-314.46

Tabla 4.3: Resultados de la energía de solvatación en [kcal/mol] obtenidos con la librería PyGBe según la distancia entre los átomos, la configuración elegida, la carga de cada átomo y el modelo utilizado.

Modelo PB		Modelo SLIC	
+	-	+	-
-130,17	-130,17	-102,65	-157,22

Tabla 4.4: Resultados de la librería PyGBe para la energía de solvatación de cada átomo en [kcal/mol] según su carga y el modelo utilizado.

Asimismo, en la tabla 4.3 se exponen los valores de energía de solvatación obtenidos utilizando la librería PyGBe y los métodos PB y SLIC. Debido a la forma en la que fue creada la librería, no es posible simular en ella los casos en los que los átomos tienen cargas opuestas ni las configuraciones en las que los átomos no comparten interfaces dieléctricas ni capas de exclusión iónicas. En la tabla 4.4 se pueden observar los valores de la energía de solvatación de un átomo por sí solo.

Utilizando los resultados obtenidos en Bempp de las energías de solvatación

		Modelo PB		Modelo SLIC			Modelo SLIC Prop.		
Distancia [Å]	Configuración	++/- -	+ -	++	+ -	- -	++	+ -	- -
3.0	1	-103.98	113.65	-94.09	111.73	-117.94	-94.01	111.76	-117.87
3.0	2	1.46	-1.33	17.61	0.12	-8.96	17.70	0.14	-8.90
3.5	1	-90.48	96.92	-84.63	94.96	-100.29	-84.57	94.99	-100.23
3.5	2	1.22	-1.16	12.04	-0.26	-5.85	12.11	-0.23	-5.80
4.0	1	-80.19	83.81	-76.48	81.88	-87.43	-76.41	81.92	-87.36
4.0	2	1.06	-1.02	8.19	-0.55	-3.66	8.26	-0.51	-3.60
4.5	2	0.93	-0.91	5.74	-0.74	-2.26	5.81	-0.70	-2.20
5.0	2	0.84	-0.82	4.08	-0.88	-1.33	4.14	-0.83	-1.29
5.5	2	0.76	-0.75	2.85	-0.99	-0.65	2.90	-0.94	-0.61
6.0	2	0.70	-0.69	2.05	-1.07	-0.23	2.10	-1.01	-0.19
6.5	2	0.64	-0.64	1.53	-1.12	0.03	1.56	-1.06	0.05
6.5	3	0.60	-0.64	0.78	-0.58	0.57	0.78	-0.58	0.57
7.0	3	0.59	-0.59	0.73	-0.54	0.53	0.73	-0.54	0.53
7.5	3	0.55	-0.55	0.66	-0.51	0.48	0.66	-0.51	0.48
8.0	3	0.52	-0.52	0.61	-0.48	0.44	0.61	-0.48	0.44
8.5	3	0.49	-0.49	0.57	-0.46	0.41	0.57	-0.46	0.41
9.0	3	0.46	-0.46	0.54	-0.44	0.39	0.54	-0.44	0.39
9.5	3	0.44	-0.44	0.51	-0.41	0.36	0.51	-0.41	0.36
10.0	3	0.42	-0.41	0.48	-0.40	0.34	0.48	-0.40	0.34

Tabla 4.5: Resultados de la energía libre de interacción en [kcal/mol] obtenidos con la librería Bempp según la distancia entre los átomos, la configuración elegida, la carga de cada átomo y el modelo utilizado.

se puede calcular la energía libre de interacción para cada configuración y caso. En la tabla 4.5 se exponen estos valores.

Realizando el mismo proceso con los resultados de energía de solvatación obtenidos con la librería PyGBe se obtienen los valores de la energía libre de interacción expuestos en la tabla 4.6.

4.1.1 Diferencias entre Bempp y PyGBe

Llama la atención que, utilizando las mismas mallas y parámetros para simular este problema en las librerías PyGBe y Bempp, hay una diferencia consistente entre las energías de solvatación calculadas con el modelo SLIC de alrededor de

		Modelo PB		Modelo SLIC	
Distancia $\left[\text{Å}\right]$	Configuración	++/- -	+ -	++	- -
3.0	1	-103.95	113.69	-93.92	-118.27
3.0	2	1.46	-1.33	17.90	-10.27
3.5	1	-90.44	96.96	-84.54	-100.41
3.5	2	1.22	-1.16	12.26	-6.66
4.0	1	-80.17	83.83	-76.37	-87.56
4.0	2	1.06	-1.02	8.34	-4.17
4.5	2	0.93	-0.91	5.85	-2.60
5.0	2	0.84	-0.83	4.16	-1.56
5.5	2	0.76	-0.75	2.90	-0.79
6.0	2	0.70	-0.69	2.09	-0.31
6.5	2	0.64	-0.64	1.55	-0.03

Tabla 4.6: Resultados de la energía libre de interacción obtenidos en [kcal/mol] con la librería PyGBe según la distancia entre los átomos, la configuración elegida, la carga de cada átomo y el modelo utilizado.

2 a 5 [kcal/mol]. En el modelo PB existe una diferencia no tan pronunciada de alrededor de 0.3 [kcal/mol].

Para llegar a la raíz de esta diferencia y validar la implementación en Bempp, se estudia un caso del problema: dos átomos con carga positiva a 3.0 $\left[\text{Å}\right]$ de distancia, compartiendo interfaz dieléctrica y capa de exclusión iónica. Este estudio se realiza con el código del método SLIC, debido a que las diferencias presentes utilizando este modelo son mayores en comparación con el modelo PB, pero esperando que los hallazgos puedan explicar también las diferencias existentes utilizando este último.

Las diferencias entre ambas librerías apuntan hacia las matrices que representan la discretización de los operadores integrales en cada una. Extrayéndolas, calculando el ratio elemento a elemento y graficando los resultados, se pueden

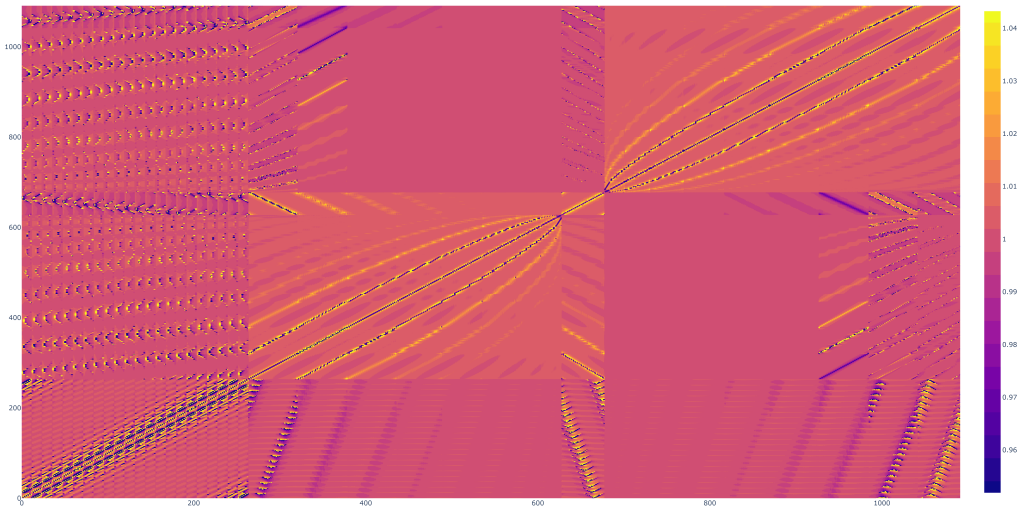


Figura 4.1: Ratio elemento a elemento entre la discretización del operador de doble capa de PyGBe y de Bempp.

ver discrepancias: para los operadores de doble capa adjunto (figura 4.3) y doble capa (figura 4.1), esta es de orden similar a la diferencia entre los valores de la energía de solvatación de ambas librerías. En el caso del operador de capa simple (figura 4.2) la diferencia no es tan pronunciada. Para realizar los gráficos se retiraron los valores Nan* y los valores átipicos de las matrices, menores que el primer percentil y mayores que el percentil 99. Se debe notar, además, que las filas de las matrices se encuentran dispuestas de abajo hacia arriba en los gráficos.

Estas diferencias se pueden atribuir a la manera en que se discretizan los operadores en ambas librerías. Para el caso de PyGBe se utiliza el método de

*Del inglés *Not a Number*, representan en programación valores imposibles de calcular, por ejemplo, divisiones por cero.

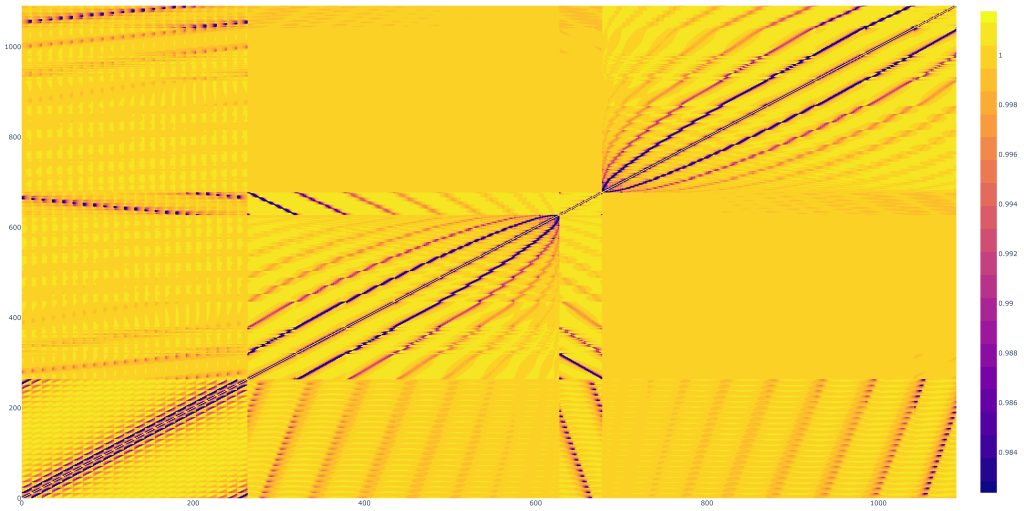


Figura 4.2: Ratio elemento a elemento entre la discretización del operador de capa simple de PyGBe y de Bempp.

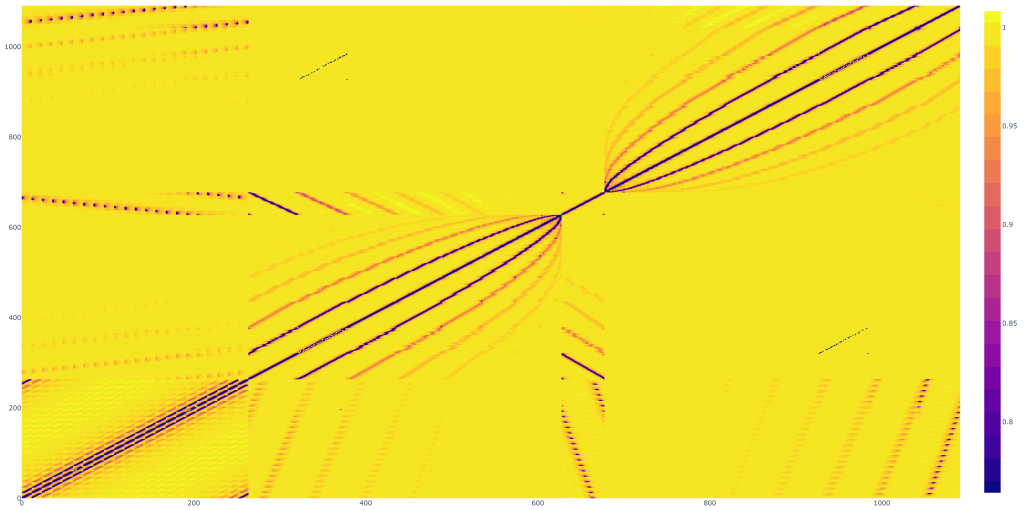


Figura 4.3: Ratio elemento a elemento entre la discretización del operador de doble capa adjunto de PyGBe y de Bempp.

colocación, mientras que en la librería Bempp se utiliza el método de Galerkin. En la sección 2.4 se puede encontrar más información sobre métodos de discretización.

Para comprobar el efecto que tiene esta diferencia sobre el resultado final, se realiza una simulación del caso estudiado en Bempp, pero reemplazando la matriz original del operador doble capa adjunto por la equivalente de PyGBe. El resultado para la energía de solvatación calculado fue de -299.54 [kcal/mol] versus las -301.34 [kcal/mol] del modelo con la matriz original Bempp y las -299,22 [kcal/mol] obtenidas en PyGBe.

Considerando que la diferencia existente entre ambas librerías se genera por este motivo, habiendo descartado errores en el código y considerando que los parámetros utilizados para todas las simulaciones son similares, los modelos PB y SLIC implementados en la librería Bempp se dan por validados.

4.1.2 Sobre los Resultados Originales y la Inconsistencia en el Modelo SLIC

Se recuerda que los resultados para la energía de solvatación de cada par de átomos obtenidos por PhD. Ali Mehdizadeh se encuentran en la tabla 3.2. En la tabla 3.3 se pueden ver los resultados de energía de solvatación de cada ion y en la tabla 3.4 se exponen los resultados de la energía libre de interacción de cada configuración y caso del problema.

Comparando y graficando los resultados de PhD. Mehdizadeh obtenidos utilizando el modelo PB con los calculados usando el mismo modelo en PyGBe

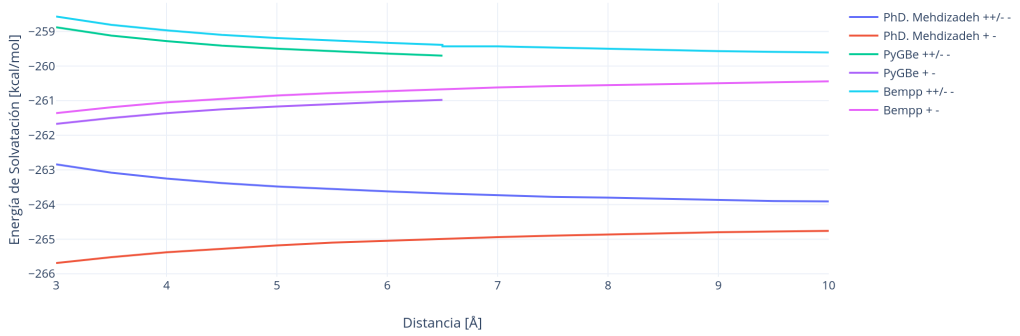


Figura 4.4: Comparación entre los resultados del la energía de solvatación obtenidos usando el modelo PB en PyGBe y Bempp con los calculados por PhD. Mehdizadeh.

y Bempp (figura 4.4), se puede ver que todos siguen la misma tendencia, con una diferencia constante entre los valores. Esta diferencia puede deberse a que las mallas utilizadas por PhD. Mehdizadeh y por el autor de este trabajo no son idénticas, por los métodos de discretización utilizados o por parámetros matemáticos de las simulaciones que se escapan del alcance de este trabajo.

Los resultados de la energía libre de interacción siguen una tendencia similar (figura 4.5) pero no se presenta una mayor diferencia entre los valores simulados por PhD. Mehdizadeh y por el autor de este trabajo. La no existencia de la diferencia puede deberse a que la energía libre de interacción no es un valor absoluto, sino una resta entre energías de solvatación; y demuestra una consistencia en el modelo PB.

Analizando los resultados de energía de solvatación obtenidos con el método SLIC, se puede comentar que los casos en donde los átomos tienen cargas iguales ($++$ y $+-$) simulados en Bempp y PyGBe siguen una tendencia similar entre

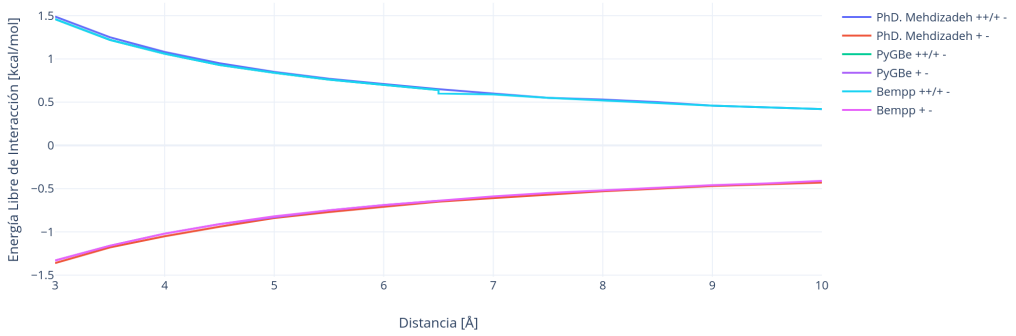


Figura 4.5: Comparación entre los resultados del la energía libre de interacción obtenidos usando el modelo PB en PyGBe y Bempp con los calculados por PhD. Mehdizadeh.

ellos y con los resultados obtenidos por PhD. Mehdizadeh, existiendo un salto semejante en el valor calculado por PhD. Mehdizadeh y en la librería Bempp al pasar de la configuración 2 a la configuración 3 con una distancia de 6.5 $[\text{Å}]$ (se recuerda que la configuración 3 no se puede simular en la librería PyGBe). En la figura 4.6 se muestra un gráfico de los resultados de la energía de solvatación. La diferencia en los valores entre PyGBe, Bempp y los calculados por PhD. Mehdizadeh es constante y su existencia se puede explicar por las mismas causas de las diferencias advertidas en los resultados obtenidos con el modelo PB. PyGBe logra resultados más cercanos a los de PhD. Mehdizadeh que Bempp.

Para los casos en que los átomos tienen carga opuesta, en Bempp se observa un pequeño salto en el valor de la energía de solvatación. Este salto es más pronunciado en los valores calculados por PhD. Mehdizadeh y es la razón por la que se habla de una inconsistencia en el modelo SLIC. Al parecer esta inconsis-

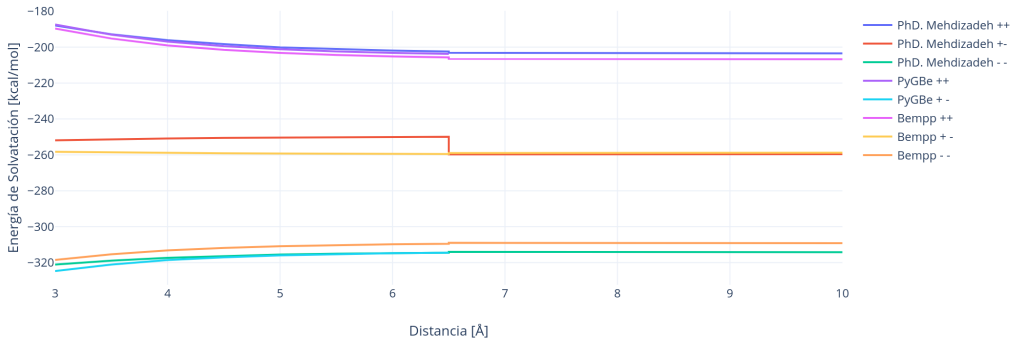


Figura 4.6: Comparación entre los resultados del la energía de solvatación obtenidos usando el modelo SLIC en PyGBe y Bempp con los calculados por PhD. Mehdizadeh.

tencia es menor en Bempp y el hecho de que sea mayor en la implementación de PhD. Mehdizadeh puede deberse a errores numéricos.

La tendencia cambia para el cálculo de la energía libre de interacción (figura 4.7). Para el caso de átomos con cargas similares se aprecia, a distancias pequeñas, una diferencia entre los valores calculados en PyGBe, Bempp y los resultados de PhD. Mehdizadeh y, a medida que los átomos se alejan, la diferencia entre todos los resultados disminuye. Para el caso de los átomos con cargas opuestas, el salto se puede apreciar de mejor manera y se puede explicar por los mismos motivos expuestos en el párrafo anterior.

4.1.3 Comentarios sobre la Configuración 1

Los resultados de la energía de solvatación para la nueva configuración propuesta, la físicamente correcta para los sistemas de átomos a 3.0, 3.5 y 4.0 [Å], son mayores a los de la configuración 2 para todos los casos, independiente del

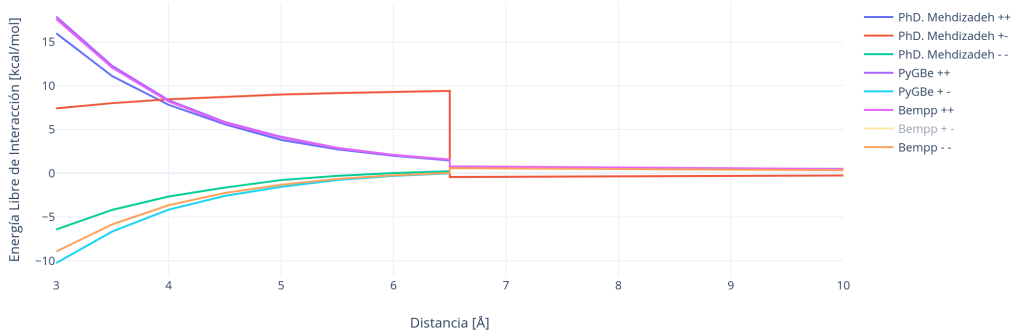


Figura 4.7: Comparación entre los resultados del la energía libre de interacción obtenidos usando el modelo SLIC en PyGBe y Bempp con los calculados por PhD. Mehdizadeh.

modelo utilizado y la librería. Este aumento se debe a la geometría utilizada y es el efecto que la nueva zona de la malla tiene sobre la energía de solvatación.

Debido a la magnitud de estos valores y al hecho que el estudio original del problema de los dos átomos no consideraba esta configuración, el comportamiento de la mejora propuesta se analizará solo para las configuraciones 2 y 3.

4.1.4 Comportamiento de la Mejora Propuesta

4.1.4.1 Energía de Solvatación y Energía Libre de Interacción

Comparando el comportamiento del modelo SLIC implementado en Bempp con el modelo SLIC con la mejora propuesta, se puede observar que los resultados para la energía de solvatación son casi idénticos. En la figura 4.8 se puede apreciar que los gráficos para cada caso se superponen.

Para la energía libre de interacción se repite la tendencia descrita en el pár-

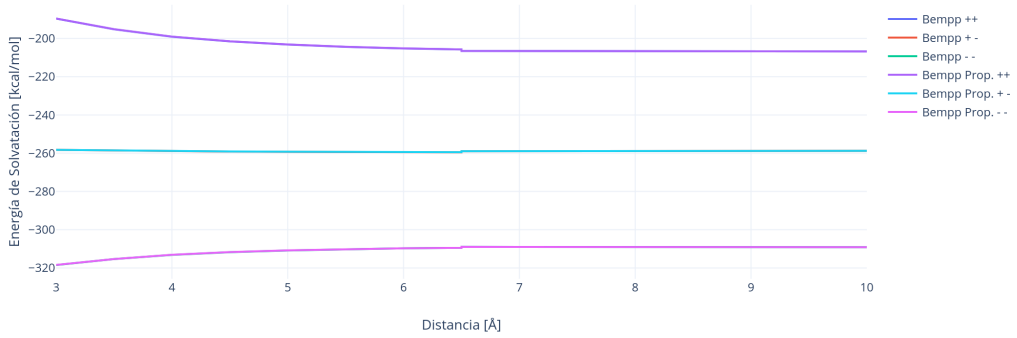


Figura 4.8: Comparación entre los resultados del la energía de solvatación obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta.

rafo anterior. El salto observado en el modelo SLIC con la mejora propuesta es ligeramente menor, sin embargo, no se puede afirmar que esta diferencia es debida a la existencia o no de la mejora; el efecto matemático que tiene la introducción de la distribución σ_{d_l} puede haber generado esta diferencia. En la figura 4.9 se puede observar un gráfico de lo descrito y, nuevamente, se aprecia que las series se superponen.

4.1.4.2 Potencial y su Derivada en las Superficies

Los valores del potencial eléctrico y su derivada en las superficies se pueden extraer de Bempp y ser graficados para su visualización y estudio. En esta sección, se analizarán tres casos representativos del problema: un átomo por sí solo, dos átomos separados a 5.0 $[\text{Å}]$ y dos átomos separados a 8.0 $[\text{Å}]$.

En la figura 4.10 se puede ver una comparación entre los resultados obtenidos con el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta para el potencial

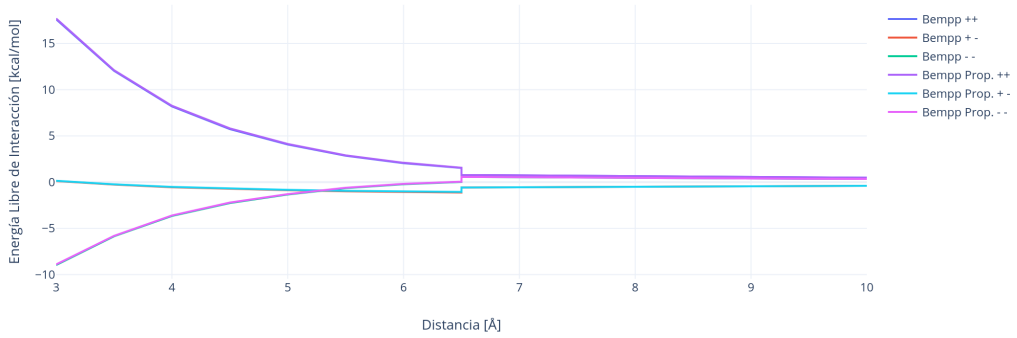


Figura 4.9: Comparación entre los resultados del la energía libre de interacción obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta.

y su derivada en la interfaz dieléctrica de un átomo para los dos casos posibles (carga negativa y carga positiva), es importante notar que el gráfico está compuesto de cuatro subgráficos que comparan, caso a caso, las variables de interés. Todos los valores, practicamente, se superponen. El gráfico de estos valores en la capa de exlcusión iónica se puede observar en el gráfico 4.11. Nuevamente, los valores son similares y las líneas se superponen.

Por un lado, con la mejora propuesta no se ve un cambio significativo en este caso específico; por el otro, esto significa que representa de la misma forma que SLIC original una configuración canónica de electrostática molecular: una esfera con una carga centrada.

Para el caso de dos átomos a 5 $[\text{Å}]$, la figura 4.12 muestra los valores del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica para las tres combinaciones posibles de carga. En esta configuración existen dos interfaces dieléctricas y el gráfico muestra los valores concatenados de ambas superficies. Las series graficadas

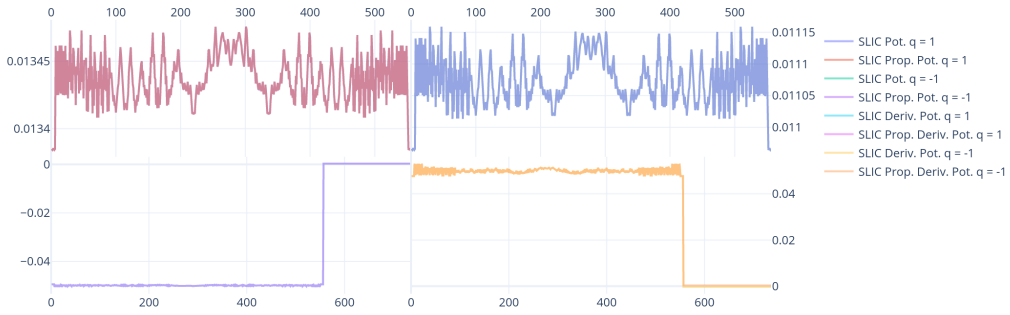


Figura 4.10: Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica de un ion obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta.

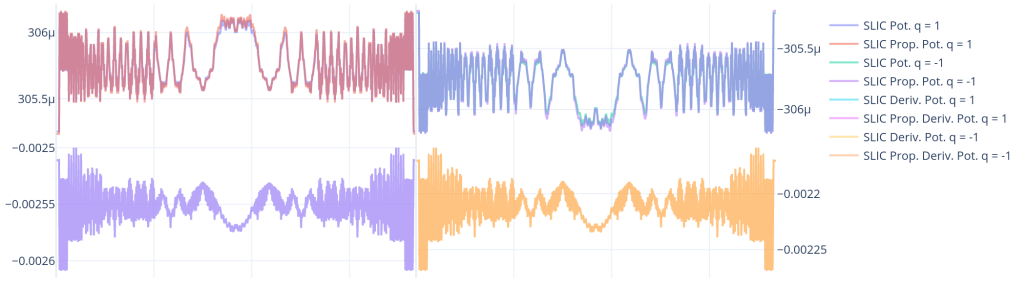


Figura 4.11: Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la *stern layer* de un ion obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta.

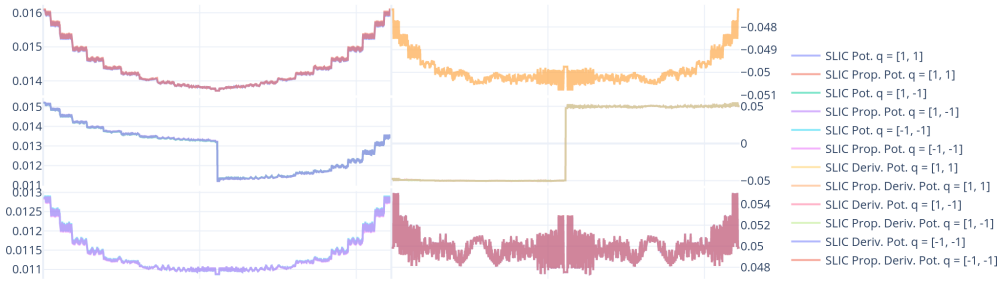


Figura 4.12: Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en las interfaces dieléctricas de dos átomos a 5 $\left[\text{Å}\right]$ obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta.

se superpone, lo que quiere decir que no hay un cambio significativo entre los modelos.

Graficando los valores de interés evaluados en la *stern layer* (figura 4.13) se puede ver que no hay diferencia para la derivada del potencial calculada en ambos modelos. Para los valores del potencial en la superficie sí se aprecia un cambio: para los casos en que los átomos tienen cargas similares, el modelo SLIC propuesto tiende a calcular magnitudes mayores o menores que el modelo SLIC dependiendo de la región de la superficie. La mayor diferencia se da en el caso en que los átomos tienen cargas opuestas: el potencial, que en el modelo SLIC base es cercano a cero en toda la superficie, ahora tiene una forma coherente físicamente, proporcional a las cargas que componen el sistema. El cambio se puede apreciar de mejor manera en la figura 4.14.

El caso de dos átomos separados a 8 $\left[\text{Å}\right]$ presenta resultados similares para los valores calculados con el modelo SLIC base y el modelo SLIC propuesto. En

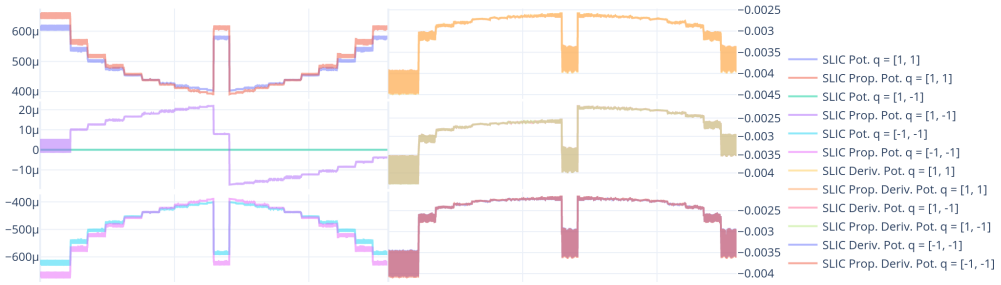
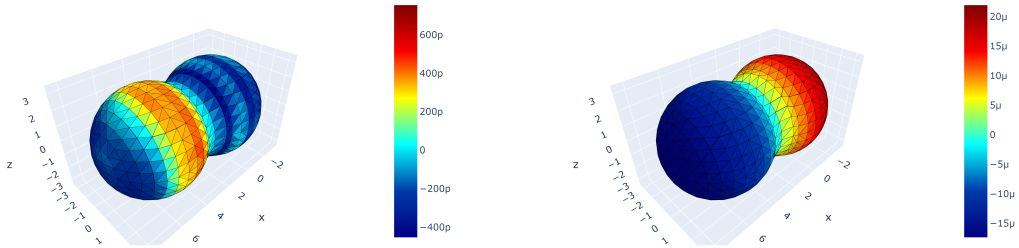


Figura 4.13: Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la *stern layer* de dos átomos a 5 $[\text{Å}]$ obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta.



(a) Modelo SLIC sin la mejora propuesta.

(b) Modelo SLIC con la mejora propuesta.

Figura 4.14: Gráficos del potencial en la *stern layer* para dos átomos de cargas opuestas separados a 5 $[\text{Å}]$ obtenidos según el modelo indicado.



Figura 4.15: Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica de dos átomos a 8 $\left[\text{Å}\right]$ obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta.

la figura 4.15 se pueden observar los gráficos para el potencial y su derivada en las interfaces dieléctricas, los valores en las dos interfaces fueron concatenados para una mejor visualización. En la figura 4.16 se muestran los gráficos para los valores de interés en las dos capas de exclusión iónica, también concatenados.

4.2 Proteínas y Aminoácidos

4.2.1 Proteína 1BPI

En la tabla 4.7 se muestran los resultados de la energía de solvatación de la proteína 1BPI. La diferencia entre las librerías PyGBe y Bempp sigue presente y ahora es menor para los valores calculados con el modelo SLIC y mayor para los valores calculados con el modelo PB, pero consistente entre ambos modelos. La discrepancia se puede explicar por los mismos motivos que la encontrada en el problema de los dos átomos. El hecho de que sea menor en el método SLIC y



Figura 4.16: Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la *stern layer* de dos átomos a 8 $[\text{Å}]$ obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta.

PyGBe PB	PyGBe SLIC	Bempp PB	Bempp SLIC	Bempp SLIC Prop.
-322.487744	-296.197973	-321.591081	-295.666638	-294.807223

Tabla 4.7: Resultados de la energía de solvatación en [kcal/mol] para la proteína 1BPI según el modelo y la librería utilizada

consistente entre ambos métodos puede significar que la naturaleza artificial y simplificada del problema de los dos átomos hace que la diferencia se vea acentuada. Comparando los resultados entre el modelo SLIC base y el modelo propuesto, se puede notar que existe una diferencia menor al 1% entre ambos.

Analizando los cálculos del potencial y su derivada en la superficie de la proteína y la capa de exclusión iónica, se puede ver que solo se obtienen resultados distintos para los valores de la derivada del potencial en la *stern layer*. En la figura 4.17 se grafica lo anterior, mientras que en la figura 4.18 se observa un gráfico en tres dimensiones de la derivada del potencial en la capa de exclusión iónica. Su forma es similar entre los dos modelos pero se puede ver que en el

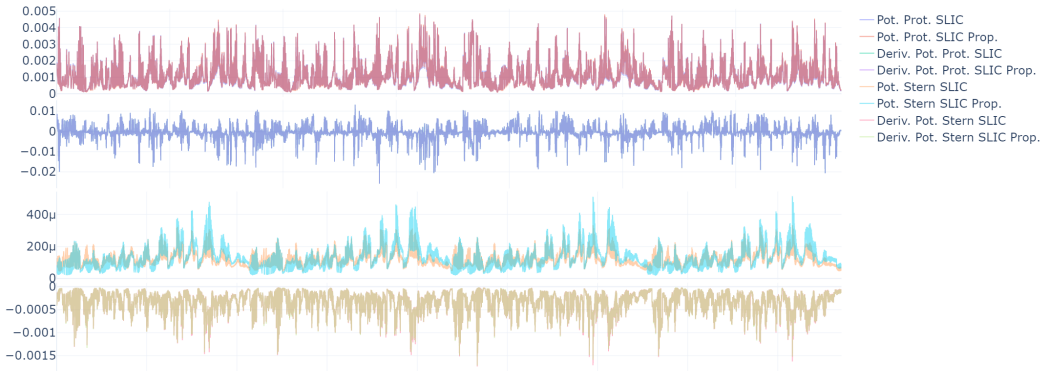


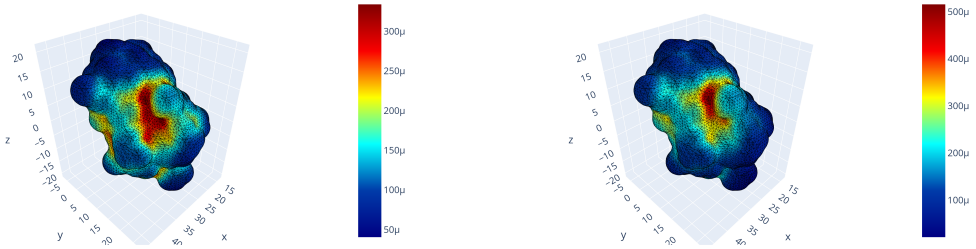
Figura 4.17: Comparación entre los resultados del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y *stern layer* de la proteína 1BPI, obtenidos usando el modelo SLIC y el modelo SLIC con la mejora propuesta.

modelo SLIC propuesto, este tiene *peaks* mayores.

4.2.2 Aminoácidos

En la tabla 4.8 se muestran los resultados calculados de la energía de solvatación de los distintos aminoácidos según su estado. Comparando los valores con la carga total de cada aminoácido 4.9 se puede ver que en los casos que la carga encerrada por el aminoácido es cercana a cero, las energías de solvatación calculadas con el modelo SLIC base y SLIC con la mejora propuesta difieren en una menor magnitud que en los casos en que la carga encerrada es distinta de cero.

En el apéndice C se pueden observar los gráficos del potencial y su derivada en la interfaz dieléctrica y capa de exclusión iónica para cada aminoácido y estado. En todos los casos, el potencial y su derivada en la interfaz y la derivada del potencial en la *stern layer* son similares para los métodos SLIC base y SLIC propuesto. Los casos en que la carga total del aminoácido es distinta de cero, el



(a) Modelo SLIC sin la mejora propuesta.

(b) Modelo SLIC con la mejora propuesta.

Figura 4.18: Gráficos del potencial en la *stern layer* para la proteína 1BPI obtenidos según el modelo indicado.

	Modelo PB		Modelo SLIC		Modelo SLIC Prop.	
Aminoácido	Deprotonado	Protonado	Deprotonado	Protonado	Deprotonado	Protonado
Arginina	-8.871	-24.537	-8.151	-19.453	-8.146	-19.348
Ácido Aspártico	-19.398	-3.804	-22.632	-4.074	-22.548	-4.072
Cisteína	-20.871	-4.320	-24.029	-4.139	-23.949	-4.135
Ácido Glutámico	-19.695	-3.756	-23.101	-4.090	-22.99	-4.089
Histidina	-7.685	-21.721	-7.568	-17.995	-7.561	-17.915
Lisina	-4.986	-23.274	-4.887	-19.526	-4.884	-19.381
Tirosina	-24.558	-6.067	-28.728	-5.511	-28.539	-5.507

Tabla 4.8: Energías de solvatación en [kcal/mol] calculadas para cada aminoácido en sus estados protonado y deprotonado según el modelo utilizado.

	Carga	
Aminoácido	Protonado	Deprotonado
Arginina	≈1	≈0
Ácido Aspártico	≈0	≈-1
Cisteína	≈0	≈-1
Ácido Glutámico	≈0	≈-1
Histidina	≈1	≈0
Lisina	≈1	≈0
Tirosina	≈0	≈-1

Tabla 4.9: Carga total de cada aminoácido en sus estados protonado y deprotonado.

potencial en la *stern layer* se comporta de la misma forma que en el problema de la proteína 1BPI: forma similar, pero con valores máximos más altos para el modelo SLIC propuesto. En los casos en que la carga total del aminoácido es cero, los valores de la derivada del potencial en la capa de exclusión iónica son cercanos a cero para el modelo SLIC base, mientras que en el modelo SLIC propuesto, estos son coherentes en magnitud con el resto de las variables de interés.

Al igual que el caso de los dos átomos, el modelo SLIC propuesto recupera la forma del potencial en la capa de exclusión iónica, mientras que el valor calculado de la energía de solvatación no varía demasiado en comparación con el modelo SLIC base.

5

Conclusiones

En el presente trabajo fue implementado, utilizando el lenguaje de programación Python y la librería Bempp, el modelo SLIC para solvatación. Este modelo logra representar de buena manera la asimetría de carga. Los resultados obtenidos con el modelo se comparan con una implementación ya existente en la librería PyGBe y presentan diferencias justificadas por el tipo de discretización utilizado

en cada una.

Junto con lo anterior, se propone una mejora al modelo implementada en la misma plataforma, esperando solucionar una inconsistencia en la implementación original de SLIC en el cálculo de la energía de solvatación para un problema de dos átomos alejándose.

La inconsistencia también se presenta en la implementación SLIC en Python y Bempp, con una magnitud menor y el modelo propuesto no logra solucionarla; sin embargo, sí logra recuperar y representar de buena manera el potencial eléctrico en la superficie de la capa de exclusión iónica.

Estudiando el comportamiento del modelo propuesto en casos reales de proteínas y aminoácidos, se puede afirmar que los resultados para la energía de solvatación tienen una variación menor al 1% en todos los casos en comparación al modelo SLIC base y que, de las variables estudiadas: potencial eléctrico y su derivada; solo el potencial en la *stern layer* varía con respecto al modelo base. La diferencia en la energía de solvatación se hace menor para los casos analizados en los que la carga total de la molécula es cercana a cero y, sin embargo, en estos casos el potencial en la capa de exclusión iónica tiene valores físicamente correctos solo en el modelo propuesto, en el modelo base es cercano a cero en toda la superficie.

Sería interesante comprobar el comportamiento y la convergencia del modelo propuesto con simulaciones más cercanas a la realidad, por ejemplo, de dinámica molecular; y utilizar el potencial de la librería Bempp para afinarlo, expandirlo o prototipar nuevas ideas.

Referencias

[1] Altman, M. D., Bardhan, J. P., White, J. K., & Tidor, B. (2009). Accurate solution of multi-region continuum biomolecule electrostatic problems using the linearized poisson–boltzmann equation with curved boundary elements. *Journal of Computational Chemistry*, 30, 132–153.

[2] Bardhan, J. P. & Knepley, M. G. (2014). Modeling charge-sign asymmetric solvation free energies with nonlinear boundary conditions. *The Journal of Chemical Physics*, 141.

[3] Betcke, T. & Scroggs, M. W. (2021). Bempp-cl: A fast python based just-in-time compiling boundary element library. *Journal of Open Source Software*, 6(59), 2879.

[4] Cooper, C. (2015). *Biomolecular Electrostatics With Continuum Models: A Boundary Integral Implementation and Applications to Biosensors*. PhD thesis, Boston University, Boston, MA 02215, Estados Unidos.

[5] Cooper, C. D., Clementi, N. C., Forsyth, G., & Barba, L. A. (2016). PyGBe: Python, GPUs and boundary elements for biomolecular electrostatics. *JOSS*, 1(4), 43.

[6] Costabel, M. (1987). Principles of boundary element methods. *Computer Physics Reports*, 6, 243–274.

[7] Decherchi, S., Spitaleri, A., Stone, J., & Rocchia, W. (2018). NanoShaper–VMD interface: computing and visualizing surfaces, pockets and channels in molecular systems. *Bioinformatics*, 35(7), 1241–1243.

[8] Harris, C. R., Millman, K. J., van der Walt, S. J., Gommers, R., Virtanen, P., Cournapeau, D., Wieser, E., Taylor, J., Berg, S., Smith, N. J., Kern, R., Picus, M., Hoyer, S., van Kerkwijk, M. H., Brett, M., Haldane, A., del Río, J. F., Wiebe, M., Peterson, P., Gérard-Marchant, P., Sheppard,

K., Reddy, T., Weckesser, W., Abbasi, H., Gohlke, C., & Oliphant, T. E. (2020). Array programming with NumPy. *Nature*, 585(7825), 357–362.

[9] Hunter, P. & Pullan, A. (2003). Fem/bem notes. https://auckland.figshare.com/articles/journal_contribution/FEM_BEM_Notes/5440000/1.

[10] Inc., P. T. (2015). Collaborative data science.

[11] Martinez, J. A. (2019). Chemistry 104 lecture notes.

[12] Masunov, A. & Lazaridis, T. (2003). Potentials of mean force between ionizable amino acid side chains in water. *Journal of the American Chemical Society*, 125, 1722–1730.

[13] Ohshima, H. (2013). *Electrical Double Layers*, (pp. 342–361). Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg.

[14] Salih, A. (2016). Weighted residual methods. https://www.iist.ac.in/sites/default/files/people/IN08026/WRM.pdf.

[15] Sanner, M. F., Olson, A. J., & Spehner, J.-C. (1995). Fast and robust computation of molecular surfaces. (pp. 406–407).

[16] Search, S., Cooper, C., Godoy, M., & Styles, K. (2021). Pbj. https://github.com/bem4solvation/pbj.

[17] Sharp, K. A. & Honig, B. (1990). Electostatic interactions in macromolecules: Theory and applications. *Annual Reviews of Biophysics*, 19, 301–332.

[18] Skyner, R. E., McDonagh, J., Groom, C. R., van Mourik, T., & Mitchell, J. B. O. (2015). A review of methods for the calculation of solution free energies and the modelling of systems in a solution. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17, 6137–6670.

[19] Stern, O. (1924). Zur theorie der elektrolytischen doppelschicht. *Zeitschrift fûr Elektrochemie und Angewandte Physikalische Chemie*, 30, 508–516.

[20] stuartarchibald (2018). Support axis kwarg in np.linalg.norm. https://github.com/numba/numba/issues/2558.

[21] Styles, K. (2021). Repositorio de tesis. https://github.com/kstylesc/Tesis/.

[22] Tabrizi, A. M., Goossens, S., Rahimi, A. M., Cooper, C. D., Knepley, M. G., & Bardhan, J. P. (2017). Extending the solvation-layer interface condition continum electrostatic model to a linearized poisson−boltzmann solvent. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 13, 2897–2914.

[23] Tiobe (2021). Tiobe index. https://www.tiobe.com/tiobe-index/.

[24] Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T. E., Haberland, M., Reddy, T., Cournapeau, D., Burovski, E., Peterson, P., Weckesser, W., Bright, J., van der Walt, S. J., Brett, M., Wilson, J., Millman, K. J., Mayorov, N., Nelson, A. R. J., Jones, E., Kern, R., Larson, E., Carey, C. J., Polat, İ., Feng, Y., Moore, E. W., VanderPlas, J., Laxalde, D., Perktold, J., Cimrman, R., Henriksen, I., Quintero, E. A., Harris, C. R., Archibald, A. M., Ribeiro, A. H., Pedregosa, F., van Mulbregt, P., & SciPy 1.0 Contributors (2020). SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nature Methods*, 17, 261–272.

[25] Yoshida, N. (2017). Role of solvation in drug design as revealed by the statistical mechanics integral equation theory of liquids. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 57(11), 2646–2656. PMID: 28991467.