

UNIVERSIDAD TECNICA FEDERICO SANTA MARÍA

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MECÁNICA

VALPARAÍSO – CHILE



**EVALUACIÓN DEL USO DEL MODELO
SOLVATION-LAYER
INTERFACE CONDICTION (SLIC) PARA EMULAR
LA RESPUESTA NO LINEAL DE LA ECUACIÓN DE
POISSON-BOLTZMANN**

NICOLÁS EDUARDO CÁCERES ABARCA

**MEMORIA DE TITULACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
INGENIERO CIVIL MECÁNICO**

PROFESOR GUÍA: Ph.D. CHRISTOPHER COOPER V.

PROFESOR CORREFERENTE: Ph.D. HARVEY ZAMBRANO R.

JULIO-2025



CONSTANCIA DE VALIDACIÓN Y CONFIDENCIALIDAD DE MONOGRAFÍA A REPOSITORIO ACADÉMICO

1.- IDENTIFICACIÓN DEL TRABAJO ACADÉMICO

Tipo de monografía (marcar una opción): Memoria o trabajo de título; Tesis de Postgrado;

Título del trabajo: Evaluación del uso del modelo solvation-layer interface condition para emular la respuesta no lineal de la ecuación de Poisson-Boltzmann

Nombre del candidato(a): Nicolás Eduardo Cáceres Abarca

Carrera / Grado: Ingeniería civil mecánica

Campus: Casa Central Valparaíso; **Departamento:** Ingeniería mecánica

2.- VALIDACIÓN DEL PROFESOR GUÍA/DIRECTOR DE TESIS

Yo, Christopher Cooper, en mi calidad de profesor(a) guía/director(a) del trabajo académico mencionado anteriormente **DEJO CONSTANCIA** que:

- He revisado esta versión del documento y corresponde a la versión final aprobada del trabajo.
- El trabajo cumple con los requisitos académicos y de formato establecidos por la institución

3.- EVALUACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD POR PROPIEDAD INDUSTRIAL

El trabajo **NO contiene información que amerite confidencialidad** y puede ser publicado de inmediato en repositorio con acceso abierto.

El trabajo **CONTIENE** información con potenciales implicancias de propiedad industrial o intelectual y requiere un periodo de confidencialidad (embargo) por:

6 meses; 12 meses; 2 años; 3 años; 5 años; 10 años

Fundamentación de la necesidad de confidencialidad (obligatorio si se solicita embargo):

4.- FIRMAS

Profesor(a) guía o director(a) de memoria o tesis:

Fecha: 10/09/2025

; Firma:

Estudiante o Candidato(a):

Fecha: 10/09/2025

; Firma:

Este formulario debe ser insertado como página 2 de la memoria o tesis, completado y firmado por estudiante y profesor(a) antes de la entrega en portal PRISMA de Biblioteca USM.

Índice general

Agradecimientos	I
Resumen	II
Abstract	IV
Índice de figuras	VI
Índice de cuadros	XI
1. Introducción y Objetivos	1
2. Marco teórico	4
2.1. Modelo solvente implícito	4
2.2. Ecuación de Poisson-Boltzmann	5
2.3. Ecuación de Poisson	5
2.3.1. Ecuación de Laplace	6
2.3.2. Aproximación de integrales: Cuadratura de Gauss	11
2.4. Derivación de la formulación integral para la resolución de las condi- ciones de frontera	13
2.4.1. Demostración matemática de la ecuación	13
2.4.2. Discretización ecuación	15
2.5. Electrostática biomolecular	24
2.5.1. Distribución de Boltzmann	24

2.5.2. Ley de Coulomb	27
2.5.3. Ley de Gauss	29
2.5.4. Ecuación de Poisson aplicada a biomoléculas	32
2.5.5. Energía de solvatación	36
2.6. Modelo SLIC	41
2.6.1. Contexto de SLIC	48
2.6.2. Construcción del modelo	49
2.6.3. Aspectos considerados en SLIC	55
3. Resultados y análisis	66
3.1. Herramientas computacionales y software	66
3.1.1. Herramientas computaciones	66
3.1.2. PBJ	66
3.2. Contexto de las biomoléculas estudiadas	67
3.3. Análisis Ubiquitina	69
3.4. Análisis 1AJF	83
3.5. Explicación posible a comportamientos asociados de SLIC interactuan- do con las biomoléculas investigadas	93
4. Conclusiones	98
4.1. Aportes realizados gracias a este trabajo	99
4.2. Recomendación posible para trabajo futuro	99
Bibliografía	101
Anexos	104
Anexo A	105
Anexo B	121
Anexo C	128
Anexo D	134

Agradecimientos

Agradezco a toda la gente que me ha ayudado a llegar ha estar donde estoy, tanto dentro y fuera del ámbito académico. Más allá de lo que se logre en este trabajo, todo el aprendizaje, preparación y paciencia que se me ha tenido es lo que más rescato y valoro de todo esto. Esta memoria solo es consecuencia de todo aquello más el principio de una vida preparada para los desafíos existentes y futuros de una nueva etapa.

Agradecimientos especiales:

- A mí familia presente en casa.
- A mí hermano.
- A mis roommates de la pensión.
- A la comunidad en la universidad, en especial a todos los que he conocido y me apoyaron durante mi trascurso en la carrera.
- A los que me recibieron y enseñaron en las practicas universitarias.

Al equipo bioelectrostatics por su ayuda y soporte.

- A mí profesor de haberme dado la oportunidad de haber podido colaborar en su campo de estudio.

Resumen

Palabras Claves: BEM, ecuación de Poisson-Boltzmann, ecuación de Poisson-Boltzmann linealizada, SLIC, capa de Stern, Ubiquitina, 1AJF, posible trabajo futuro

El llamado método de elementos de frontera (boundary element methods, BEM), es una técnica de resolución numérica, la cuál puede implementarse para resolver la ecuación de Poisson-Boltzmann (está se linealiza) en el contexto de la electrostática biomolecular. En este trabajo, se ha seguido esa línea de investigación, en específico, se ha evaluado una extensión llamada SLIC (solvation layer interface condition). El fin original de está extensión es la simulación de hidratación asimétrica presente en las moléculas del agua producto de la diferencia de tamaño entre los átomos de oxígenos e hidrógenos. Además de existir un fenómeno de cargas enterradas, dentro del soluto, que hace que exista un campo potencial estático distinto de cero, esto crea una diferencia en los resultados obtenidos, que depende del signo de la carga de cada átomo. Este modelo posteriormente considero el apantallamiento eléctrico (ionic screening). Se formula la hipótesis de que esté modelo también pueda emular correctamente los casos en que la ecuación de Poisson-Boltzmann linealizada cae ante los efectos no lineales, producto de su propia naturaleza. Por lo que en el presente trabajo se evaluaron casos en que se cumple está condición. estos fueron el ensayo de la molécula llamada Ubiquitina, la cuál mostró resultados de mejora poco convincentes, mejorando levemente el resultado. Mientras que la otra molécula ensayada, es la llamada 1AJF, se pudo lograr un mejor resultado (desde lo que se le evaluó a está molécula). Además, gracias al estudio de estas dos biomoléculas, se ha podido encontrar el origen del comportamiento que

explica los resultados en ambos casos, por lo que de esa idea, se propone un posible trabajo futuro.

Abstract

Keywords:BEM, Poisson–Boltzmann equation, linearized Poisson–Boltzmann equation, SLIC, Stern layer Ubiquitin, 1AJF, future research direction

The so-called boundary element method (BEM) is a numerical technique that can be implemented to solve the Poisson–Boltzmann equation (which is linearized) in the context of biomolecular electrostatics. In this work, that line of research has been followed; specifically, an extension known as SLIC (solvation-layer interface condition) has been evaluated. The original purpose of this extension was the simulation of asymmetric hydration, which arises due to the size difference between the oxygen and hydrogen ions in water molecules. Additionally, a buried charge phenomenon exists within the solute, creating a nonzero static potential field. This leads to differences in the computed results that depend on the sign of each ion’s charge.

This model later incorporated ionic screening, which is equivalent to solving the linearized Poisson–Boltzmann equation with a Stern layer. It is hypothesized that this model may also correctly emulate cases where the linearized Poisson–Boltzmann equation fails due to nonlinear effects arising from its own nature.

Therefore, in the present work, cases where this condition applies were evaluated. One such case was the test of the molecule Ubiquitin, which showed only mildly improved results, with limited convincing enhancement. In contrast, the other molecule tested, known as 1AJF, yielded better results (based on the criteria applied to this molecule).

Furthermore, through the study of these two biomolecules, the origin of the beha-

avior explaining the outcomes in both cases was identified. Based on that insight, a possible future research direction is proposed.

Índice de figuras

2.1. Ilustración de definiciones previamente establecidas.	6
2.2. Ilustración de vector normal unitario n en la frontera ∂D del dominio D	8
2.3. Cálculos de nodos y pesos para Polinomios de Legendre. Tabla basada en [1], imagen extraída el 11 de Julio de 2025 en [2]	12
2.4. Ilustración límite en contorno, evaluación de este con semiesfera	15
2.5. Ilustración elemento ξ	18
2.6. Ilustración ángulo τ	18
2.7. Ilustración de discretización con elementos constantes.	22
2.8. Ilustración de discretización con elementos lineales.	22
2.9. Ilustración de discretización con elementos cuadráticos.	23
2.10. Ilustración de Ley de Gauss	30
2.11. Si q se encuentra dentro de S	31
2.12. Caso q se encuentra fuera de S	31
2.13. Fig. 1. Definiciones de superficie utilizadas para evaluar los coeficientes de la ecuación PB. (A) Representación de la superficie molecular, una definición popular para el coeficiente dieléctrico $\epsilon(x)$ (manto azul adherido al área superficial de la biomolécula y de los arcos de esferas centradas que completan los vacíos entre las discontinuidades) . (B) Representación de la superficie de van der Waals inflada, la definición común para el coeficiente de accesibilidad iónica $\tilde{\kappa}^2$. (manto azul adherido a los centros de las esferas centradas (suma de radios))	35

2.14. Ciclo termodinámico de cálculo de energía de unión	38
2.15. Representación de dos regiones, la biomolécula (soluto, región 1) y su medio (solvente, región 2)	42
2.16. Construcción superficie SES.	42
2.17. Esquema ilustrativo explicación pantalla de Debye, las esferas negras que rodean a las esferas conectadas a la batería representan las cargas, mientras que los signos el valor de estas cargas.	44
2.18. Esquema representación dominios del modelo SLIC	49
2.19. Motivación de la función salto en SLIC, en donde se uso simulación de dinámica molecular mediante solvente explícito. extraído de [3]	58
3.1. Gráfico de todas las concentraciones simuladas por dinámica molecular utilizando una sonda esférica con un radio de 3.5 [Å], a diferentes fuerzas iónicas, extraído de [4]	67
3.2. Caso de 745 [mM], donde la curva relevante es la roja, dado que fue hecha por la ecuación de Poisson-Boltzmann mediante diferencias finitas, extraído de [4]	68
3.3. Gráfica de simulación que ilustra los ejes coordenados pertenecientes a cada simulación de potencial electrostático hecha en este trabajo.	70
3.4. Modelo tradicional caso 100[mM].	71
3.5. Modelo tradicional Errores absolutos en caso 100[mM], eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores absolutos.	72
3.6. Modelo tradicional Errores relativos en caso 100[mM], eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores relativos.	72
3.7. Comparación errores absoluto y relativo Modelo tradicional caso 100[mM]. Azul = Error absoluto ; Anaranjado = Error relativo, eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Valor bruto de Errores.	73
3.8. Modelo tradicional caso 300[mM].	73

3.9. Modelo tradicional Errores absolutos en caso 300[mM], eje horizontal:	
Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores absolutos.	74
3.10. Modelo tradicional Errores relativos en caso 300[mM], eje horizontal:	
Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores relativos.	74
3.11. Comparación errores absoluto y relativo Modelo tradicional caso 300[mM].	
Azul = Error absoluto ; Anaranjado = Error relativo, eje horizontal:	
Átomos de hidrógeno; eje vertical: Valor bruto de Errores.	75
3.12. Modelo tradicional caso 700[mM].	75
3.13. Modelo tradicional Errores absolutos en caso 700[mM], eje horizontal:	
Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores absolutos.	76
3.14. Modelo tradicional Errores relativos en caso 700[mM], eje horizontal:	
Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores relativos.	76
3.15. Comparación errores absoluto y relativo Modelo tradicional caso 700[mM].	
Azul = Error absoluto ; Anaranjado = Error relativo, eje horizontal:	
Átomos de hidrógeno; eje vertical: Valor bruto de Errores.	77
3.16. Promedio Errores absolutos: (a)=3,027 ;(b)=2,97 ;(c)=2,98 (d)=2,97	
;(e)=2,98	80
3.17. Caso $\alpha=-0,9$; $\beta=30$; $\gamma=0,9$;con $\Delta G = -583,47$ en densidad malla 2 . . .	83
3.18. Diagrama SLIC 1AFJ.	84
3.19. Caso extremo 90 grados, representa una simulación que diverge, dado	
que el angulo θ (que representa el tiempo que demora una simulación	
en dar resultado) generado por el vector que conecta la superficie (plano	
donde la precisión es cero, el nacimiento del vector se encuentra expli-	
cado en construcción de diagrama SLIC para 1AJF) con la simulación,	
se encuentra en su valor máximo respecto a la superficie, por construc-	
ción del modelo, este angulo no puede ser mayor	86

3.20. Caso extremo 0 grados, representa una simulación nula, dado que el ángulo θ (que representa el tiempo que demora una simulación en dar resultado) generado por el vector que conecta la superficie (plano donde la precisión es cero, el nacimiento del vector se encuentra explicado en construcción de diagrama SLIC para IAJF) con la simulación, se encuentra en su valor mínimo respecto a la horizontal (el vector es paralelo), por construcción del modelo, este ángulo no puede ser menor	86
3.21. Perspectiva 1 gráfico de la precisión en todas las simulaciones de densidad malla 1 (está se midió con respecto al valor -1155 [kcal/mol] presentado en el cuadro 3.1 (valor FEM-BEM)). Los valores en rojo indican simulaciones que divergen, mientras que los valores en azul indican las que dieron resultado, 1:100 representa el escalado en los valores. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3	88
3.22. Perspectiva 1 gráfico de la tiempo en todas las simulaciones de densidad malla 1. Los valores en rojo indican simulaciones que divergen (se llevan a tiempo cero solo para conservar el orden en el gráfico, no es que sean simulaciones con valor cero de tiempo como se mostro en a figura 3.20), mientras que los valores en azul indican las que dieron resultado, 1:100 representa el escalado en los valores. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3	89
3.23. Perspectiva 2 expandida de gráfico de tiempo en todas las simulaciones de densidad malla 1. Los valores en rojo indican simulaciones que divergen (se llevan a tiempo cero solo para conservar el orden en el gráfico, no es que sean simulaciones con valor cero de tiempo como se mostro en a figura 3.20), mientras que los valores en azul indican las que dieron resultado, 1:100 representa el escalado en los valores. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3	90
3.24. Gráfico $h(E_n)$ evaluado con $\alpha=0,81$; $\beta=-25$; $\gamma=-0,9$. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3	95

3.25. Gráfico $h(E_n)$ evaluado con $\alpha=0,81$; $\beta=-5$; $\gamma=-0,9$. Realizado en Wol-	
fram Mathematica 13.3	95
3.26. Gráfico $h(E_n)$ evaluado con $\alpha=0,81$; $\beta=5$; $\gamma=-0,9$. Realizado en Wol-	
fram Mathematica 13.3	96
3.27. Gráfico $h(E_n)$ evaluado con $\alpha=0,81$; $\beta=50$; $\gamma=-0,9$. Realizado en Wol-	
fram Mathematica 13.3	96
3.28. Gráfico $h(E_n)$ evaluado con $\alpha=-0,5$; $\beta=50$; $\gamma=0,5$. Realizado en Wol-	
fram Mathematica 13.3	97
4.1. Gráfica de simulación que ilustra los ejes coordenados pertenecientes a	
cada simulación de potencial electrostático hecha en esté trabajo.	105
4.2. Promedio Errores absolutos: (a)=2,99 ;(b)=2,98 ;(c)=2,97 ;(d)=3,1	106
4.3. Promedio Errores absolutos: (a)=3,01 ;(b)=2,98 ;(c)=3,09 ;(d)=3,061	107
4.4. Promedio Errores absolutos: (a)=2,97 ;(b)=3,027 ;(c)=3,2 ;(d)=4,22	108
4.5. Promedio Errores absolutos: (a)=4,1 ;(b)=3,15 ;(c)=3,42 ;(d)=3,9	109
4.6. Promedio Errores absolutos: (a)=8,81 ;(b)=10,91 ;(c)=4,81 ;(d)=4,25	110
4.7. Promedio Errores absolutos: (a)=5,66 ;(b)=5,69 ;(c)=5,69;(d)=5,66	111
4.8. Promedio Errores absolutos: (a)=4,81 ;(b)=7,96 ;(c)=7,98 ;(d)=7,78	112
4.9. Promedio Errores absolutos: (a)=7,96 ;(b)=16 ;(c)=15,99 ;(d)=3,12	113
4.10. Promedio Errores absolutos: (a)=9,21 ;(b)=3,91 ;(c)=3,061;(d)=3,061	114
4.11. Promedio Errores absolutos: (a)=3,061 ;(b)=3,061 ;(c)=3,061 ;(d)=4,34	115
4.12. Promedio Errores absolutos: (a)=33,09 ;(b)=3,06 ;(c)=3,06 ;(d)=3,06	116
4.13. Promedio Errores absolutos: (a)=12,55 ;(b)=4,43 ;(c)=6,07 ;(d)=6,07	117
4.14. Promedio Errores absolutos: (a)=6,02 ;(b)=4,43 ;(c)=5,92 ;(d)=3,061	118
4.15. Errores absolutos: (a)=3,067;(b)=3,06 ;(c)=12,55 ;(d)=14,37	119
4.16. Errores absolutos: (a)=7,54 ;(b)=3,82 ;(c)=5,73 ;(d)=3,62	120
4.17. Errores absolutos: (a)=3,39 ;(b)=2,97	120
4.18. Gráfica de simulación que ilustra los ejes coordenados pertenecientes a	
cada simulación de potencial electrostático hecha en esté trabajo.	121

Índice de cuadros

3.1. Tabla valores de ΔG para cada densidad de malla, usando método FEM-BEM	69
3.2. parámetros asociados a los ensayos del modelo Tradicional usados mientras se cambiaba el parámetro $\hat{\kappa}$ (concentración) en UBQ.	71
3.3. Tabla comparativa de valores unitarios entre ensayos de modelo tradicional con distintas concentraciones.	77
3.4. Error relativo en Ubiquitina ΔG densidad malla 1, en concentración de 700 [mM] usando el método SLIC en contraste con los valores encontrados en el método tradicional.	81
3.5. Error relativo en Ubiquitina ΔG densidad malla 2, en concentración de 700 [mM] usando el método SLIC en contraste con los valores encontrados en el método tradicional.	82
3.6. Resultados ΔG FEM-BEM en Ubiquitina densidad malla 2.	82
3.7. Error relativo en Ubiquitina ΔG densidad malla 2, en concentración de 700 [mM] usando el método SLIC en contraste con los valores encontrados usando el método FEM-BEM.	82
3.8. Tabla caso 1 demostrativo SLIC	91
3.9. Tabla caso 2 demostrativo SLIC	91
3.10. Tabla comparativa casos 1 y 2, ΔG en [kcal/mol], Tiempo Densidad 4 [s], FEM-BEM no se toma en cuenta en los tiempos dado a que posee circunstancias y entorno diferente.	92

3.11. Tabla caso 3 demostrativo SLIC	92
3.12. Tabla caso 4 demostrativo SLIC	92
3.13. Tabla comparativa casos 1 y 2, ΔG en [kcal/mol], Tiempo Densidad 4 [s], FEM-BEM no se toma en cuenta en los tiempos dado a que posee circunstancias y entorno diferente	93
4.1. Valores y parámetros asociados a ensayos modelo SLIC casos densidad de malla 1 de UBQ.	128
4.3. Valores y parámetros asociados a ensayos modelo SLIC casos densidad de malla 2 UBQ.	132
4.5. Valores y parámetros asociados a ensayos modelo SLIC casos densidad de malla 1 de 1AJF.	134
4.7. Valores y parámetros asociados a ensayos modelo SLIC casos densidad de malla 2 de 1AJF.	145
4.9. Valores y parámetros asociados a ensayos modelo SLIC casos densidad de malla 4 de 1AJF.	146

Capítulo 1

Introducción y Objetivos

La comprensión de las propiedades electrostáticas es un aspecto básico de la investigación de los procesos biomoleculares [5]. Entre los diversos componentes de las interacciones moleculares, el análisis de la energía, el potencial y las fuerzas electrostáticas son de especial importancia debido a su largo alcance en la integración de nueva información para el descubrimiento de fármacos u otras aplicaciones. En este trabajo se estudió la energía de solvatación y el potencial electrostático. Existen diversos métodos para descubrir y estudiar las reacciones y propiedades de las biomoléculas en diversos ambientes. El método con el cuál se trabajó para tal efecto es la modelación electrostática formulada a través de la ecuación de Poisson-Boltzmann, la cuál requiere de resolución numérica asistida por computadora. La ventaja de esta ecuación es que utiliza menos recursos computacionales que otros modelos como dinámica molecular, dado que se simplifica el modelo de fuerzas para cada partícula al ocupar el supuesto que abarca la distribución de Boltzmann, el cuál predice bastante bien la posición de cada partícula a priori en comparación con otros modelos que parten de un inicio trabajando en poder también emular la distribución de las partículas. Además, los tipos de enlaces presentes que se modelan, como por ejemplo las fuerzas de van der Waals, son del tipo que pueden modelarse con mecánica clásica, no así las que interfieren en una reacción química para la creación de nuevas sustancias, como enlaces covalentes,

entre otros. Para aquello se requiere de ecuaciones y técnicas más avanzadas cómo la ecuación de Schrodinger y códigos que contemplen el efecto cuántico [6]. En este trabajo no se tomara en cuenta lo que está fuera de la física clásica. El presente trabajo se enfoca en una extensión en la ecuación de Poisson-Boltzmann dado que la exactitud que presenta la resolución posee un marco de mejora. Esto porque en el planteo realizado para el uso computacional, se linealiza un término específico de está ecuación, ya que es mucho más simple de resolver y posee una buena aproximación para los casos con baja carga eléctrica. Sin embargo, en condiciones de alta carga eléctrica como en biomoléculas de ARN o ADN, la aproximación lineal decae. Entonces, para poder compensar está falta de exactitud por eliminar la no linealidad (la cuál es necesaria para describir el comportamiento completo del modelo), se adiciona la extensión SLIC, la cuál modifica las condiciones de borde de la ecuación que se utilizan normalmente, ajustándolas a una condición que emula mejor la interacción de las partículas, siendo esta un parámetro no lineal, el cuál no interfiere con la estabilidad y convergencia de la solución, por lo menos en su aplicación original, esto estará mejor explicado en la sub-sección correspondiente.

Entonces, durante el transcurso de este proyecto, se experimenta el uso del modelo solvation-layer interface condition (SLIC) en la resolución de la ecuación de Poisson-Boltzmann, en la búsqueda de soluciones a respuestas no lineales para casos en que se modelen moléculas altamente cargadas. Esto porque se cree que la extensión, al adoptar una condición no lineal, puede llegar a reproducir la no linealidad faltante en la ecuación.

Este trabajo evalúa la posibilidad de abrir una alternativa más óptima para la resolución de los problemas mencionados, utilizando una menor cantidad de recursos informáticos a diferencia de otros métodos.

El modelo matemático de resolución numérica adherido a SLIC es el de elementos de frontera.

[1]

¹Nota: solvation-layer interface condition traducido al español es condición de interfaz de capa de

Con tal de poder evaluar de manera específica la posible compatibilidad de SLIC para la resolución de los problemas que incluyen estas no linealidades, se han propuesto 4 objetivos específicos que se basan en poder estudiar los factores parametrizables que se encuentran en SLIC (estos serían los que se pueden variar sin comprometer la esencia de SLIC).

1. Evaluar y analizar las capacidades y limitaciones de los parámetros de la extensión del modelo SLIC en la ecuación de Poisson Boltzmann.
2. Realizar un estudio para el mejor ajuste de los parámetros provistos del modelo en la aproximación de los datos experimentales disponibles de la literatura para los diversos casos planteados.
3. Analizar los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas, evaluando errores en la predicción de la energía de solvatación, potencial electrostático y aspectos que puedan considerarse relevantes..
4. Concluir acerca de la viabilidad del uso del modelo SLIC para la aplicación propuesta.

Con el fin de poder comprenderse mejor todo lo utilizado en el trabajo, en la sección de marco teórico se presentaran los fundamentos de todo el modelado usado en la resolución de los resultados.

solvatación”.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Modelo solvente implícito

Los métodos computacionales de electrostática para sistemas biomoleculares pueden agruparse en dos categorías: métodos de 'solvente explícito', los cuales trabajan con el solvente en todo su detalle molecular, y los métodos de 'solvente implícito', que incluyen las influencias del solvente de manera promedio o continua [7]. Los enfoques de solvente explícito ofrecen más detalles sobre las interacciones biomoleculares mediadas por el solvente, esto es así dado que se integra sobre los numerosos grados de libertad del solvente, a su vez esto limita la capacidad de estos métodos para calcular cantidades termodinámicas para sistemas biomoleculares grandes. Por lo que, debido a los problemas de muestreo asociados con este tipo de tratamientos, se ha incrementado el uso de los métodos de solvente implícito para comprender las propiedades electrostáticas de las biomoléculas en solución. Estos últimos métodos mencionados promedian implícitamente sobre el espacio de configuración de las especies de solvente y contraiones que rodean la biomolécula generando una representación de continuo polarizable para el solvente y un 'nube' de carga de campo medio para la distribución de contraiones.

2.2. Ecuación de Poisson-Boltzmann

Cómo ya se visualizó anteriormente, los métodos de solvente implícito ofrecen una ventaja significativa sobre los enfoques tradicionales de solvente explícito, por lo que, se han convertido en técnicas estándar para investigar la energía y la termodinámica de los sistemas biomoleculares.

La solución numérica de la ecuación de Poisson-Boltzmann generó un gran impacto en el análisis electrostático de proteínas, al introducirse un enfoque basado en cuadrícula y diferencias finitas para calcular el potencial electrostático de una proteína no esférica resolviendo esta ecuación, la cual es una ecuación diferencial parcial no lineal que incorpora información detallada sobre la forma y la distribución de carga biomolecular. A partir de ese entonces, la ecuación de Poisson-Boltzmann se ha convertido en un método estándar para la investigación detallada de la electrostática biomolecular. Más adelante se explicará en detalle el modelo matemático de esta ecuación adaptado a sistemas biomoleculares.

2.3. Ecuación de Poisson

La ecuación de Poisson [8] es muy utilizada para modelar situaciones físicas, tales como la mecánica de fluidos, la acústica o como en este caso, la electrostática. Esta se define matemáticamente en una ecuación parcial parabólica de una función cualquiera desconocida, la cual debe cumplir con la condición de ser clase C1. Para ilustrar su forma, se presenta la manera de escribirla. En el caso R^3 .

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} = b$$

o bien se puede presentar como.

$$\nabla^2 u = b$$

Donde

$$\nabla^2() = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

es el operador laplaciano, x , y , y z son las coordenadas del sistema, y b una función conocida de x , y , y z , Ω es el dominio sobre el cuál la ecuación aplica, y se asume que está rodeado por Γ , el vector normal para la frontera está definido por n (en la siguiente figura se ilustran las definiciones).

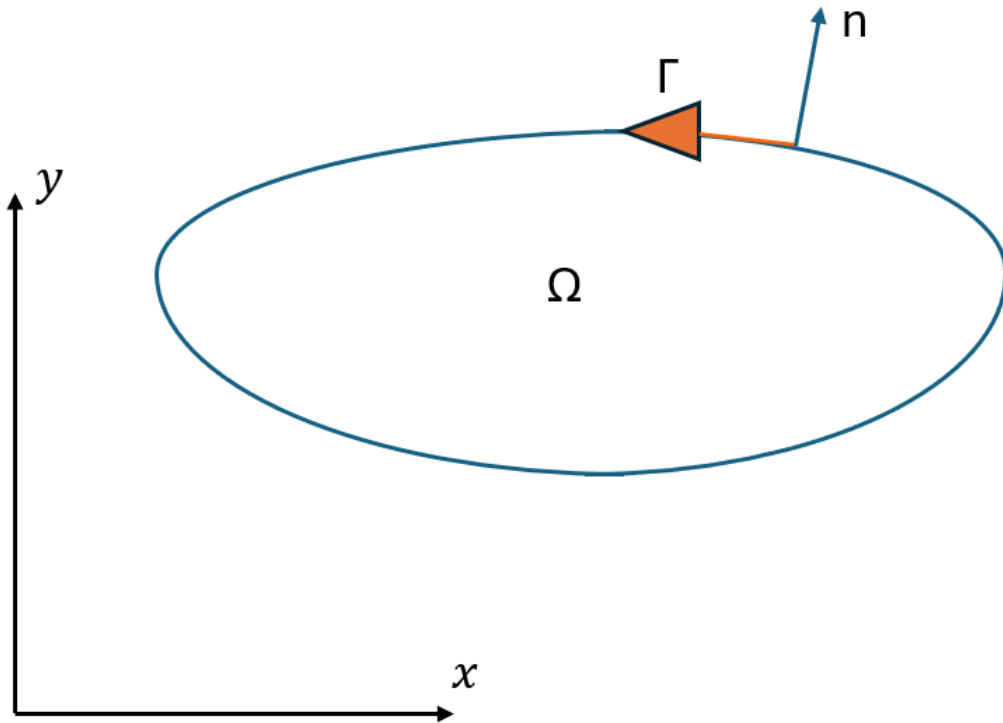


Figura 2.1: Ilustración de definiciones previamente establecidas.

2.3.1. Ecuación de Laplace

Este es el caso especial de la ecuación de Poisson, en donde la función b es igual a 0.

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} = 0$$

o:

$$\nabla^2 u = 0$$

Identidad a ocupar

Está es una identidad de derivada vectorial que se va a ocupar más adelante[9].

$$\nabla \cdot (v\nabla r) = \nabla v \cdot \nabla r + v\nabla^2 r$$

Teorema de la divergencia de Gauss

Para el plano, este teorema se define [10].

Sea $D \subseteq \mathbb{R}^2$ una región del tipo 3 y sea ∂D su frontera. Denotemos por n la normal unitaria exterior a ∂D . si $\sigma : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}^2, t \rightarrow \sigma(t) = (x(t), y(t))$ es una parametrización de manera positiva de ∂D , n está dado por.

$$n = \frac{y'(t), -x'(t)}{\sqrt{y'(t)^2 + x'(t)^2}}$$

Sea $F = Pi + Qj$ un campo vectorial C^1 en D . Entonces

$$\int_D \nabla \cdot \mathbf{F} dA = \int_{\partial D} \mathbf{F} \cdot \vec{ds}$$

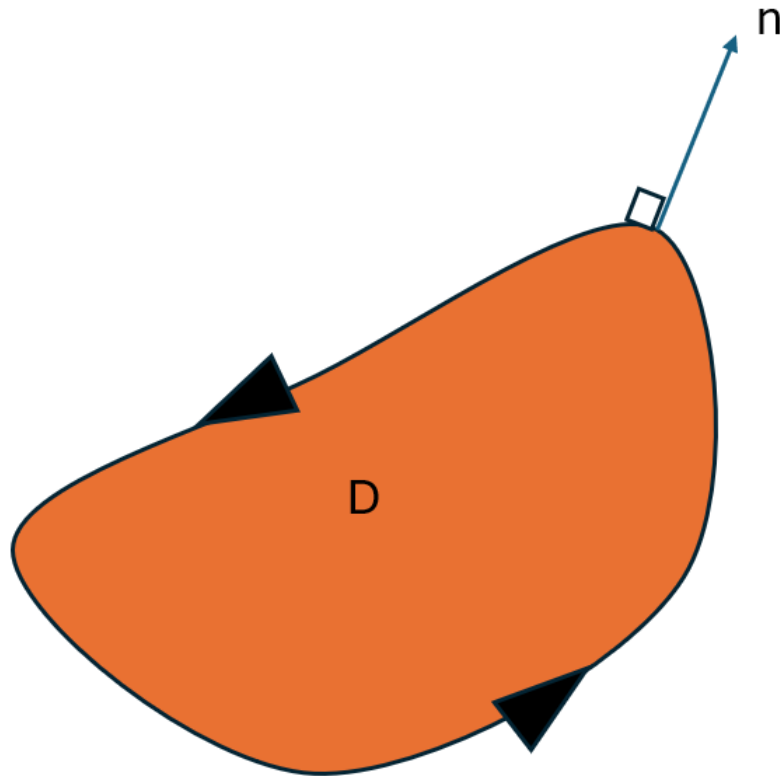


Figura 2.2: Ilustración de vector normal unitario n en la frontera ∂D del dominio D

Para superficie 3D, este teorema se define: Si V es un sólido en E_3 limitado por una superficie orientable S , si n es la normal unitaria exterior a S y si F es un campo vectorial definido en V , entonces tenemos.

$$\int_V \nabla \cdot \mathbf{F} dV = \int_S \mathbf{F} \cdot d\vec{S}$$

En este trabajo se escribirá de la siguiente manera, para simbolizar una forma general de este teorema (con el fin de hacer un hincapié en que puede usarse en el plano 2D O 3D).

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot \mathbf{F} d\Omega = \int_{\Gamma} \mathbf{F} \cdot d\vec{\Gamma}$$

Función delta de Dirac

La función delta de Dirac, está definida por las siguientes propiedades [11].

Primera propiedad

$$\begin{aligned}\delta(x) &= 0, \text{ si } x \neq 0 \\ \delta(x) &\rightarrow \infty, \text{ si } x = 0\end{aligned}$$

Segunda propiedad

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(x) dx = 1$$

Siendo este el caso especial en que la función se encuentra centrada en 0. Pero puede estar centrada en cualquier valor v .

$$\delta(v - x) = 0, \text{ si } x \neq v$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(v - x) dx = 1$$

Para una función continua $f(\xi)$ en un intervalo $[a, b]$, con $a \leq x \leq b$

$$\int_a^b \delta(\xi - x) f(\xi) d\xi = f(x)$$

Función de Green

La función de Green se puede considerar como una herramienta que se utiliza en la resolución de ecuaciones diferenciales [12]. En esencia permite transformar la manera en que la ecuación puede resolverse, la diferencia de otros métodos que también tienen este fin, es que esta función se aprovecha de la teoría de distribuciones (por este fin se introdujo anteriormente la función delta de Dirac). Para resolver la siguiente ecuación diferencial.

$$L[y(x)] = -f(x)$$

donde $a < x \leq b$

donde las condiciones de borde homogéneas.

$$a_1 y(a) + a_2 y'(a) = 0$$

$$b_1 y(b) + b_2 y'(b) = 0$$

con a_1, b_1, a_2 y b_2 distintos de cero. la función de Green se define como.

$$L[G(x, s)] = -\delta(s - x)$$

Con ello se cumple que

$$\int_{\Omega} L[G(x, s)] f(s) ds = -f(x)$$

L es el operador diferencial de Sturm-Liouville, definido como.

$$L = \frac{d}{dx} \left[p(x) \frac{d}{dx} \right] + q[x]$$

considerar que f y q son continuas y p continuamente diferenciables. la función de Green para dar solución a un intervalo [a,b] esta definida.

$$G(x, s) = \begin{cases} \frac{-y_2(x)y_1(s)}{p s W} & \text{cuando } a < s \leq x \\ \frac{-y_1(x)y_2(s)}{p s W} & \text{cuando } x < s \leq b \end{cases}$$

Donde el Wronskiano W se define como.

$$W(x) = (y_1 * y_2' - y_2 * y_1')$$

Entonces, siendo la solución completa de la ecuación.

$$y(x) = A * y_1(x) + B * y_2(x) + y_p(x)$$

Donde A y B son constantes e $y_1(x)$ e $y_2(x)$ soluciones linealmente independientes y homogéneas de la ecuación. entonces.

$$y_p = \int_a^b G(x, s) f(s) ds$$

la cuál es la solución particular de la ecuación.

Para los casos 2D y 3D en los que se ocupa la función en la formulación que se ve en este informe, está es conocida.

Para caso 2D.

$$G(r) = \frac{1}{2\pi} \ln\left(\frac{1}{r}\right)$$

Para caso 3D

$$G(r) = \frac{1}{4\pi r}$$

Donde.

$$r = |x_0 - x|$$

2.3.2. Aproximación de integrales: Cuadratura de Gauss

Las cuadraturas de Gauss poseen la siguiente forma [13] [14].

$$\int_a^b w(x)f(x)dx$$

Donde $w(x)$ es la llamada función peso, la cuál puede contener singularidades, así como ser integrable. Las formulas de integración de Gauss, poseen la misma formula que las reglas de Newton-Cotes, tal como.

$$I = \sum_{i=0}^n A_i f(x_i)$$

La diferencia radica en la forma en que se determinan los pesos A_i y las abscisas nodales x_i . En la integración de Newton-Cotes, los nodos están equiespaciados en $[a,b]$, es decir, las ubicaciones estaban predeterminadas. En la cuadratura de Gauss, los nodos y los pesos se eligen de modo que la integral de exacta si $f(x)$ es un polinomio de grado $2n+1$ o menor. Por lo que.

$$\int_a^b w(x)P_m(x)dx = \sum_{i=0}^n A_i P_m(x_i)$$

si

$$m \leq 2n + 1$$

Se pueden ocupar diversos polinomios (ortogonales) para la cuadratura Gaussiana, como por ejemplo, los polinomios de Legendre, Chebyshev, Laguerre o Hermite, en este caso, se estarán ocupando los polinomios de Legendre. A modo de ilustración, se ha dispuesto de una tabla con los valores de los nodos y pesos a ocupar para el número de puntos n a utilizar. Se debe tener en cuenta que los nodos son las raíces del polinomio

Número de puntos, n	Puntos, x_j	Pesos, w_j
1	0	2
2	$\pm\sqrt{1/3}$	1
3	0	$8/9$
	$\pm\sqrt{3/5}$	$5/9$
4	$\pm\sqrt{(3 - 2\sqrt{6/5})/7}$	$\frac{18+\sqrt{30}}{36}$
	$\pm\sqrt{(3 + 2\sqrt{6/5})/7}$	$\frac{18-\sqrt{30}}{36}$
5	0	$128/225$
	$\pm\frac{1}{3}\sqrt{5 - 2\sqrt{10/7}}$	$\frac{322+13\sqrt{70}}{900}$
	$\pm\frac{1}{3}\sqrt{5 + 2\sqrt{10/7}}$	$\frac{322-13\sqrt{70}}{900}$

Figura 2.3: Cálculos de nodos y pesos para Polinomios de Legendre. Tabla basada en [1], imagen extraída el 11 de Julio de 2025 en [2]

en cada caso.

$$P_0(x) = 1$$

$$P_1(x) = x$$

$$P_2(x) = x^2 - \frac{1}{3}$$

$$P_3(x) = x^3 - \frac{3}{5}x$$

$$P_4(x) = x^4 - \frac{6}{7}x^2 + \frac{3}{35}$$

Mientras que los pesos están calculados por la siguiente formula.

$$w_i = \frac{2}{(1-x_i^2)[P'_n(x_i)]^2}$$

2.4. Derivación de la formulación integral para la resolución de las condiciones de frontera

2.4.1. Demostración matemática de la ecuación

Descripción de dimensión de laplaciano que se va a ocupar, para la demostración de la integración que se debe formular en el método de elemento de frontera.

$$\nabla^2 u = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2}$$

Condición

$$\nabla^2 u = 0$$

Para poder trabajar con el laplaciano anteriormente definido, se debe de trabajar con una función conocida w , dado que la función u es desconocida (es la que se desea encontrar). En este caso se tomara en cuenta la identidad de la divergencia antes definida.

Sistema de ecuaciones

$$\nabla \cdot (\mathbf{w}\nabla\mathbf{u}) = \nabla w \cdot \nabla u + w\nabla^2 u \quad (2.1)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{u}\nabla\mathbf{w}) = \nabla u \cdot \nabla w + u\nabla^2 w \quad (2.2)$$

Restando (1)-(2), además de multiplicar por -1 la igualdad, considerando que $\nabla w \cdot \nabla u$ y $\nabla u \cdot \nabla w$ se anulan, mientras que $w\nabla^2 u$ es 0, producto de la condición mencionada anteriormente ($\nabla^2 u = 0$). Se tiene entonces.

$$\nabla \cdot (\mathbf{w}\nabla\mathbf{u}) - \nabla \cdot (\mathbf{u}\nabla\mathbf{w}) = -u\nabla^2 w \quad (2.3)$$

Al integrar en todo un dominio .

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot (\mathbf{w} \nabla \mathbf{u}) d\Omega - \int_{\Omega} \nabla \cdot (\mathbf{u} \nabla \mathbf{w}) d\Omega = - \int_{\Omega} u \nabla^2 w d\Omega \quad (2.4)$$

Usando el teorema de la divergencia.

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot \mathbf{F} d\Omega = \int_{\Gamma} \mathbf{F} \cdot d\vec{\Gamma} \quad (2.5)$$

En el lado Izquierdo de la ecuación.

$$\int_{\Gamma} \mathbf{u} \nabla \mathbf{w} \cdot d\vec{\Gamma} - \int_{\Gamma} \mathbf{w} \nabla \mathbf{u} \cdot d\vec{\Gamma} = - \int_{\Omega} u \nabla^2 w d\Omega \quad (2.6)$$

Se obtiene una ecuación que integra sobre todo el dominio . Ahora se utilizara la función de Green, igualando w a está ultima.

$$w = G(x_0, x) = \frac{1}{4\pi(x_0 - x)} \quad (2.7)$$

Por lo que la ecuación quedara de la siguiente forma.

$$\int_{\Gamma} \mathbf{u} \nabla \mathbf{G}(\mathbf{x}_0, \mathbf{x}) \cdot d\vec{\Gamma} - \int_{\Gamma} \mathbf{G}(\mathbf{x}_0, \mathbf{x}) \nabla \mathbf{u} \cdot d\vec{\Gamma} = - \int_{\Omega} u \nabla^2 G(x_0, x) d\Omega \quad (2.8)$$

Para saber que es seguro recorrer la frontera de u, es necesario estudiar las singularidades presentes. Por ende se estudiara cada integral presente en la ecuación. Por propiedad de la función delta de Dirac asociada a la función de Green, la integral del lado derecho queda.

$$\int_{\Omega} u \nabla^2 G(x_0, x) d\Omega = u(x_0) \quad (2.9)$$

Evaluando las integrales del lado izquierdo, con límite de la integral cuando ε (modulo del radio de la semiesfera en la figura) tiende a cero. Comenzando con la que está más a la izquierda.

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\Gamma} \mathbf{u} \nabla \mathbf{G}(\mathbf{x}_0, \mathbf{x}) \cdot d\vec{\Gamma} = u \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\Gamma} \frac{-2(x_0 - x)}{4\pi(x_0 - x)^2 * 2(x_0 - x)} d\Gamma \quad (2.10)$$

$$u \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\Gamma} \frac{-1}{4\pi(x_0 - x)^2} d\Gamma = u \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{-2\pi\varepsilon^2}{4\pi\varepsilon^2} = -\frac{u(x_0)}{2} \quad (2.11)$$

De manera gráfica esto se ve reflejado en forma de una semiesfera en el contorno.

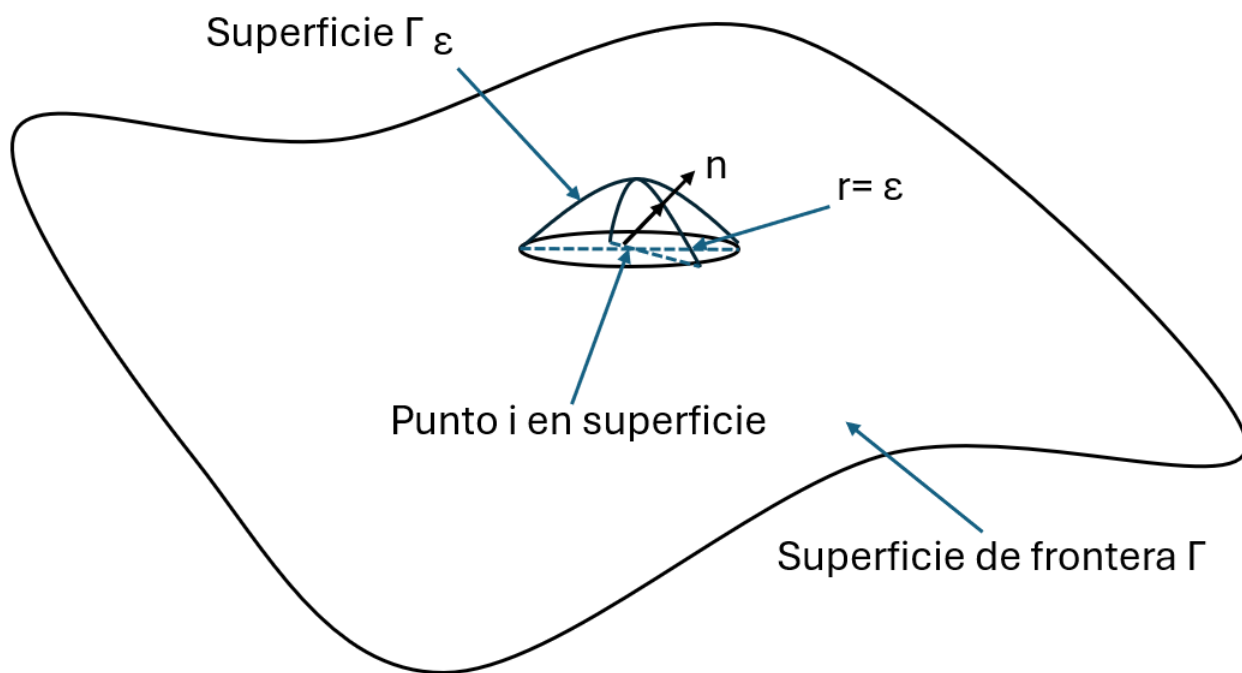


Figura 2.4: Ilustración límite en contorno, evaluación de este con semiesfera

Luego para la otra integral.

$$-\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \nabla u \int_{\Gamma} \mathbf{G}(\mathbf{x}_0, \mathbf{x}) \cdot d\vec{\Gamma} = -\nabla u \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\Gamma} \frac{1}{4\pi(x_0 - x)^2} d\Gamma \quad (2.12)$$

$$-\nabla u \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{4\pi\varepsilon^2}{4\pi\varepsilon} = 0 \quad (2.13)$$

Por lo que la ecuación (8) aplicada en la frontera, queda de la siguiente forma.

$$\int_{\Gamma} u \nabla G(x_0, x) d\Gamma - \int_{\Gamma} G(x_0, x) \nabla u d\Gamma = -\frac{u(x_0)}{2} \quad (2.14)$$

$$\int_{\Gamma} G(x_0, x) \nabla u d\Gamma - \int_{\Gamma} u \nabla G(x_0, x) d\Gamma = \frac{u(x_0)}{2} \quad (2.15)$$

2.4.2. Discretización ecuación

Existen 3 maneras de poder discretizar la ecuación.

- Elementos constantes

- Elementos Lineales
- Elementos cuadráticos

Elementos constantes consiste en asumir que u es constante en toda la frontera, este se independiza de la integral, por lo que puede dejarse fuera.

$$\frac{\partial u}{\partial n} \int_{\Gamma} G(x_0, x) d\Gamma - u \int_{\Gamma} \frac{\partial G(x_0, x)}{\partial n} d\Gamma = \frac{u(x_0)}{2} \quad (2.16)$$

En donde al discretizarse, queda.

$$\sum_{j=1}^N q^j \int_{\Gamma^j} u^* d\Gamma - \sum_{j=1}^N u^j \int_{\Gamma^j} q^* d\Gamma = \frac{u^i}{2} \quad (2.17)$$

Donde:

$$q^j = \frac{\partial u}{\partial n}$$

$$u^* = G(x_0, x)$$

$$q^* = \frac{\partial u}{\partial n}$$

Si además se tiene que.

$$G^{ij} = \int_{\Gamma^j} u^* d\Gamma$$

$$\hat{H}^{ij} = \int_{\Gamma^j} q^* d\Gamma$$

Entonces.

$$\sum_{j=1}^N q^j G^{ij} - \sum_{j=1}^N u^j \hat{H}^{ij} = \frac{u^i}{2} \quad (2.18)$$

Si.

$$\hat{H}^{ij} = \begin{cases} H^{ij} & \text{cuando } i \neq j \\ H^{ij} + \frac{1}{2} & \text{cuando } i = j \end{cases}$$

La expresión anterior queda.

$$\sum_{j=1}^N q^j G^{ij} = \frac{u^i}{2} + \sum_{j=1}^N u^j H^{ij} \quad (2.19)$$

$$\sum_{j=1}^N q^j G^{ij} = \sum_{j=1}^N u^j H^{ij} \quad (2.20)$$

Resultando en.

$$GQ = HU \quad (2.21)$$

Que es su forma matricial, habiéndose ordenado los términos. Esto para elementos constantes (figura 2.7).

Dependiendo de cuales sean las incógnitas, es necesario reordenar esta igualdad, por lo que en la práctica debe de resolverse un sistema de ecuaciones de la forma.

$$Ax = F \quad (2.22)$$

En donde x representa los valores desconocidos de u 's o q 's (condición de Newman o Dirichet), F es el vector que es encontrado por la multiplicación de las columnas correspondientes de los valores conocidos de u 's o los q 's.

Para elementos lineales (figura 2.8), la cual es la discretización usada en el modelo SLIC, se plantea de esta otra manera.

$$\int_{\Gamma} G(x_0, x) \nabla u d\Gamma - \int_{\Gamma} u \nabla G(x_0, x) d\Gamma = u(x_0) c^i \quad (2.23)$$

en donde.

$$c^i \begin{cases} c^i = \frac{\tau}{2\pi} & \text{normalmente} \\ c^i = \frac{1}{2} & \text{cuando la superficie es suave} \end{cases}$$

τ es el angulo interno dentro de las esquinas (en radianes) en la figura 2.6.

La discretización de la ecuación entonces queda.

$$\sum_{j=1}^N \int_{\Gamma^j} q u^*, d\Gamma - \sum_{j=1}^N \int_{\Gamma^j} u q^* d\Gamma = u(x_0) c^i \quad (2.24)$$

La evaluación de las integrales ahora es más complicada, dado que la función u varía linealmente. Entonces, se procede a dejar los valores de u y q en términos de cualquier punto sobre el elemento que pueda definirse en términos de sus valores nodales y 2 funciones interpolantes η_1 y η_2 , los cuales quedan en términos de la coordenada homogénea ξ de la figura 2.5.

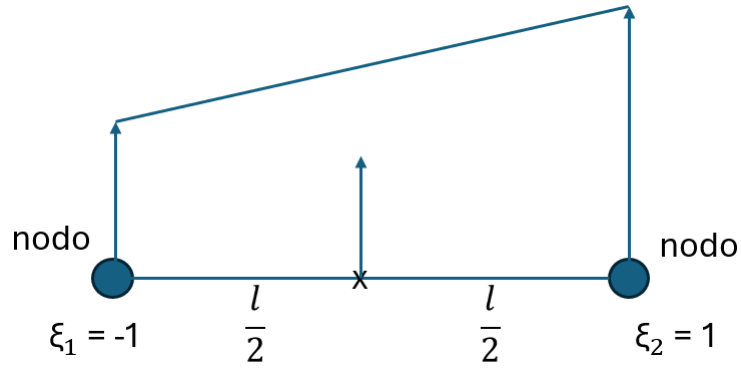


Figura 2.5: Ilustración elemento ξ

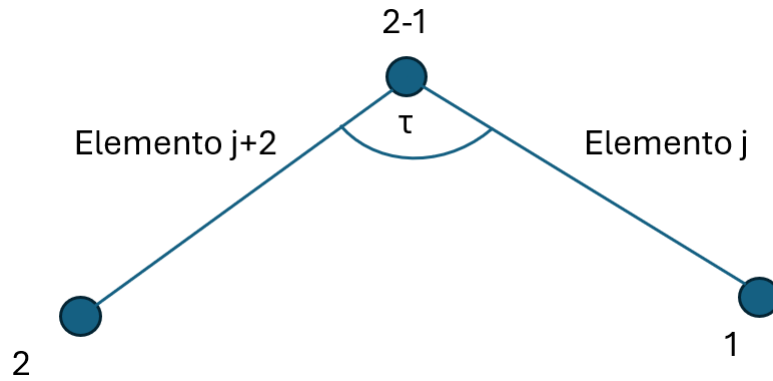


Figura 2.6: Ilustración ángulo τ .

$$u(\xi) = \eta_1 u^1 + \eta_2 u^2 = [\eta_1 \eta_2] \begin{Bmatrix} u^1 \\ u^2 \end{Bmatrix}. \quad (2.25)$$

$$q(\xi) = \eta_1 q^1 + \eta_2 q^2 = [\eta_1 \eta_2] \begin{Bmatrix} q^1 \\ q^2 \end{Bmatrix}. \quad (2.26)$$

ξ es la coordenada adimensional que varía de -1 a 1 y las dos funciones interpoladoras son.

$$\eta_1 = \frac{1}{2}(1 - \xi) \quad (2.27)$$

$$\eta_2 = \frac{1}{2}(1 + \xi) \quad (2.28)$$

Considerando las integrales que están sobre el elemento j, quedarían.

$$\int_{\Gamma^j} uq^* d\Gamma = \int_{\Gamma^j} [\eta_1 \eta_2] q^* d\Gamma \begin{Bmatrix} u^1 \\ u^2 \end{Bmatrix}. \quad (2.29)$$

$$\int_{\Gamma^j} uq^* d\Gamma = [h_1^{ij} h_2^{ij}] \begin{Bmatrix} u^1 \\ u^2 \end{Bmatrix}. \quad (2.30)$$

Por cada elemento j, se tienen 2 términos.

$$h_1^{ij} = \int_{\Gamma^j} \eta_1 q^* d\Gamma \quad (2.31)$$

$$h_2^{ij} = \int_{\Gamma^j} \eta_2 q^* d\Gamma \quad (2.32)$$

Mientras que la otra integral queda.

$$\int_{\Gamma^j} qu^* d\Gamma = \int_{\Gamma^j} [\eta_1 \eta_2] u^* d\Gamma \begin{Bmatrix} u^1 \\ u^2 \end{Bmatrix}. \quad (2.33)$$

$$\int_{\Gamma^j} uq^* d\Gamma = [h_1^{ij} h_2^{ij}] \begin{Bmatrix} u^1 \\ u^2 \end{Bmatrix}. \quad (2.34)$$

$$\int_{\Gamma^j} qu^* d\Gamma = [g_1^{ij} g_2^{ij}] \begin{Bmatrix} q^1 \\ q^2 \end{Bmatrix}. \quad (2.35)$$

Donde, de igual manera, existen dos términos por cada elemento j.

$$g_1^{ij} = \int_{\Gamma^j} \eta_1 u^* d\Gamma \quad (2.36)$$

$$g_2^{ij} = \int_{\Gamma^j} \eta_2 u^* d\Gamma \quad (2.37)$$

un dominio discretizado con elementos de frontera presenta una serie de esquinas que requieren especial atención, dado que las condiciones en ambos lados pueden no ser las mismas. Cuando el contorno del dominio se discretiza en elementos lineales, el nodo 2 del elemento 'j' es el mismo punto que el nodo 1 del elemento 'j + 1' (figura 2.6). Dado que el potencial es único en cualquier punto del contorno, u^2 del elemento 'j' y u^1 del elemento 'j + 1' son ambos iguales. Sin embargo, este argumento no puede

aplicarse como una regla general para el flujo, ya que hay puntos en el contorno para los cuales el flujo no tiene un valor único. Esto ocurre en puntos donde la normal al contorno no es única (puntos de esquina).

Tomando esto en cuenta, se trabajaran las ecuaciones 2.29 y 2.33 en la ecuación 2.24.

$$c^i u^i + [\hat{H}^{i1} \hat{H}^{i2} \hat{H}^{i3} \dots \hat{H}^{iN}] \begin{Bmatrix} u^1 \\ u^2 \\ \cdot \\ \cdot \\ u^N \end{Bmatrix} = [\hat{G}^{i1} \hat{G}^{i2} \hat{G}^{i3} \dots \hat{G}^{iN}] \begin{Bmatrix} q^1 \\ q^2 \\ \cdot \\ \cdot \\ q^{2N} \end{Bmatrix}. \quad (2.38)$$

La ecuación 2.38 puede escribirse de manera más simplificada como.

$$c^i u^i + \sum_{j=1}^N \hat{H}^{ij} u^j = \sum_{j=1}^{2N} G^{ij} q^j \quad (2.39)$$

y de manera similar a 2.20, la ecuación se puede expresar como.

$$\sum_{j=1}^N H^{ij} u^j = \sum_{j=1}^{2N} G^{ij} q^j \quad (2.40)$$

A partir de la ecuación 2.40, se puede expresar en su forma matricial

$$HU = GQ \quad (2.41)$$

Donde G es ahora una matriz rectangular $N \times 2N$.

Pueden ocurrir varias situaciones en un nodo de frontera: Primero, que la frontera sea suave en el nodo. En tal caso, ambos flujos antes y después del nodo son iguales a menos que se especifiquen como diferentes, pero en cualquier caso, solo una variable será desconocida, ya sea el potencial o el flujo único. Segundo, que el nodo esté en un punto de esquina. En este caso, son posibles cuatro casos diferentes dependiendo de las condiciones de frontera.

- Valores conocidos: flujos antes y después de la esquina. Valor desconocido: potencial

- Valores conocidos: potencial y flujo antes de la esquina. Valor desconocido: flujo después de la esquina
- Valores conocidos: potencial y flujo después de la esquina. Valor desconocido: flujo antes de la esquina
- Valores conocidos: potencial. Valores desconocidos: flujo antes y después de la esquina.

Mientras haya solo una incógnita por nodo, el sistema puede reordenarse de tal manera que todas las incógnitas se lleven al lado izquierdo y se obtenga el sistema matricial.

$$Ax = F \tag{2.42}$$

Que puede resolverse de igual manera que el caso de elementos constantes.

La tercera forma, de elementos cuadráticos, es la más compleja de las 3, además de estar fuera de los límites dentro de este trabajo, por lo que, si de igual manera se desea profundizar en este tipo de discretización, se recomienda dirigirse a [8], pagina 89.

Como se puede ver en las figuras 2.7, 2.8 y 2.9, la cantidad de nodos, junto con la ubicación de cada uno de estos, dependen del tipo de división que se esté usando. Como es de intuir, cada manera en que se pueden aproximar los elementos , varía considerablemente la solución de cada incógnita en el sistema de ecuaciones. Como bien se puede saber.

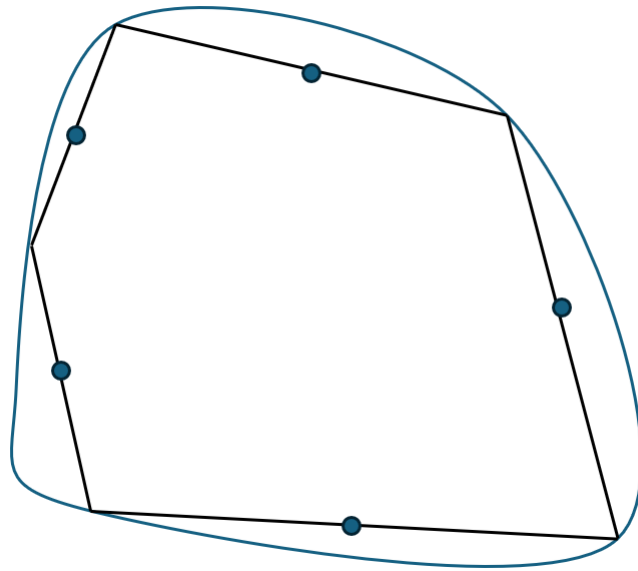


Figura 2.7: Ilustración de discretización con elementos constantes.

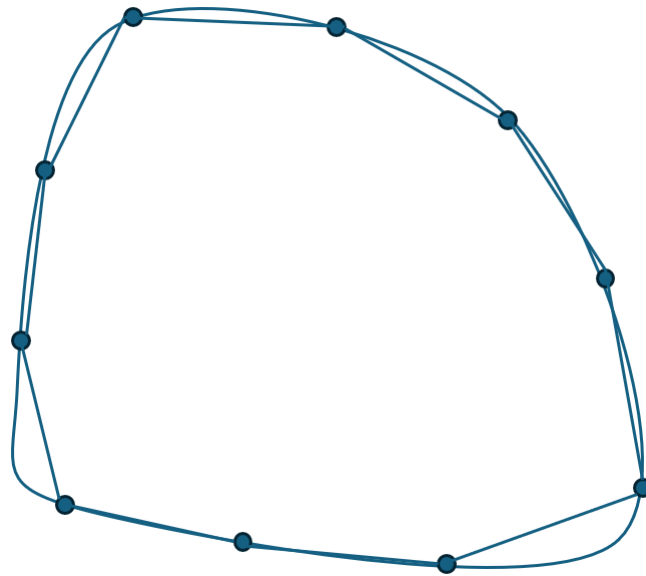


Figura 2.8: Ilustración de discretización con elementos lineales.

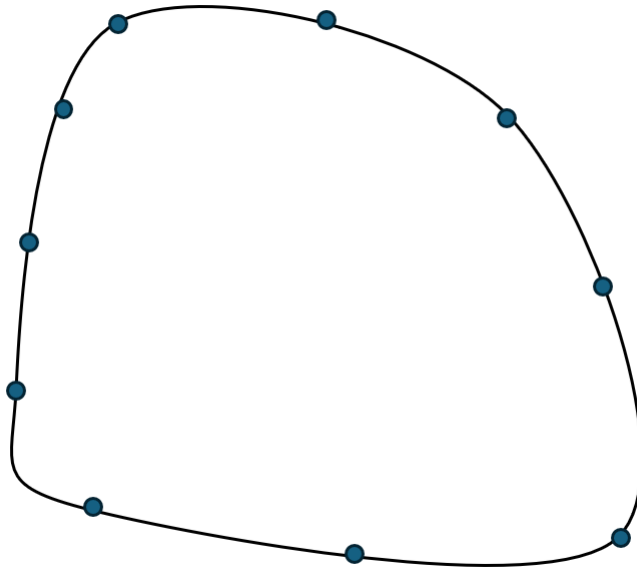


Figura 2.9: Ilustración de discretización con elementos cuadráticos.

Los elementos constantes y los elementos lineales presentan el mismo uso de líneas o superficies (en caso 3d) para poder aproximar la función, su diferencia fundamental radica en que la pendiente de estas es diferente para cada método. El método de elementos constantes presenta líneas con la misma dirección dado que cada pendiente es cero por cada elemento. En cambio, el método de elementos lineales, al aproximarse por una función lineal " $ax + b$ ", presenta menos rigidez para poder controlar el direccionamiento de sus líneas en cada elemento, pudiendo así aproximarse de mejor manera a la función, y por ende obtiene una mejor precisión que el método de elementos constantes.

Por otra parte, el método de elementos cuadráticos ocupan curvas que permiten ajustarse de mejor manera a una función, a diferencia de usar líneas, por lo que por naturaleza, este método tendrá una mejor precisión a diferencia de los 2 anteriores mencionados.

2.5. Electrostática biomolecular

En esta sección se formalizara el camino lógico en la teoría electrostática, hasta llegar a explicar el modelo SLIC.

2.5.1. Distribución de Boltzmann

Se considera un sistema cerrado compuesto por N moléculas. La energía total es constante (E), no es posible asegurar sobre cómo se comparte esa energía entre las moléculas [15]. Las colisiones resultan en la redistribución incesante de energía no solo entre las moléculas, sino también entre sus diferentes modos de movimiento. Lo más cercano que podemos acercarnos a una descripción de la distribución de energía es informar la población de un estado, el número promedio de moléculas que lo ocupan, y decir que sobre el promedio de estos hay n_i moléculas en un estado de energía ζ_i . Las poblaciones de los estados permanecen casi constantes, pero las identidades precisas de las moléculas en cada estado pueden cambiar con cada colisión. El objetivo es calcular las poblaciones de estados para cualquier tipo de molécula en cualquier modo de movimiento a cualquier temperatura. Existe la restricción, que consiste en que las moléculas deben ser independientes, significando que la energía total del sistema es una suma de sus energías individuales. Se descarta la posibilidad de que en un sistema real una contribución a la energía total pueda surgir de interacciones entre moléculas. Se ha de suponer que todas las posibilidades para la distribución de energía son igualmente probables.

Configuraciones y pesos

Cualquier molécula individual puede existir en estados con energías ζ_0, ζ_1, \dots . Siempre se va a tomar ζ_0 , el estado más bajo, como el cero de energía ($\zeta_0 = 0$), y se medirán todas las demás energías en relación con ese estado. Para obtener la energía interna real, U , es posible que se tenga que sumar una constante a la energía calculada del sistema. Por ejemplo, si se considera la contribución vibracional a la energía interna, se debe

agregar la energía total de punto cero de cualquier oscilador en la muestra.

Configuraciones instantáneas

En cualquier instante habrá n_0 moléculas en el estado con energía ζ_0 , n_1 con ζ_1 , y así sucesivamente. La especificación del conjunto de poblaciones $\{n_0, n_1, \dots\}$ en la forma $\{n_0, n_1, \dots\}$ es una declaración de la configuración instantánea del sistema. Esta configuración fluctúa con el tiempo porque las poblaciones cambian. Se puede imaginar como un gran número de diferentes configuraciones instantáneas. Por ejemplo, una podría ser $\{N, 0, 0, \dots\}$, correspondiente a que cada molécula está en su estado fundamental. Otra podría ser $\{N - 2, 2, 0, 0, \dots\}$, en la que dos moléculas están en el primer estado excitado. Por ahora se está ignorando el requisito de que la energía total del sistema debe ser constante (la segunda configuración tiene una energía más alta que la primera). La restricción se impondrá más adelante.

Si, como resultado de colisiones, el sistema fluctuara entre las configuraciones $\{N, 0, 0, \dots\}$ y $\{N - 2, 2, 0, \dots\}$, casi siempre se encontraría en el segundo estado, más probable (especialmente si N es grande). En otras palabras, un sistema libre para cambiar entre las dos configuraciones mostraría propiedades características casi exclusivamente de la segunda configuración. Una configuración general $\{n_0, n_1, \dots\}$ se puede lograr de diferentes W maneras, donde W se llama el peso de la configuración. Este peso se traduce en la siguiente ecuación.

$$W = \frac{N!}{n_0!n_1!n_2!\dots} \quad (2.43)$$

Si se toma el logaritmo natural conveniente de W , se pueden aproximar los factoriales de manera conveniente por medio de la aproximación de Stirling, la cual se presenta a continuación a modo de ilustración.

$$\ln x! \approx x \ln x - x \quad (2.44)$$

Entonces, continuando con el desarrollo del peso W , omitiendo pasos intermedios.

$$\ln W = \ln\left(\frac{N!}{n_0!n_1!n_2!\dots}\right) = \ln N! - \ln(n_0!n_1!n_2!\dots) = \ln N! - \sum_i \ln n_i \quad (2.45)$$

$$\ln W = \ln N! - \sum_i \ln n_i = N \ln N - \sum_i n_i \ln n_i \quad (2.46)$$

Con el razonamiento de que la configuración $\{N-2,2,0,\dots\}$ domina a $\{N,0,0,\dots\}$, debería ser fácil creer que puede haber otras configuraciones que tengan un peso mucho mayor que ambas. Y así es, es la configuración dominante, por lo que las propiedades del sistema se definen mediante las características de esta. Esta configuración dominante se puede encontrar buscando los valores de n_i que conducen a un valor máximo de W . Dado que W es una función de todos los n_i , se puede realizar esta búsqueda variando los n_i para encontrar los valores que dirigen $dW = 0$ (como en la búsqueda del máximo de cualquier función), o equivalente a un valor máximo de $\ln W$. Sin embargo, hay dos dificultades con este procedimiento. La primera dificultad es que las únicas configuraciones permitidas son aquellas que corresponden a la energía total especificada y constante del sistema. Este requisito descarta muchas configuraciones, como el caso ya dicho de $\{N,0,0,\dots\}$ y $\{N-2,2,0,\dots\}$, lo cuales, poseen diferentes energías, por lo que ambas no pueden ocurrir en el mismo sistema aislado. Se deduce que, al buscar la configuración con mayor peso, esta debe satisfacer la condición.

$$\sum_i n_i \zeta_i = E \quad (2.47)$$

Donde E es la energía total del sistema.

La segunda restricción consiste en que el número total de moléculas presentes también está fijo (en N), no se puede variar arbitrariamente todas las poblaciones simultáneamente. Así, aumentar la población de un estado en 1 exige que la población de otro estado debe reducirse en 1. Por lo tanto, la búsqueda del valor máximo de W también está sujeta a la condición.

$$\sum_i n_i = N \quad (2.48)$$

Si se sujeta a las 2 restricciones propuestas a las poblaciones con configuración de mayor peso, éstas dependerán de la energía de estado de acuerdo a la distribución de

Boltzmann (derivada de todo lo visto hasta ahora).

$$\frac{n_i}{N} = \frac{e^{-\beta\zeta_i}}{\sum_i e^{-\beta\zeta_i}} \quad (2.49)$$

Donde $\beta = \frac{1}{KT}$ y $\zeta_1 \leq \zeta_2 \leq \zeta_3 \dots$

β determina las poblaciones más probables de los estados del sistema. T es la temperatura termodinámica y K es la constante de Boltzmann. Por tanto, la temperatura termodinámica es el único parámetro que rige las poblaciones más probables de los estados de un sistema en equilibrio térmico.

La función de partición

Se puede escribir la distribución de Boltzmann de la siguiente manera.

$$P_i = \frac{e^{-\beta\zeta_i}}{q} \quad (2.50)$$

Donde.

- $P_i = \frac{n_i}{N}$
- $q = \sum_i e^{-\beta\zeta_i}$

P_i es la fracción de moléculas en el estado i , mientras que q es la función de partición.

2.5.2. Ley de Coulomb

Consiste en la modelación entre la fuerza que aparece entre dos cuerpos cargados eléctricamente, uno con respecto a otro [16]. Los experimentos que Coulomb realizo demostraron que esa fuerza se comportaba como el inverso del cuadrado de la distancia entre las cargas, además, cuando cuerpos poseen la misma carga, se repelen, mientras que en el caso contrario, se atraen. Además, empíricamente se demostró que, en la existencia de varios cuerpos, la suma total de fuerzas es la suma vectorial de cada interacción individual entre cargas en forma de pares. Esto es claro, cuando se define

lo que es el campo eléctrico, el cual se describirá por fines prácticos como una función vectorial de la posición. Está, aplicada con la carga eléctrica del cuerpo, generan la ecuación de fuerza eléctrica, presentada a continuación.

$$\mathbf{F} = q\mathbf{E} \quad (2.51)$$

Experimentalmente se ha comprobado que la fuerza es constante dentro de un cierto radio constante, y la dirección de la fuerza es definida con respecto a la localización de la carga, por ende la ley de coulomb, escrita considerando todo lo anterior, queda de la siguiente manera.

$$\mathbf{F} = kq_1q_2 \frac{\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2}{|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2|^3} \quad (2.52)$$

donde:

- q_1 y q_2 son cantidades cuantitativas, además de poseer el signo de la carga que presentan.
- k es la constante de proporcionalidad que depende del sistema de unidades usado.

De esta ecuación, se desprende la definición del campo eléctrico en base a una distancia \mathbf{x} respecto a la distancia \mathbf{x}_1 de la carga.

$$\mathbf{E}(\mathbf{x}) = kq_1 \frac{\mathbf{x} - \mathbf{x}_1}{|\mathbf{x} - \mathbf{x}_1|^3} \quad (2.53)$$

Se sabe que dentro del sistema SI, se emplea que la constante k sea.

$$k = 4\pi\epsilon_0 = 10^7 [c^2] \quad (2.54)$$

donde:

$$\epsilon_0 \approx 8,854 * 10^{12} [F/m]$$

[F]: Faradio; [m]: metro.

Entonces, la superposición lineal de varias cargas localizadas en diferentes lugares, generan la siguiente suma vectorial.

$$\mathbf{E}(\mathbf{x}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i=1}^n q_i \frac{\mathbf{x} - \mathbf{x}_i}{|\mathbf{x} - \mathbf{x}_i|^3} \quad (2.55)$$

Donde el sub-índice i en cada término (q_i y \mathbf{x}_i) indica cada carga y su localización pertinente.

Si las cargas son infinitamente pequeñas (cálculo infinitesimal), se define la llamada densidad de carga $\rho(x')$ (esto sucede cuando Δq , se encuentra dentro del volumen $\Delta x \Delta y \Delta z$, en la posición \mathbf{x}' , de esto se tiene que $\Delta q = \rho(x') * \Delta x \Delta y \Delta z$), por tanto lo establecido anteriormente, se materializa en la siguiente integral.

$$\mathbf{E}(\mathbf{x}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int q_i \frac{\mathbf{x} - \mathbf{x}'}{|\mathbf{x} - \mathbf{x}'|^3} d^3\mathbf{x}' \quad (2.56)$$

Donde $d^3\mathbf{x}' = dx' dy' dz'$ es un elemento de volumen en \mathbf{x}' .

La densidad de carga se puede definir como.

$$\rho(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n q_i \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_i) \quad (2.57)$$

donde n es la distribución de cargas q_i , localizadas en \mathbf{x}_i .

2.5.3. Ley de Gauss

La integral anterior, no es siempre la mejor forma para evaluar los campos eléctricos. Por lo que, se recurre a la llamada ley de Gauss. La cual es muchas veces útil y comanda la ecuación diferencial de $\mathbf{E}(\mathbf{x})$. Para la obtención de esta ley, se debe considerar un punto cargado q y una superficie cerrada S , sea r la distancia desde la carga q al punto sobre la superficie S , siendo \mathbf{n} el vector unitario normal de la superficie en ese punto, y el diferencial dA , un elemento de superficie de área. Si el campo eléctrico \mathbf{E} en el punto sobre la superficie debido a la carga q crea un ángulo θ con la unidad normal, entonces la componente normal del campo \mathbf{E} por el elemento de área es.

$$\mathbf{E} \cdot \mathbf{n} da = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \frac{\cos \theta}{r^2} da \quad (2.58)$$

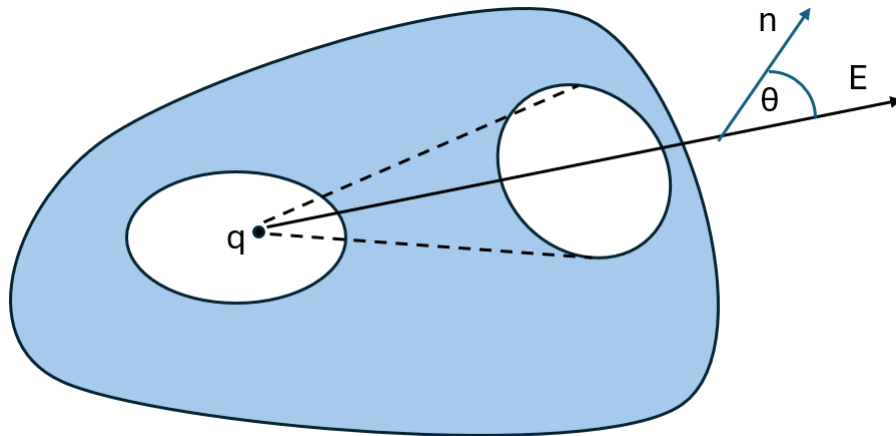


Figura 2.10: Ilustración de Ley de Gauss

Dado que \mathbf{E} está dirigido a lo largo de la línea desde el elemento de superficie hasta la carga q , $\cos \theta d\mathbf{a} = r^2 d\Omega$, donde $d\Omega$ es el elemento de ángulo sólido subtendido por $d\mathbf{a}$ en la posición de la carga, entonces.

$$\mathbf{E} \cdot n d\mathbf{a} = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} d\Omega \quad (2.59)$$

Si ahora se integra la componente normal de \mathbf{E} sobre la toda la superficie, se observa que.

$$\oint_S \mathbf{E} \cdot n d\mathbf{a} = \begin{cases} \frac{q}{\epsilon_0} & \text{Si } q \text{ se encuentra dentro de } S \\ 0 & \text{Caso } q \text{ se encuentra fuera de } S \end{cases}$$

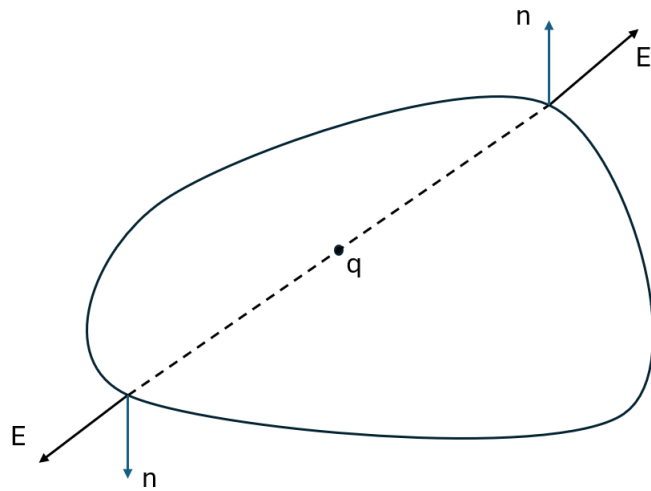


Figura 2.11: Si q se encuentra dentro de S

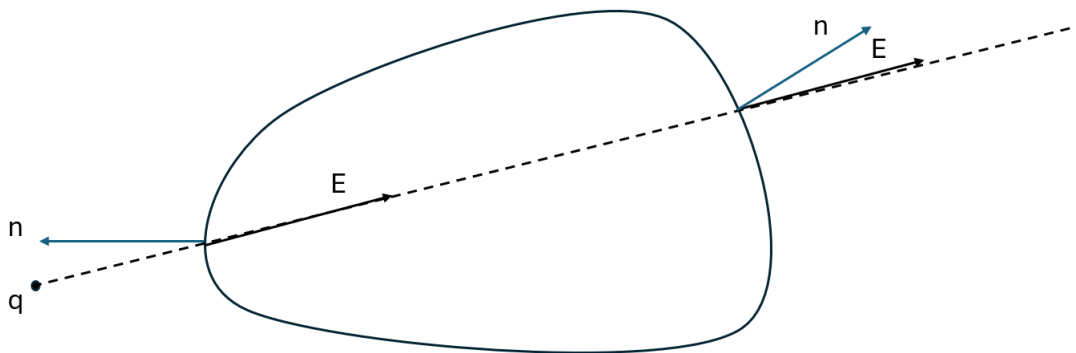


Figura 2.12: Caso q se encuentra fuera de S

Este resultado de la ley de Gauss es para un simple punto de carga, para cuando se tiene un set de cargas, inmediatamente la ecuación se convierte en.

$$\oint_S \mathbf{E} \cdot n d\mathbf{a} = \frac{1}{\epsilon_0} \sum_i q_i \quad (2.60)$$

Donde la suma es sobre estas cargas dentro de la superficie, En caso del continuo, acerca de densidad de carga $\rho(\mathbf{x})$, le ley de Gauss se convierte.

$$\oint_S \mathbf{E} \cdot n d\mathbf{a} = \frac{1}{\epsilon_0} \int_V \rho(\mathbf{x}) d^3\mathbf{x} \quad (2.61)$$

Donde V es el volumen encerrado por S.

2.5.4. Ecuación de Poisson aplicada a biomoléculas

Si bien, se ha presentado anteriormente la ecuación de Poisson, aquí se comenzara por adaptarla al campo de las biomoléculas en cuestión, por consiguiente, a continuación se visualizara el modelo base [7].

$$-\nabla \cdot \varepsilon(x) \nabla \phi(x) = \rho(x) \quad (2.62)$$

[1] para todo $x \in \Omega$, donde:

$$\phi(x) = g(x) \quad (2.63)$$

en donde $x \in \partial\Omega$ Las variables presentes son:

- $\phi(x)$: Potencial electrostático adimensional.
- $\varepsilon(x)$: Constante dieléctrica.
- $\rho(x)$: Distribución de carga en un continuo polarizable.

Esta ecuación canónica dentro de un modelo continuo del solvente, permite describir el potencial electrostático adimensional $\phi(x)$ que se genera por la distribución de carga $\rho(x)$ en un continuo polarizable con constante dieléctrica $\varepsilon(x)$. Se resuelve generalmente en algún dominio finito con un potencial fijo (lo que se denomina condición de contorno de Dirichlet) $g(x)$ en el límite $\partial\Omega$.

En los sistemas biomoleculares en los que vamos a trabajar, se tienen en consideración dos tipos de distribuciones de carga. Primero, las cargas atómicas parciales se agrupan típicamente en una distribución de carga 'fija' (por ejemplo, las que se encuentran dentro de la biomolécula). la cuál se describe por la siguiente ecuación:

$$\rho_f(x) = \frac{4\pi e_c^2}{kT} \sum_{i=1}^M Q_i \delta(x - x_i) \quad (2.64)$$

Donde:

¹Se usara x como posición en vez de \mathbf{x} para evitar el ruido visual de lo que se quiere mostrar.

- $\delta(x - x_i)$: Modelo de M cargas atómicas parciales de la biomolécula ubicadas en los centros atómicos.
- x_i : Localización de los centros de los átomos.
- Q_i : Magnitudes de carga de los átomos.
- e_c : Carga del electrón.
- kT : Energía térmica del sistema.

Respecto al potencial. La escala de los coeficientes asegura la forma a-dimensional de esté. Luego, en la segunda distribución, se debe tener en cuenta las contribuciones de los contraiones los cuales se modelan de manera continua (por medio de un 'campo medio') mediante la distribución de Boltzmann, dando origen a está otra ecuación:

$$\rho_f(x) = \frac{4\pi e_c^2}{kT} \sum_{i=1}^m c_j q_j \exp(-q_j \phi(x) - V_j(x)) \quad (2.65)$$

Donde:

- m : Especies de contraión.
- q_j : Cargas de contraión.
- c_j : Concentraciones de grano.
- V_j : Potencial estérico (Potencial que previene el traslape biomolécula- contraión).

Que se conoce como la distribución de carga 'móvil'.

Para dar pie a como se puede ilustrar todo esto, se da a lugar el caso de un electrólito uno a uno, como la molécula NaCl en solución. Su distribución de iones puede representarse como:

$$\rho_m(x) = \widehat{\kappa}^2(x) \sinh \phi(x) \quad (2.66)$$

Donde el coeficiente $\widehat{\kappa}$ describe tanto la accesibilidad de iones (indirectamente a través de $\exp[V(x)]$) como la fuerza iónica en volumen.

Entonces, la combinación de las expresiones para las distribuciones de contraiones fijos y móviles junto con la ecuación de Poisson, generan la ecuación de Poisson-Boltzmann para el caso de un electrolito uno a uno:

$$-\nabla \cdot \varepsilon(x) \nabla \phi(x) + \widehat{\kappa}^2(x) \sinh \phi(x) = \frac{4\pi e_c^2}{kT} \sum_{i=1}^M Q_i \delta(x - x_i) \quad (2.67)$$

para todo $x \in \Omega$, donde:

$$\phi(x) = g(x) \quad (2.68)$$

en donde $x \in \partial\Omega$

En profundidad, no se puede dar una idea clara de lo que signifique $\widehat{\kappa}$, por tanto se indagará un poco en el significado físico de este término en particular.

Entre los existentes modelos de $\varepsilon(x)$, los más usados se basan en las superficies moleculares y de Lee-Richards [17]. En estos, $\varepsilon(x)$ es discontinua a través de la superficie biomolecular y asume valores dieléctricos de soluto dentro y valores de disolvente a granel fuera de la superficie.

Por otra parte, la función de accesibilidad iónica $\widehat{\kappa}^2(x)$, se ha caracterizado típicamente en términos de la superficie van der Waals inflada, Esta última es el límite de la unión de esferas centradas en las posiciones atómicas con radios iguales a los radios van der Waals atómicos más el radio de las especies de contraiones. A continuación se presenta el esquema que ilustra mejor la definición.

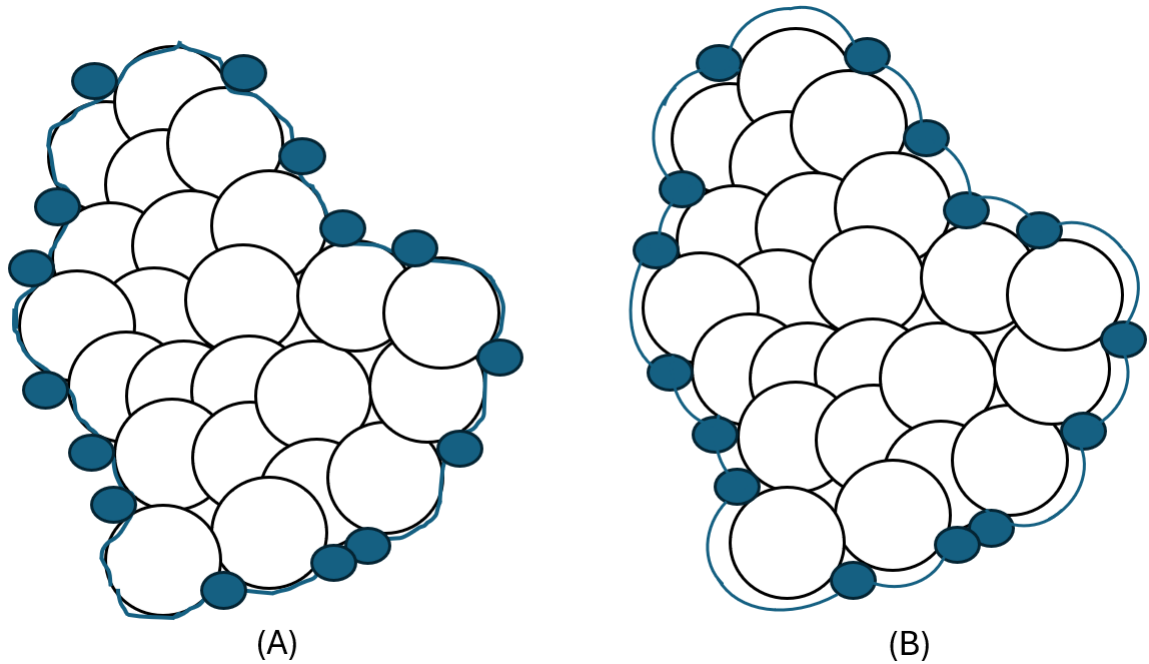


Figura 2.13: Fig. 1. Definiciones de superficie utilizadas para evaluar los coeficientes de la ecuación PB. (A) Representación de la superficie molecular, una definición popular para el coeficiente dieléctrico $\epsilon(x)$ (manto azul adherido al área superficial de la biomolécula y de los arcos de esferas centradas que completan los vacíos entre las discontinuidades) . (B) Representación de la superficie de van der Waals inflada, la definición común para el coeficiente de accesibilidad iónica $\hat{\kappa}^2$. (manto azul adherido a los centros de las esferas centradas (suma de radios))

Prosiguiendo con el desarrollo de la ecuación Poisson Boltzmann característica en la bio-electrostática, la forma completa o no lineal ,como por ejemplo, la presentada anteriormente en la ecuación 2.47, a menudo se simplifica a una versión de la ecuación linealizada al reemplazar el término $\sinh(x)$, con su aproximación de primer orden, quedando de la siguiente manera.

$$-\nabla \cdot \epsilon(x) \nabla \phi(x) + \hat{\kappa}^2(x) \Phi(x) = \frac{4\pi e_c^2}{kT} \sum_{i=1}^M Q_i \delta(x - x_i) \quad (2.69)$$

Donde:

$$\sinh \phi \approx \Phi(x) \quad (2.70)$$

para todo $x \in \Omega$, donde:

$$\phi(x) = g(x) \quad (2.71)$$

en donde $x \in \partial\Omega$

Entonces, al utilizar esta ecuación tal como está, se debe tener en consideración que esta es solo adecuada en valores potenciales pequeños, en donde las contribuciones no lineales son insignificantes. Además como esta es una teoría aproximada, no puede aplicarse ciegamente a todos los sistemas biomoleculares.

Cómo esta ecuación se deriva de tratamientos de campo medio o punto de silla del sistema electrolito. Se descuidan las correlaciones y fluctuaciones de los contraiones, que pueden afectar la energía de sistemas biomoleculares altamente cargados como el ADN, el ARN y algunos sistemas de proteínas.

En conclusión, la ecuación de Poisson–Boltzmann linealizada arroja resultados cuantitativos razonables para biomoléculas con baja densidad de carga en soluciones salinas simétricas monovalentes. Sin embargo, puede ser cualitativamente incorrecta para biomoléculas altamente cargadas o soluciones multivalentes más concentradas.

2.5.5. Energía de solvatación

El cálculo de la energía electrostática es otra aplicación en los métodos de cálculo asociado a la ecuación de Poisson-boltzmann. Estos se han utilizado para numerosos cálculos de química medicinal y de unión de ligandos/iones. Han ayudado en la investigación y simulación de varios sistemas supramoleculares, que incluyen interacciones proteína-proteína, proteína-ácido nucleico y proteína-membrana. También han sido central en la titulación (titration en inglés) de proteínas y cálculos de pKa. Y Finalmente han investigado sistemas de ADN y ARN. Por tanto, es crucial evaluar este aspecto en la funcionalidad de SLIC. Por ende, en esta sección se explicara el fundamento y

significado de la energía electrostática, que de ahora en adelante, la llamaremos energía de solvatación.

A modo de introducir el concepto en sí, se presentara a continuación el cálculo de la energía electrostática total, el cuál puede ser obtenido de la integración de la solución $\phi(x)$ en la ecuación de Poisson-Boltzmann, sobre el dominio Ω .

$$G[\phi] = \int_{\Omega} \rho_f \phi - \frac{\epsilon}{2} (\nabla \phi)^2 - \hat{\kappa}^2 (\cosh(\phi) - 1) dx \quad (2.72)$$

Interpretación de términos:

- $\rho_f \phi$: Energía de inserción de las cargas de la biomolécula en el potencial electrostático, puede interpretarse como la energía de interacción entre cargas (Sin embargo, a diferencia de las representaciones analíticas de las interacciones carga-carga, esta energía también incluye grandes términos de 'auto-energía' asociados con la interacción de una carga particular consigo misma).
- $-\frac{\epsilon}{2} (\nabla \phi)^2$: Energía de polarización del medio dieléctrico.
- $-\hat{\kappa}^2 (\cosh(\phi) - 1)$: Energía de la distribución de los contraiones móviles.

Los términos de auto-energía son altamente dependientes de la discretización del problema. Por ejemplo, a medida que se aumenta el espaciado de la malla, estos se vuelven más grandes. Generalmente se tratan como artefactos del cálculo y se eliminan mediante un cálculo de referencia utilizando la misma discretización. Los otros términos definidos no necesitan corrección.

Cómo se posee el término no lineal (cosh) en la ecuación, análogamente se puede linealizar como la ecuación de Poisson Boltzmann, al aproximar de la siguiente manera.

$$\cosh(\phi) - 1 \approx \phi^2 \quad (2.73)$$

Produciéndose la simplificación de la ecuación, tal que.

$$G[\phi] = \int_{\Omega} \rho_f \phi - \frac{\epsilon}{2} (\nabla \phi)^2 - \frac{\hat{\kappa}^2}{2} \phi^2 dx = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \rho_f \phi dx \quad (2.74)$$

La energía de solvatación tiene en consideración 4 estados termodinámicos dentro de un ciclo, los cuales se describen en la siguiente figura.

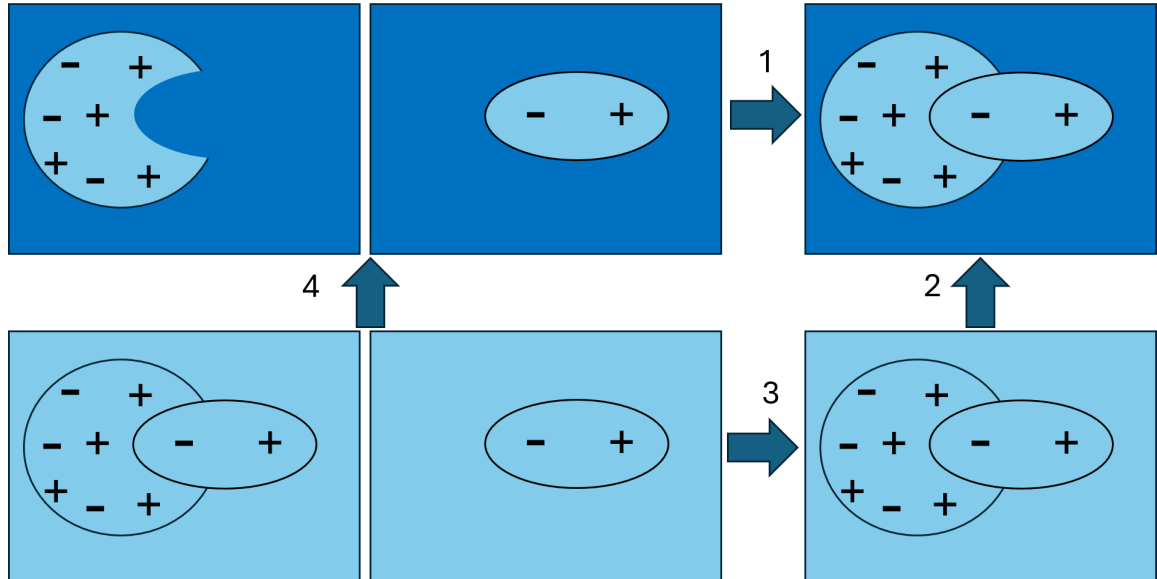


Figura 2.14: Ciclo termodinámico de cálculo de energía de unión

En la imagen, el fondo celeste indica un entorno idéntico al interior biomolecular con una constante dieléctrica baja $\epsilon(x) = \epsilon_p$ y fuerza iónica cero $\widehat{\kappa}^2 = 0$. El fondo azul indica un entorno idéntico al exterior bio-molecular con un coeficiente dieléctrico que es más alto que $\epsilon(x)$, en casos generales, y con fuerza iónica no cero $\widehat{\kappa}^2 > 0$. La transición 1 indica la unión de dos biomoléculas en su estado físico, con diferentes entornos interno y externo. La transición 2 indica el cálculo de la energía de solvatación para el complejo biomolecular. El estado de referencia tiene el mismo entorno interno y externo. La transición 3 indica la unión de las biomoléculas en un entorno constante idéntico al interior biomolecular. La transición 4 denota el cálculo de la energía de solvatación para los componentes biomoleculares aislados.

Teniendo como referencia el esquema en la imagen anterior, se puede entonces explicar con exactitud, cómo es el cálculo de la energía de solvatación. Primero se presentara la ecuación en particular.

$$\Delta G_{Solv} = G_{Sys} - G_{Ref} \quad (2.75)$$

Explicación de los términos:

- ΔG_{Solv} : Energía de solvatación buscada.
- G_{Sys} : Energía libre electrostática del sistema de interés con diferentes constantes dieléctricas dentro, ϵ_p , y fuera, ϵ_s , de la biomolécula. Además, toma en cuenta una distribución de carga fija que corresponde a las ubicaciones y cargas atómicas, y un coeficiente de accesibilidad iónica variable (2) que es cero dentro de la biomolécula y igual a la fuerza iónica del volumen exterior.
- G_{Ref} : energía libre de referencia, esta utiliza la misma distribución de carga fija que G_{Sys} , pero tiene un coeficiente dieléctrico constante que es igual al valor en el interior biomolecular, $\epsilon(x) = \epsilon_p$, y además posee un coeficiente de accesibilidad iónica igual a cero y que es constante.

Entonces, basado en el principio establecido por la ecuación anterior, el cálculo de energía de solvatación se plasma en los siguientes pasos.

- Calcular resolviendo la ecuación de Poisson-Boltzmann para el sistema de interés (G_{Sys}), utilizando una discretización particular, puede ser de diferencias finitas, elementos finitos, o como en nuestro caso, método de elementos de frontera.
- Calcular la referencia (G_{Ref}) resolviendo la ecuación de Poisson-Boltzmann, utilizando la misma discretización escogida.
- Calcular la energía libre de solvatación (ΔG_{Solv}) a partir de estas dos soluciones calculadas previamente.

Es importante mencionar que en este cálculo se debe hacer uso de las mismas discretizaciones, es decir, el mismo espaciamiento de la cuadrícula en los primeros dos

pasos. Esto también en parte por los términos de auto-energía que dependen de la discretización, los cuales se cancelan al utilizar con el mismo mallado, la siguiente ecuación.

$$G[\phi] = \int_{\Omega} \rho_f(\phi_{S_{ys}} - \frac{\phi_{Ref}}{2}) - \frac{\epsilon}{2}(\nabla\phi_{S_{ys}})^2 - \frac{\widehat{\kappa}^2}{2}(\cosh\phi_{S_{ys}} - 1) dx \quad (2.76)$$

La energía de solvatación electrostática en general se complementa con una estimación de la contribución no polar a la energética biomolecular. Para ello, Uno de los métodos más usados es simplemente insertar una función lineal del área de superficie accesible al disolvente en la ecuación.

$$G[\phi] = \int_{\Omega} \rho_f(\phi_{S_{ys}} - \frac{\phi_{Ref}}{2}) - \frac{\epsilon}{2}(\nabla\phi_{S_{ys}})^2 - \frac{\widehat{\kappa}^2}{2}(\cosh\phi_{S_{ys}} - 1) dx + \gamma A \quad (2.77)$$

Donde:

- A: área de superficie accesible al disolvente.
- γ : coeficiente energético o tensión superficial.

Cálculo de energía de ligación

El concepto de eliminar energías propias a través de cálculos de referencia de energía de solvatación es un tema común en la energía electrostática. Siguiendo las convenciones habituales, la energía libre de unión (Ciclo termodinámico de cálculo de energía de unión) se calcula como.

$$\Delta G_{Bind} = \Delta G_1 = \Delta G_2 + \Delta G_3 - \Delta G_4 \quad (2.78)$$

Donde:

- ΔG_2 : Energía de solvatación del complejo.
- ΔG_3 : Energía de las distribuciones de carga de los componentes interactuando en un continuo dieléctrico uniforme.

- ΔG_4 : Energía total de solvatación de los componentes aislados.

En la práctica, ΔG_2 y ΔG_4 se obtienen mediante solución numérica. Aunque también, ΔG_3 también se puede evaluar numéricamente, es preferible usar la expresión analítica para esta energía, es decir, la ley de Coulomb, para lograr resultados mejores resultados.

Otros tipos de cálculo de energía

Considerar una transición general de un sistema biomolecular en un estado A a un estado B, por ejemplo, unión de ligandos, cambio conformacional, protonación, entre otros más. Para calcular la energía libre para la transición entre esos estados, se debe calcular.

$$\Delta G_{Sys}^{A \rightarrow B} = \Delta G_{Ref}^{A \rightarrow B} + \Delta G_{Solv}^B - \Delta G_{Solv}^A \quad (2.79)$$

- ΔG_{Solv}^A : Energía de solvatación del estado A. Esta se determina a partir de una solución numérica de la ecuación de Poisson-Boltzmann y la Ecuación 4.39 (área).
- ΔG_{Solv}^B : Energía de solvatación del estado B. Esta se determina a partir de una solución numérica de la ecuación de Poisson-Boltzmann y la Ecuación 4.39 (área).
- $\Delta G_{Ref}^{A \rightarrow B}$: La energía de pasar del estado A al B en el ambiente de referencia; en un dieléctrico homogéneo $\epsilon(x) = \epsilon_p$ y fuerza iónica $\hat{\kappa}^2 = 0$. Esto se determina ya sea a partir de una solución numérica de la ecuación de Poisson-Boltzmann o de una expresión analítica como la ley de Coulomb.

Siempre se usa la misma discretización en ΔG_{Solv}^A y ΔG_{Solv}^B .

2.6. Modelo SLIC

Antes de ver el modelo SLIC a detalle, se vera el caso base, donde opera la ecuación de Poisson-Boltzmann, considerando una sola interfaz [18]. Esto a modo de ilustrar la

complejidad del modelo en contraste con lo que usualmente se ocupa, y además, servirá como punto de partida en donde se aplican todos los conceptos vistos hasta esta parte del informe, con el fin de visualizar mejor la teoría en práctica.

Caso práctico

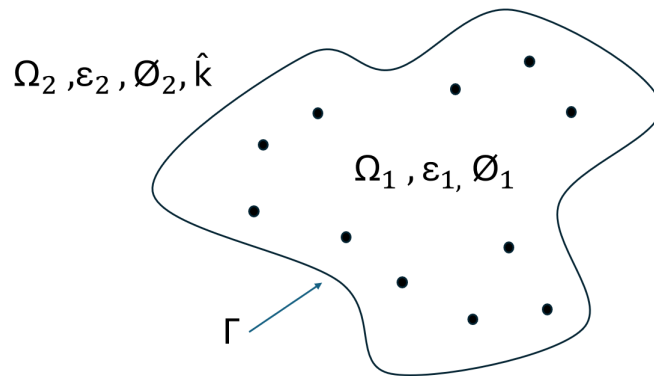


Figura 2.15: Representación de dos regiones, la biomolécula (soluto, región 1) y su medio (solvente, región 2)

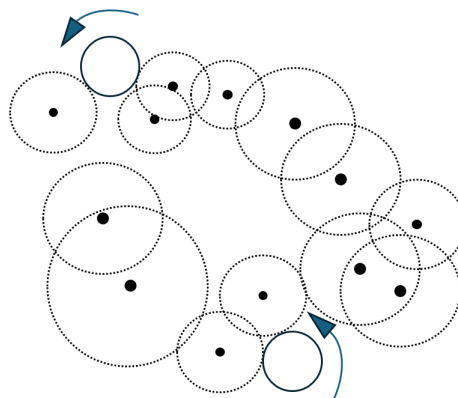


Figura 2.16: Construcción superficie SES.

Construcción del caso:

1. Utilizar el modelo de solvente implícito (describe el campo electrostático en un sistema molecular utilizando teoría del medio continuo).

2. Definir una región de solvente (agua con sal) y una región de proteína.
3. Las regiones definidas se separan por una superficie excluida del solvente (denominada SES).
4. Modelar mediante la ecuación de Poisson-Boltzmann linealizada. (dado que existen los iones móviles), la región de solvente (esta posee una alta constante dieléctrica, $\epsilon_2 = 80$).
5. Modelar mediante la ecuación de Poisson (contiene solo cargas puntuales en las ubicaciones de los átomos), la región donde se encuentra la proteína, esta tiene una baja permitividad ($\epsilon_2 = 2 - 4$).

Definiciones nacidas de la construcción del caso:

- SES: la superficie que se genera en el punto de contacto de la probeta (esfera de radio 1,4 [Å] que rueda) y la molécula (figura 2.16).
- $\hat{\kappa}$: Además de la definición anterior, este se puede describir también como el inverso de la longitud de Debye.

Longitud de Debye

Para introducir este concepto, primero se debe hablar de lo que comúnmente se conoce como pantalla de Debye [19]. Esta es una característica fundamental del comportamiento de una solución electrolítica, es su capacidad para apantallar los potenciales eléctricos que se le aplican. Para ilustrar la idea, se coloca el caso de poner un campo eléctrico dentro de un plasma (donde también existe el fenómeno de pantalla de Debye, y por ende, la longitud de Debye) insertando dos bolas cargadas conectadas a una batería, las bolas atraerían partículas de la carga opuesta, y casi inmediatamente una nube de iones rodearía a la bola negativa y una nube de electrones rodearía a la bola positiva.

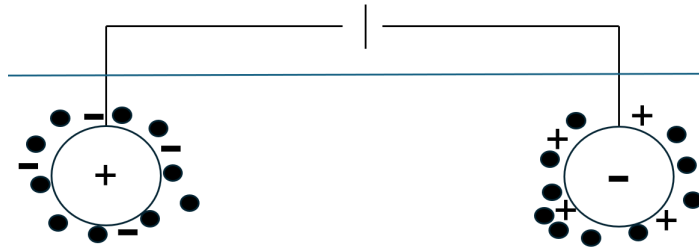


Figura 2.17: Esquema ilustrativo explicación pantalla de Debye, las esferas negras que rodean a las esferas conectadas a la batería representan las cargas, mientras que los signos el valor de estas cargas.

El espesor aproximado de dicha nube de carga es la longitud de Debye. Esta longitud se calcula a partir de la siguiente ecuación.

$$\lambda_D = \left(\frac{\epsilon_0 K T_e}{n_e} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.80)$$

Donde.

- $K T_e$: Energía térmica del electrón (por definición).
- ϵ_0 : Permitividad del vacío
- n_e : Densidad de carga de electrón

$\hat{\kappa}$ es el inverso de la longitud de Debye, por ende su unidad de medida es $[\frac{1}{\text{\AA}}]$.

Condiciones nacidas de la construcción del caso:

$$\nabla^2 \phi_1(r) = \sum_k \frac{q_k}{\epsilon_1} \delta(r, r_k) \quad (2.81)$$

Para dominio Ω_1

$$\nabla^2 \phi_2(r) = \hat{\kappa}^2 \phi_2(r) \quad (2.82)$$

Para dominio Ω_2

$$\phi_1 = \phi_2 \quad (2.83)$$

Sobre interfaz Γ

$$\epsilon_1 \frac{\partial \phi_1}{\partial n} = \epsilon_2 \frac{\partial \phi_2}{\partial n} \quad (2.84)$$

dónde está la carga asociada al átomo k . Las condiciones de frontera en (1) imponen la continuidad del potencial y el desplazamiento eléctrico normal a través de la interfaz Γ .

Formulación integral del caso

Estas formulaciones son análogas a la ya vista anteriormente en el informe, se separan en la que describe la ecuación de Poisson, y la ecuación de Poisson-Boltzmann, aterrizadas al contexto de este problema.

$$\frac{\phi_1(\mathbf{r})}{2} - \int_{\Gamma} \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(\mathbf{r}') \cdot \frac{1}{4\pi|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d\Gamma' + \int_{\Gamma} \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{4\pi|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} \right) \phi_1(\mathbf{r}') d\Gamma' = \frac{q_k}{\epsilon_1} \sum_{k=0}^{N_c} \frac{1}{4\pi|\mathbf{r}-\mathbf{r}_k|} \quad (2.85)$$

$$\frac{\phi_1(\mathbf{r})}{2} + \frac{\epsilon_2}{\epsilon_1} \int_{\Gamma} \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(\mathbf{r}') \cdot \frac{e^{-\kappa|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|}}{4\pi|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d\Gamma' - \int_{\Gamma} \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{e^{-\kappa|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|}}{4\pi|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} \right) \phi_1(\mathbf{r}') d\Gamma' = 0 \quad (2.86)$$

$\frac{1}{4\pi|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|}$ y $\frac{e^{-\kappa|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|}}{4\pi|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|}$ son funciones de Green de Laplace y de las ecuaciones de Poisson-Boltzmann linealizadas, respectivamente. Los vectores de posición r y r' se definen a lo largo de la frontera. La singularidad se trata a través de un proceso límite de la manera clásica (análogo a como fue en el procedimiento explicado en la ecuación de Poisson ya vista).

Cálculos energía de solvatación

Se calcula a partir del potencial eléctrico. Por tanto, se considera el potencial electrostático total, el cuál es la suma del potencial de Coulomb directo y el potencial de

reacción, que surge debido a la presencia de los dos materiales dieléctricos.

$$\phi_1(r) = \phi_{Coul}(r) + \phi_{Reac}(r) \quad (2.87)$$

Dado que ϕ_{Coul} aparece dentro de las ecuaciones de formulación integral, se puede calcular ϕ_{Reac} en cualquier lugar dentro de Ω_1 usando la siguiente relación integral:

$$\phi_{reac}(\mathbf{r}) = \int_{\Gamma} \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(\mathbf{r}') \cdot \frac{1}{4\pi|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d\Gamma' - \int_{\Gamma} \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{4\pi|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} \right) \phi_1(\mathbf{r}') d\Gamma' \quad (2.88)$$

A diferencia de la formulación integral, en este caso r no se toma en la interfaz Γ , sino que este es válido en cualquier lugar dentro del dominio Ω_1 , y ϕ_{Coul} se resta.

La energía a causa de cualquier potencial es.

$$\Delta G = \int_{\Omega} \rho \phi d\Omega \quad (2.89)$$

Donde está la distribución de carga. En este caso la energía de solvatación es generada por ϕ_{Reac} , y la integral se puede calcular analíticamente ya que ρ es una colección de cargas puntuales.

Por tanto, se calcula la energía de solvatación como.

$$\Delta G_{Solv} = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{N_c} q_k \phi_{Reac}(r_k) \quad (2.90)$$

Energía de ligación

Se puede calcular la contribución electrostática a la energía de ligación, con la siguiente relación:

$$\Delta \Delta G_{bind} = \Delta G_{Complex} - \Delta G_{receptor} - \Delta G_{ligand} \quad (2.91)$$

Donde ΔG_i es la energía electrostática total de la especie i :

$$\Delta G_i = \Delta G_{i,solvatación} + \Delta G_{i,Coulomb} \quad (2.92)$$

En donde $\Delta G_{\text{solvatación}}$ se calcula como se formulo anteriormente y $\Delta G_{i,\text{Coulomb}}$ corresponde a la energía coulóbica de las cargas puntuales.

Se aproxima la energía de unión de un complejo asumiendo que la geometría del receptor y el ligando permanece constante desde los estados no unidos hasta los la unión de estos.

Formulación BEM para la resolución de la formulación integral (sistema matricial de ecuaciones)

A continuación se presenta el sistema matricial resultante.

$$\begin{bmatrix} (\frac{1}{2}I + K_L) & -V_L \\ (\frac{1}{2}I - K_Y) & \frac{\epsilon_1}{\epsilon_2} V_Y \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \phi_1 \\ \frac{\partial \phi_1}{\partial n} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Q \\ 0 \end{bmatrix}$$

El cuál funciona de una manera análoga a lo ya visto en la discretización de elementos constantes, pero en forma de panel triangular.

Cada elemento asignado al sistema sistema matricial, se describe a continuación.

$$\begin{aligned} K_{ij}^L &= \int_{\Gamma_j} \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} \right) d\Gamma, \\ V_{ij}^L &= \int_{\Gamma_j} \frac{1}{|\mathbf{r}_{ij}|} d\Gamma, \\ K_{ij}^Y &= \int_{\Gamma_j} \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{e^{-\kappa|\mathbf{r}_{ij}|}}{|\mathbf{r}_{ij}|} \right) d\Gamma, \\ V_{ij}^Y &= \int_{\Gamma_j} \frac{e^{-\kappa|\mathbf{r}_{ij}|}}{|\mathbf{r}_{ij}|} d\Gamma, \\ Q_i &= \frac{q_k}{\epsilon_1} \sum_{k=0}^{N_c} \frac{1}{|\mathbf{r}_{ik}|} \end{aligned} \quad (2.93)$$

Stern Layer

Existen casos (como SLIC, figura 2.18), donde se requiere evaluar con mayor complejidad el modelo, por ejemplo, cuando se presentan capas de exclusión de iones (Stern).

Una capa de exclusión de iones o capa de Stern es una capa de 1 a 2 [Å] de grosor

que se encuentra alrededor de la superficie excluida de solvente, está tiene el mismo valor en permitividad, pero no posee iones. Su potencial se describe mediante la ecuación de Laplace.

La capa de Stern compensa que la ecuación de Poisson-Boltzmann linealizada sobreestima la concentración de iones cerca de superficies cargadas. Además, no considera efectos estéricos, los cuales son particularmente importantes en interfaces cargadas.

2.6.1. Contexto de SLIC

En general, la mayoría de los modelos continuos entregan energías libres de solvatación que no dependen del signo de la carga, y por tanto, no logran predecir las entropías en absoluto. Por ejemplo, en el caso de un ion de Born. Un anión y un catión poseen igual valencia y radios, pero estos presentan diferentes energías libres de solvatación y entropías. En base a esto, la finalidad de SLIC es poder considerar en un modelo, el fenómeno de hidratación asimétrica que ocurre en las moléculas del agua [3]. Para tener en cuenta la respuesta no continua de estas moléculas en la capa de hidratación, producto de su diferencia en tamaños (estérico, los oxígenos negativos son más grandes que los hidrógenos positivos), lo que permite que los hidrógenos del agua cargados positivamente pueden acercarse a un ion negativo más que los oxígenos del agua cargados negativamente pueden acercarse a uno positivo. además, también los átomos enterrados (en biomolécula) pueden experimentar una solvatación asimétrica significativa.

El campo, que surge de una estructura de agua en y cerca de la interfaz, es fundamentalmente no continuo en naturaleza. Modelar una proteína no cargada utilizando la teoría del continuo estándar resulta en que el potencial electrostático es idénticamente cero. Para enfatizar que en realidad, el campo no nulo existe independientemente de la distribución de carga del soluto (producto de la asimetría de hidratación), a este se le denomina campo potencial estático (ϕ_{static}), este domina la asimetría para cargas enterradas. Por otra parte, se ha de considerar que para cargas expuestas al solvente, el efecto estérico de esté contribuye ligeramente más que el potencial estático. Entonces,

la rápida disminución del efecto estérico del solvente producto de la lejanía de las cargas enterradas, hace posible formular un modelo asimétrico de signo de carga en el que el límite dieléctrico no dependiera de la carga del soluto. Es allí, donde se propone una condición de interfaz de capa de solvatación (SLIC), que captura el efecto de cambiar el límite entre esos 2 efectos. También se extiende SLIC para abordar soluciones iónicas a través de la ecuación de Poisson-Boltzmann lineal.

2.6.2. Construcción del modelo

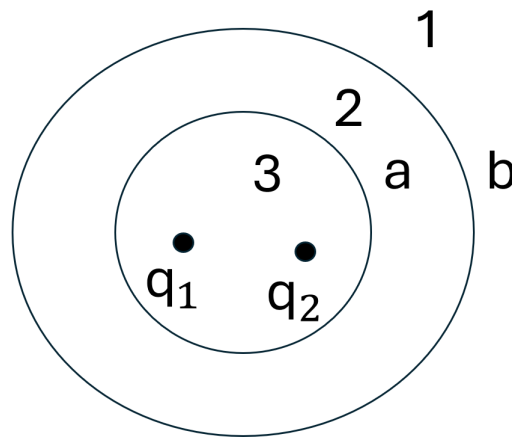


Figura 2.18: Esquema representación dominios del modelo SLIC

Esquema de un modelo electrostático continuo para un solo soluto (región etiquetada 3) en un disolvente infinito (región etiquetada 1), donde el disolvente se modela como un electrolito diluido que obedece la ecuación de Poisson-Boltzmann lineal. En la capa de exclusión de iones (etiquetada 2), que está limitada por la frontera dieléctrica a y la superficie de Stern b, el potencial obedece una ecuación de Laplace con la constante dieléctrica del disolvente. En el nuevo modelo SLIC, la condición de interfaz de la capa de solvatación se impone en la frontera dieléctrica a y la corrección de la Ley de Gauss se impone en la frontera de Stern b, independientemente de si el potencial en la región I se modela utilizando la ecuación de Laplace o la ecuación de Poisson-Boltzmann lineal.

Separación en regiones.

- región 1: Disolvente electrólito diluido que se extiende hasta el infinito. Posee constante dieléctrica ϵ_1 .
- región 2: Capa de exclusión de iones o capa de Stern, es inaccesible para los iones disueltos. Esta rodea inmediatamente al soluto. Posee constante dieléctrica ϵ_2 .
- región 3: Zona correspondiente al interior del soluto. Esta es la única que posee cargas fijas. Posee constante dieléctrica ϵ_3 .

Las capas de exclusión de iones suelen definirse para tener un grosor correspondiente al radio de los iones móviles en la solución, y su efecto general es limitar la pantalla iónica porque las cargas reales de los iones de tamaño finito no pueden alcanzar la superficie real de las proteínas. La capa de Stern tiene un grosor de 2 [Å].

Se considera que:

$$\epsilon_1 = \epsilon_2 \quad (2.94)$$

Condiciones SLIC

- Para la región 1 se cumple que:

$$\nabla^2 \phi_1(r) = \widehat{\kappa}^2 \phi_1(r) \quad (2.95)$$

- En la región 3 se cumple:

$$\nabla^2 \phi_3(r) = \frac{\rho(r)}{\epsilon_3} \quad (2.96)$$

Donde $\rho(r)$ es en base a las distribuciones de cargas fijas.

- En la región 2 se cumple:

$$\nabla^2 \phi_2(r) = 0 \quad (2.97)$$

- El potencial es continuo a través de las interfaces:

$$\begin{aligned} \lim_{\delta \rightarrow 0} \phi_2(r_a + \delta \widehat{n}(r_a)) - \phi_3(r_a + \delta \widehat{n}(r_a)) &= 0 \\ \lim_{\delta \rightarrow 0} \phi_1(r_b + \delta \widehat{n}(r_b)) - \phi_2(r_b + \delta \widehat{n}(r_b)) &= 0 \end{aligned} \quad (2.98)$$

Esto modela la frontera dieléctrica que separa el soluto de la capa de exclusión de iones por medio de una superficie. Se tiene en consideración que:

1. Se asume que el potencial decae lo suficientemente rápido a medida que $|\mathbf{r}| \rightarrow \infty$.
2. \hat{n} es la Normal a la superficie con longitud unitaria. Está apunta fuera de la región 2.
3. la superficie de Stern b separa la capa de exclusión de iones y el electrolito, y su normal apunta hacia afuera en la región 1.

Además se tiene una tercera condición de contorno, que es entorno a los componentes normales de los campos de desplazamiento eléctrico. Para un medio dieléctrico lineal. este campo de desplazamiento es.

$$D(r) = \varepsilon(r)E(r) = -\varepsilon(r)\nabla\phi \quad (2.99)$$

y en la teoría electrostática de continuo estándar, el campo de desplazamiento normal es continuo a través de la frontera; es decir,

$$\lim_{\delta \rightarrow 0} \hat{n}(r_a) \cdot D_2(r_a + \delta\hat{n}(r_a)) - D_3(r_a + \delta\hat{n}(r_a)) = 0 \quad (2.100)$$

donde se deduce:

$$\begin{aligned} \varepsilon_1 \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(r_b) &= \varepsilon_2 \frac{\partial \phi_2}{\partial n}(r_b) \\ \varepsilon_2 \frac{\partial \phi_2}{\partial n}(r_a) &= \varepsilon_3 \frac{\partial \phi_3}{\partial n}(r_a) \end{aligned} \quad (2.101)$$

Cómo se introduce una nueva condición de contorno, fuera del modelo estándar, se incluye la derivación al sistema matricial.

Conceptos anteriormente vistos aplicados a esta nueva derivación

Se consideran campos potenciales que satisfacen las ecuaciones diferenciales parciales de tipo Laplace, Poisson o de Poisson-Boltzmann linealizada. Al reformular los sistemas acoplados, se utilizan ecuaciones de integral de contorno (BIEs), además de

hacer uso de las funciones de Green en el espacio libre para estas ecuaciones. Cada función de Green representa el potencial debido a una carga puntual discreta (la función delta de Dirac). La función de Green de Laplace satisface.

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

Esta propiedad ya fue investigada anteriormente en este trabajo. Por otra parte, se tienen las funciones de Green para la ecuación de Laplace y la ecuación de Poisson-Boltzmann linealizada, conocida como potencial de Yukawa. Respectivamente.

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

$$G(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = \frac{\exp(-\hat{\kappa}\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|)}{4\pi\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}$$

Los operadores de integral de contorno asociados con estas funciones de Green mapean, ya sea, una capa simple de carga superficial o uno doble capa (V y K en el sistema matricial visto en el modelo estándar), al potencial resultante en una superficie, o al gradiente normal. Las superficies donde se origina o termina el alcance de esto, puede ser tanto la misma superficie o superficies diferentes.

Por ejemplo, en las superficies del lado a y b. Para una función de Green en espacio libre $G^*(r, r)$, el operador de potencial de capa única $V_{*,xy}$ mapea una distribución de carga mono-polo $\sigma(r)$ en la frontera y, y al potencial resultante en la frontera x (esto se plasma en la notación matricial). Entonces, para r en x , se tiene.

$$\phi_x(r) = \int_y G^*(r, r) \sigma_y(r) d^2r \quad (2.102)$$

Se traduce en esto.

$$\phi_x = V_{*,xy} \sigma_y \quad (2.103)$$

De la misma manera, el potencial de capa doble $K_{*,xy}$ (que mapea una carga dipolar (doble capa cargada), en la frontera y, al potencial en la frontera x con una distribución $\sigma_y(r)$) puede traducirse de esto.

$$\Phi_x(r) = \int_y \frac{\partial G^*(r, r)}{\partial n(r)} (r) d^2 r \quad (2.104)$$

A este tipo de notación.

$$\Phi_x = K_{*,xyy} \quad (2.105)$$

La integral con la línea horizontal indica que se ha tratado una singularidad dentro de su dominio.

Algunas formulaciones de integral de contorno también requieren el operador que mapea una distribución de carga de superficie de capa simple al gradiente normal del potencial resultante. Se tiene entonces que el gradiente normal del potencial de capa simple $\Phi_x = V_{*xy} \sigma_y$ es.

$$\frac{\partial \phi_x(r)}{\partial n(r)} = \hat{n}(r) \cdot \int_y G^*(r, r) \sigma_y(r) d^2 r \quad (2.106)$$

$$= \int_y \frac{\partial G^*(r, r)}{\partial n(r)} \sigma_y(r) d^2 r \quad (2.107)$$

Entonces en el sistema matricial, el término asignado sería.

$$\frac{\partial \phi_x}{\partial n} = K_{*,xy} \sigma_y \quad (2.108)$$

A causa de que el operador es adjunto al operador de potencial de doble capa $K_{*,xy}$ en el sentido de L2. Entonces, teniendo en cuenta estas definiciones, se procede a la formulación para cada sistema de ecuaciones requerido.

Para la región 3 se tiene (procedimiento análogo a lo ya visto en ecuación de Poisson, además se incluye las condiciones de borde de SLIC).

$$\phi_3(r) = \int_a G_3(r, r') \frac{\partial \phi_3(r')}{\partial n(r')} dr' - \int_a \frac{\partial G_3(r, r')}{\partial n(r')} \phi_3(r') dr' + \sum q_i G_3(r_i) \quad (2.109)$$

Donde al tender al límite el radio r a r_a desde dentro (contrario a la dirección normal definida anteriormente).

$$\phi_3(r) = \int_a G_3(r, r') \frac{\partial \phi_3(r')}{\partial n(r')} dr' + \left(\frac{1}{2}\phi_3(r_a) - \int_a \frac{\partial G_3(r, r')}{\partial n(r')} \phi_3(r') dr'\right) + \sum q_i G_3(r_i) \quad (2.110)$$

Esto es análogo a lo ya visto para el tratamiento para singularidades dentro de la integral.

Entonces, se obtiene lo siguiente.

$$\left(\frac{1}{2}I + K_{3,aa}\right)\phi_3 - G_{3,aa} \frac{\partial \phi_3}{\partial n} = \sum q_i G_3(r_i) \quad (2.111)$$

Entonces, lo ya hecho en la región 3, se aplica a la región 2.

$$\begin{aligned} \phi_2(r) = & \int_a G_2(r, r') \left(-\frac{\partial \phi_2(r')}{\partial n(r')}\right) dr' - \int_a \left(-\frac{\partial G_2(r, r')}{\partial n(r')}\right) \phi_2(r') dr' \\ & + \int_b G_2(r, r') \frac{\partial \phi_2(r')}{\partial n(r')} dr' - \int_b \frac{\partial G_2(r, r')}{\partial n(r')} \phi_2(r') dr' \end{aligned} \quad (2.112)$$

Esta ecuación, produce dos ecuaciones integrales de frontera, una para el caso donde el límite $\mathbf{r} \rightarrow a$ y otra para $\mathbf{r} \rightarrow b$.

Los signos en los primeros dos términos es producto de la definición del vector normal al aplicar el teorema de Green.

Caso límite $\mathbf{r} \rightarrow a$

$$\begin{aligned} \phi_2(r) = & - \int_a G_2(r_a, r') \frac{\partial \phi_2(r')}{\partial n(r')} dr' + \left(\frac{1}{2}\phi_2(r_a) \int_a \frac{\partial G_2(r_a, r')}{\partial n(r')} \phi_2(r') dr'\right) \\ & + \int_b G_2(r_a, r') \frac{\partial \phi_2(r')}{\partial n(r')} dr' - \int_b \frac{\partial G_2(r_a, r')}{\partial n(r')} \phi_2(r') dr' \end{aligned} \quad (2.113)$$

Donde luego se re-ordenan los términos, quedando.

$$0 = \left(\frac{1}{2}I - K_{2,aa}\right)\phi_2(r_a) + G_{2,aa} \frac{\partial \phi_2(r_a)}{\partial n(r_a)} + K_{2,ab}\phi_2(r_b) - G_{2,ab} \frac{\partial \phi_2(r_b)}{\partial n(r_b)} \quad (2.114)$$

Caso límite $\mathbf{r} \rightarrow b$

$$\begin{aligned} \phi_2(r) = & - \int_a G_2(r_b, r') \frac{\partial \phi_2(r')}{\partial n(r')} dr' + \int_a \frac{\partial G_2(r_b, r')}{\partial n(r')} \phi_2(r') dr' \\ & + \int_b G_2(r_b, r') \frac{\partial \phi_2(r')}{\partial n(r')} dr' + \left(\frac{1}{2} \phi_2(r_b) - \int_b \frac{\partial G_2(r_b, r')}{\partial n(r')} \phi_2(r') dr' \right) \end{aligned} \quad (2.115)$$

De igual manera se re-ordenan los términos, obteniendo.

$$0 = -K_{2,ba} \phi_2(r_a) + G_{2,ba} \frac{\partial \phi_2(r_a)}{\partial n(r_a)} + \left(\frac{1}{2} I + K_{2,bb} \right) \phi_2(r_b) - G_{2,bb} \frac{\partial \phi_2(r_b)}{\partial n(r_b)} \quad (2.116)$$

Por ultimo en la región 1 la ecuación integral de frontera dominante es.

$$0 = \left(\frac{1}{2} I - K_{1,bb} \right) \phi_1(r_b) + G_{1,bb} \frac{\partial \phi_1(r_b)}{\partial n(r_b)} \quad (2.117)$$

Teniendo todas las ecuaciones integrales de frontera, se puede construir el siguiente sistema matricial.

$$\begin{bmatrix} \left(\frac{1}{2} I + K_{3,aa} \right) & -G_{3,aa} & & & \\ \left(\frac{1}{2} I - K_{2,aa} \right) & +G_{2,aa} \frac{\epsilon_1}{\epsilon_2} & +K_{2,ab} & -G_{2,ab} & \\ -K_{2,ba} & +G_{2,ba} \frac{\epsilon_2}{\epsilon_3} & \left(\frac{1}{2} I + K_{2,bb} \right) & -G_{2,bb} & \\ & & \left(\frac{1}{2} I - K_{1,bb} \right) & -G_{2,bb} & \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \phi_3(r_a) \\ \frac{\phi_3(r_a)}{\partial n(r_a)} \\ \phi_2(r_b) \\ \frac{\phi_2(r_b)}{\partial n(r_b)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Sigma q_i G_3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Este es el modelo SLIC en su primera versión, más adelante se consideran otros aspectos que se agregan a este. los cuales lo convierten en el actual SLIC que fue usado en este trabajo.

2.6.3. Aspectos considerados en SLIC

Habiéndose descrito los fenómenos del potencial estático y del componente estérico del solvente anteriormente, se sitúa un modelo que incluye ambos mecanismos. Este da una respuesta continua casi lineal, la cuál se le denomina de respuesta afín por partes.

Para los cálculos de perturbación de energía libre, habiendo respaldo de modelos de dinámica molecular con disolvente explícito de iones monoatómicos y de cargas únicas

en solutos esféricos. Apuntan a que para $-1e \leq q \leq +1e$. el modelo que encierra bien estos cálculos es el siguiente.

$$\Delta G^{Charging} = \begin{cases} \frac{1}{2}L^{(-)}q^2 + \phi_{static}q & \text{cuando } q \leq 0 \\ \frac{1}{2}L^{(+)}q^2 + \phi_{static}q + \frac{1}{2} & \text{cuando } q \geq 0 \end{cases}$$

Donde:

- $L^{(-)}$: coeficientes de proporcionalidad para la respuesta del solvente dada una carga negativa.
- $L^{(+)}$: coeficientes de proporcionalidad para la respuesta del solvente dada una carga positiva.
- q : Carga.

Respecto a la condición de interfaz de capa de solvatación (SLIC).

Se introduce en SLIC la condición de frontera no lineal en la interfaz soluto-solvente. El potencial de reacción se calcula como el potencial de Coulomb que surge de la carga superficial inducida en la interfaz dieléctrica (σ^{MDIC}).

$$\left(\frac{\hat{\epsilon}}{2}I + K'\right) \frac{\sigma^{MDIC}}{\epsilon_3} = \frac{1}{\epsilon_3} \sum_{i=1}^{N_c} \left(-\frac{\partial G}{\partial n} q_i\right) \quad (2.118)$$

Donde:

$$\hat{\epsilon} = \frac{\epsilon_2 + \epsilon_3}{\epsilon_3 - \epsilon_2} \quad (2.119)$$

Para superficies suficientemente lisas, el operador K siempre tiene un valor propio de $-1/2$ cuya función propia correspondiente es una constante.

Si se considera el caso esférico simétrico de un ion de Born, una carga puntual q ubicada en el centro de una esfera de radio R_{nom} y constante dieléctrica ϵ_3 . Entonces, se tiene una densidad de carga superficial constante σ en la superficie de la esfera, y la energía libre de solvatación electrostática puede escribirse en términos de la energía de interacción electrostática entre la carga puntual y la distribución de carga superficial:

$$\Delta G = \frac{1}{2} \frac{1}{\epsilon_3} q R_{nom} \quad (2.120)$$

En el modelo dieléctrico clásico, la condición de frontera no lineal se simplifica dado que la distribución de carga superficial es constante, por lo que $(\frac{1}{2}I + K')\sigma = 0$, entonces, se obtiene.

$$\left(1 + \frac{\epsilon_3}{\epsilon_2 - \epsilon_3}\right) \sigma^{MDIC} = \frac{\partial \phi^-}{\partial n} \quad (2.121)$$

Donde: $\frac{\partial \phi^-}{\partial n}$ es el potencial justo dentro del límite.

Se recupera la energía libre del ion Born habitual al sustituir σ^{MDIC} dictado por esta ecuación. Además, se puede ver que en el modelo Poisson-Boltzmann estándar, la relación entre el campo de Coulomb directo de la carga iónica $E = \frac{\partial \phi}{\partial n}$ y σ/E es constante (representado en la figura de más abajo).

Entonces, para poder calcular ΔG sin errores, se debe ajustar la ecuación que depende de proporcionalidades, junto con los radios normales. generando una una densidad de carga superficial efectiva σ (en el límite R_{nom}) que, por definición, resultara en un calculo correcto de la energía de solvatación.

En base a lo anterior, se encontró por medios ajenos a este trabajo que las cargas superficiales derivadas de dinámica molecular siguen una relación sorprendentemente más simple con el campo eléctrico.

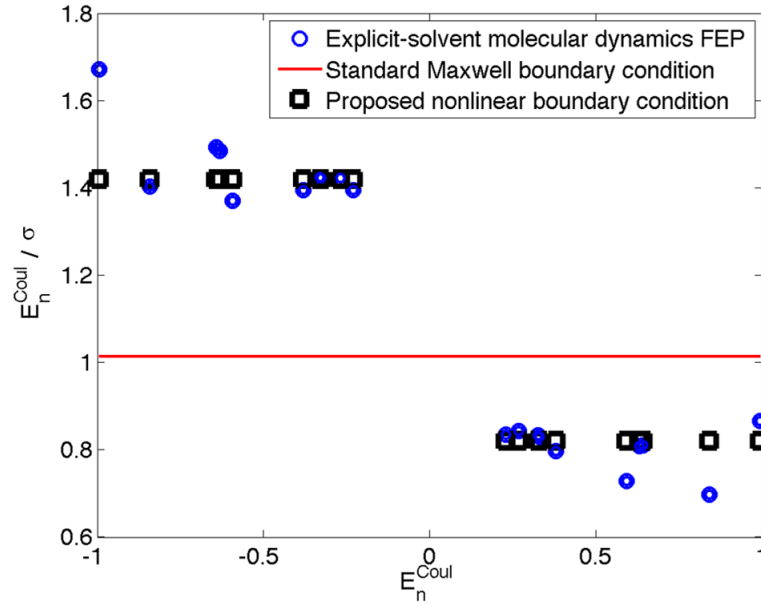


Figura 2.19: Motivación de la función salto en SLIC, en donde se uso simulación de dinámica molecular mediante solvente explícito. extraído de [3]

La cuál, se aproxima a una función escalón o por lo menos a una aproximación a una. La que se usó para este modelo fue una basada en una tangente hiperbólica. Se describe a continuación.

$$h(E_n) = \alpha \tanh(\beta E_n - \gamma) + v \quad (2.122)$$

Donde.

$$v = \alpha \tanh(-\gamma) \quad (2.123)$$

Si todos los parámetros son cero, se vuelve al caso en que se opera con simétrica en signos de carga.

- α : modela la diferencia en la respuesta entre campos dirigidos hacia adentro y hacia afuera.
- β : Captura el cambio en la intensidad del campo eléctrico requerido para transitar entre los dos regímenes de respuesta.

- γ : Centra la función de respuesta. Al relacionarse con β por medio de la razón $\frac{\gamma}{\beta}$, Se interpreta que este es el campo eléctrico en el que la respuesta está a mitad de camino entre los dos límites.
- ν : Centra la función de respuesta. Este asegura que la función de respuesta coincida con los resultados a granel en un caso límite adecuado de campos eléctricos débiles. impone que $h(0) = 0$ (se vuelve a caso en que los signos de carga no se consideran asimétricos).

La transición estrecha y el comportamiento casi escalonado incorporan términos a la ecuación que incorpora la condición no lineal.

$$\left(\frac{\hat{\epsilon}}{2}I + K' + h(E_n)\right) \frac{\sigma}{\epsilon_3} = \frac{1}{\epsilon_3} \sum_{i=1}^{N_c} \left(-\frac{\partial G}{\partial n} q_i\right) \quad (2.124)$$

Donde el operador dependiente del campo $h(E_n)$ está definido cómo.

$$h(E_n) = h(E_n(r))\sigma(r) \quad (2.125)$$

Estableciéndose:

$$E_n(r) = E_n^{Coul}(r) + E_n^{Reac}(r^-) = \sum_{i=1}^{N_c} \left(-\frac{\partial G}{\partial n} q_i\right) + (-K')\sigma \quad (2.126)$$

El operador normal del campo eléctrico es K dado que el campo eléctrico es el gradiente negativo del potencial. r^- es acercamiento del límite del campo eléctrico a la frontera dieléctrica desde el interior.

Para adaptar estos cambios del modelo SLIC a técnicas volumétricas como los son los métodos de diferencias finitas y elementos finitos. Se requiere una forma explícita para la nueva condición de contorno no lineal en términos de los campos de desplazamiento a ambos lados de la interfaz. Por tanto, se plantea un problema equivalente al problema de Poisson de dieléctrico mixto, que plantea que $\rho(r)$ y el contorno permanecen como están, pero, la constante dieléctrica es ϵ_3 en todas partes, produciendo que

el sistema sea un dieléctrico homogéneo, y se introduce una carga superficial $\sigma(r)$ en a , la cuál se especificara más adelante.

El potencial total en el medio homogéneo, que se denoto por $\phi(r)$, es la suma de los potenciales de Coulomb inducidos por la distribución de carga del soluto $\rho(r)$ y por la distribución de carga superficial $\sigma(r)$:

$$\hat{\phi} = \frac{1}{\epsilon_3} \left(\sum_{i=1}^{N_c} q_i G(r, r_i) + \int_a \sigma(r') G(r, r') dr \right) \quad (2.127)$$

Entonces, de la ecuación anterior a esta, se calcula el gradiente para el campo eléctrico y se deja que r tienda a la superficie desde la región 3. Por tanto, la componente normal del campo es.

$$\frac{\partial \hat{\phi}}{\partial n} = \frac{1}{\epsilon_3} \left[\sum_{i=1}^{N_c} q_i \frac{\partial G(r, r_i)}{\partial n(r)} + \left(\frac{1}{2} \sigma(r) + \int_a \sigma(r') \frac{\partial G(r, r')}{\partial n(r)} dr \right) \right] \quad (2.128)$$

Mientras que el operador identidad escalado surge de asumir que la frontera es suficientemente suave (posee un plano tangente definido en todas partes). En notación de operadores, se tiene.

$$\frac{\partial \hat{\phi}}{\partial n} = \frac{1}{\epsilon_3} \left(\sum_{i=1}^{N_c} q_i \frac{\partial G}{\partial n} + (I + K'_{3,aa}) \sigma \right) \quad (2.129)$$

La ley de Gauss implica que en un medio homogéneo, la componente normal del campo eléctrico es discontinua a medida que r pasa a través de la superficie.

$$\frac{\sigma(r)}{\epsilon_3} = \frac{\partial \hat{\phi}}{\partial n}(r^-) - \frac{\partial \hat{\phi}}{\partial n}(r^+) \quad (2.130)$$

la relación escalar simple entre el campo eléctrico local y el campo de desplazamiento local, para eliminar $\frac{\partial \hat{\phi}}{\partial n}(r^+)$ y simplificar la relación, con tal de que se dependa de menos variables, se hace uso de la condición planteada en SLIC tradicional (si se puede colocar mención ecuación), de está se obtiene.

$$\frac{\sigma(r)}{\epsilon_3} = \frac{\partial \hat{\phi}^-}{\partial n} - \frac{\partial \hat{\phi}^+}{\partial n} \quad (2.131)$$

$$\frac{\sigma(r)}{\varepsilon_3} = \frac{\partial \hat{\phi}^-}{\partial n} - \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_2} \frac{\partial \hat{\phi}^-}{\partial n} \quad (2.132)$$

$$\left(1 + \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_2 - \varepsilon_3}\right) \frac{\sigma}{\varepsilon_3} = \frac{\partial \hat{\phi}^-}{\partial n} \quad (2.133)$$

Existe también un análogo no lineal de esta ecuación, el cual es.

$$(1 + f(E_n)) \frac{\sigma(r)}{\varepsilon_3} = \frac{\partial \hat{\phi}^-}{\partial n}(r^-) \quad (2.134)$$

Donde:

$$f(E_n) = \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_2 - \varepsilon_3} + h(E_n) \quad (2.135)$$

La forma explícita de la condición de frontera del campo de desplazamiento no lineal:

$$\frac{\sigma_{SLIC}}{\varepsilon_3} = \frac{1}{1+f} + \frac{\partial \hat{\phi}^-}{\partial n} \quad (2.136)$$

$$\frac{\partial \hat{\phi}^-}{\partial n} - \frac{\partial \hat{\phi}^+}{\partial n} = \frac{1}{1+f} + \frac{\partial \hat{\phi}^-}{\partial n} \quad (2.137)$$

$$\frac{\partial \hat{\phi}^+}{\partial n} = \left(1 - \frac{1}{1+f}\right) \frac{\partial \hat{\phi}^-}{\partial n} \quad (2.138)$$

$$(1+f) \frac{\partial \hat{\phi}^+}{\partial n} = f \frac{\partial \hat{\phi}^-}{\partial n} \quad (2.139)$$

De tal manera que se sigue cumpliendo hasta el momento que $h(E_n) = 0$ se recupera la condición del interfaz dieléctrico macroscópico estándar. Pero, no se puede asumir que SLIC predice correctamente el potencial fuera del soluto. Esto es claro viendo que fuera de la frontera dieléctrica solutodisolvente, el campo de desplazamiento total no satisface la forma macroscópica de la ley de Gauss.

Lo que se debe cumplir exactamente es que un soluto con carga total fija $q^{Total} = \sum q_i$, si es que una superficie Γ contiene adecuadamente la región del soluto. Entonces.

$$\int_{\Gamma} \frac{\partial \phi(r^+)}{\partial n(r^+)} = -\frac{q^{Total}}{\epsilon} \quad (2.140)$$

Tomando la suposición de que la constante dieléctrica es ϵ en todas partes de Γ .

Esta integral es independiente del radio del ion y de la superficie Γ . Sin embargo, considerando también el caso de agua real, esta condición no se satisface necesariamente. En este ultimo caso, el campo en las primeras capas de solvatación exhibe oscilaciones complicadas. El modo de falla para el modelo SLIC es fácilmente aparente para el ion de Born. Entonces, para resolver este inconveniente, se tiene en consideración el modelo Poisson-Boltzmann estándar, en el, se elige el radio del ion R_{nat} de tal manera que la densidad de carga superficial σ_{nat} del modelo de Poisson reproduce la correcta energía libre de solvatación. Además, en este caso por definición el campo potencial fuera del ion satisface la integral. En base a lo descrito anteriormente, al contrario del modelo estándar, el radio SLIC es un radio nominal o efectivo (R_{eff}), que da lugar a una densidad de carga superficial efectiva SLIC σ_{eff} . Entonces, para que las densidades de carga superficial en los dos modelos generen la misma energía libre de solvatación, independientemente de si se toma de un experimento o de dinámica molecular de solvente explícito, estas cuatro cantidades consideradas deben satisfacer.

$$\sigma_{eff} = \frac{R_{nat}}{R_{eff}} \sigma_{nat} \quad (2.141)$$

Esto implica que la carga superficial total de SLIC varía en función de la relación de los radios iónicos natural y nominal. A su vez, esto significa que la integral $\int_{\Gamma} \frac{\partial \phi}{\partial n} dA$ depende de los dos radios, lo cuál, no ocurría antes. Esto se remedia con un término de corrección que asegura que el potencial exterior obedezca a la ley de Gauss fuera de la capa de solvatación. Para preservar las interacciones macromoleculares de largo alcance, se impone la corrección en la frontera de Stern, que está aproximadamente a una capa de agua de la frontera dieléctrica, se utiliza un ancho de capa de Stern de 2 [Å]. Esta corrección reemplaza la condición de campo de desplazamiento estándar en la frontera de Stern con.

$$\frac{q^{Total}}{\epsilon_+} \frac{\partial \phi_2(r_b)}{\partial n} = \int_{\Gamma} \frac{\partial \phi_2(r_b)}{\partial n} dA - \frac{\partial \phi_1(r_b)}{\partial n} \quad (2.142)$$

La constante dieléctrica es la misma a ambos lados de la frontera de Stern. Ahora la solución satisface la ley de Gauss justo fuera de la superficie. La elección de una superficie apropiada es empírica.

Las capas de Stern se utilizan a menudo en cálculos de la ecuación de Poisson-Boltzmann linealizada para evitar concentraciones de iones físicamente grandes, y por ende, representan una superficie bien entendida donde se puede colocar esta corrección de la ley de Gauss.

Modelo SLIC con apantallamiento iónico

Se presenta un enfoque de integral de contorno para el modelo SLIC mejorado, el cual es adecuado tanto para el problema de Poisson de dieléctrico mixto, como para un problema con la ecuación de Poisson-Boltzmann linealizada con una capa de Stern.

Las ecuaciones de formulación integral que se rigen en cada región son las mismas que antes en el modelo simétrico, sin embargo, las condiciones de contorno para el nuevo modelo SLIC son.

$$\phi_3(r_a) = \phi_2(r_a) \quad (2.143)$$

$$f(E_n(r_a)) \frac{\partial \phi_3}{\partial n}(r_a) = (1 + f(E(r_a^-))) \frac{\partial \phi_2}{\partial n}(r_a) \quad (2.144)$$

$$\phi_2(r_b) = \phi_1(r_b) \quad (2.145)$$

$$\left(-\frac{q^{Total}}{\epsilon_1}\right) \frac{\partial \phi_2(r_b)}{\partial n} = \left(\int_b \frac{\partial \phi_2(r_b)}{\partial n} dA\right) \frac{\partial \phi_1(r_b)}{\partial n} \quad (2.146)$$

Al aplicar el teorema de Green y las condiciones de contorno mencionadas y definir.

$$d_1 = \left(-\frac{q^{Total}}{\epsilon_1}\right) \quad (2.147)$$

$$d_2 = \int_b \frac{\partial \phi_2(r_b)}{\partial n} dA \quad (2.148)$$

Se obtiene el siguiente sistema matricial.

$$\begin{bmatrix} (\frac{1}{2}I + K_{3,aa}) & -G_{3,aa} & & & \\ (\frac{1}{2}I - K_{2,aa}) & +G_{3,aa} \frac{f}{1+f} & +K_{2,ab} & -G_{2,ab} & \\ -K_{2,ba} & +G_{2,ba} \frac{f}{1+f} & (\frac{1}{2}I + K_{2,bb}) & -G_{2,bb} & \\ & & (\frac{1}{2}I - K_{I,bb}) & -G_{2,bb} \frac{d_1}{d_2} & \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \phi_3(r_a) \\ \frac{\phi_3(r_a)}{\partial n(r_a)} \\ \phi_2(r_b) \\ \frac{\phi_2(r_b)}{\partial n(r_b)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum q_i G_3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

En el modelo dieléctrico estándar, $f/(1+f)$ no depende de r ni del campo eléctrico en r , sino que es simplemente una relación constante de permisividades, es decir, una constante por la identidad. Sin embargo, para SLIC, $f/(1+f)$ puede variar a lo largo del límite, y por lo tanto el escalado ya no conmuta con el operador integral. En su lugar, debe aplicarse al campo normal antes de los operadores de potencial de capa única $G_{2,aa}$ y $G_{2,ba}$.

Se modela el potencial estático de la manera más simple posible, donde se asume que toma un valor constante a lo largo del soluto.

Desde la definición de la contribución neta a la energía de solvatación, la cuál es igual a la carga neta del soluto multiplicada por el potencial estático. El valor de la constante depende del modelo de agua específico al que se ajustan los parámetros SLIC. En este trabajo, se uso $\phi_{static} = 10[kcal/mol]$ para todos los cálculos parametrizados. Entonces, luego de resolver el sistema de ecuaciones de manera autoconsistente mediante iteración de Picard, se puede obtener el campo de reacción inducido en el soluto a través del teorema de Green. Incluyendo también la contribución del potencial estático, por lo que la energía libre de carga electrostática se calcula mediante.

$$\Delta G^{Charging} = \frac{1}{2} q^T \phi^{induced} + q^T \phi_{static} \quad (2.149)$$

$$\Delta G^{Charging} = \frac{1}{2} \sum q_i(r_i) \phi^{induced} + \phi_{static} \sum q_i \quad (2.150)$$

Las notaciones usadas en esta sección son con el propósito de hacer distinciones formales de la naturaleza de su origen, para los cálculos realizados más adelante, como los resultados vistos, se utilizara la notación general.

Capítulo 3

Resultados y análisis

3.1. Herramientas computacionales y software

3.1.1. Herramientas computaciones

Características del computador utilizado

- Modelo del procesador: Intel Core i5-10400
- Tarjeta gráfica: NVIDIA GeForce GTX 1650, 4 GB VRAM
- Cantidad de RAM: 12 GB
- Capacidad de almacenamiento: 500 GB
- Sistema operativo: Windows 10 Home 64 bits

3.1.2. PBJ

PBJ es un conjunto de paquetes de python basado en la resolución de cálculos electrostáticos de bio-moléculas desde jupyter notebooks [20]. Más información acerca de su instalación y uso, se encuentra disponible en la página

<https://github.com/bem4solvation/pbj>

El método para evaluar lo que se ha exigido en la anterior sección, consiste básicamente en variar los parámetros α , β y γ , de manera de poder encontrar la combinación más idónea para aproximar en cada caso, superando el modelo estándar. Además, con el fin de poder garantizar que es la solución más fidedigna con el uso del modelo SLIC, se ha de ensayar lo suficiente, con el fin de poder encontrar un posible patrón que contraste está verdad.

3.2. Contexto de las biomoléculas estudiadas

Con el propósito de obtener una referencia con respecto a los resultados que se van a obtener en este trabajo, se realizó una investigación, en donde se denotan resultados de potenciales electrostáticos de la Ubiquitina, y de las energía de solvatación de la 1AJF. Los resultados para la Ubiquitina, se extrajeron de dos gráficas del paper Chen et al. [4].

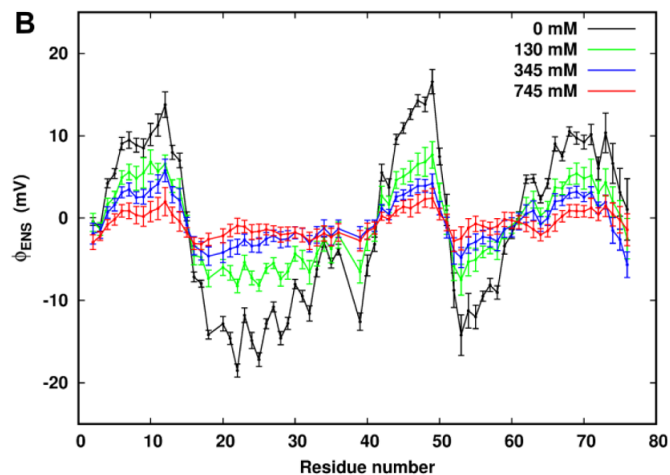


Figura 3.1: Gráfico de todas las concentraciones simuladas por dinámica molecular utilizando una sonda esférica con un radio de 3.5 [Å], a diferentes fuerzas iónicas, extraído de [4]

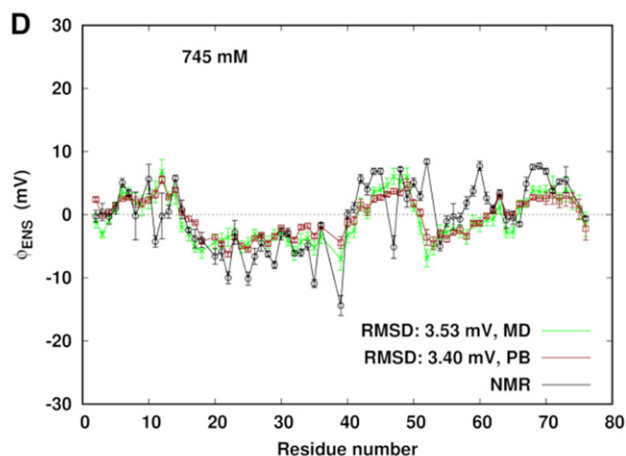


Figura 3.2: Caso de 745 [mM], donde la curva relevante es la roja, dado que fue hecha por la ecuación de Poisson-Boltzmann mediante diferencias finitas, extraído de [4]

Como se puede observar, el estudio se centra en los potenciales electrostáticos, en base a las iones positivos de hidrógeno en la solución, por ende se estudiara en profundidad este aspecto, por medio de ensayos en SLIC. Además, fuera de estos resultados actuales, con el modelo estándar, se compararan energías de solvatación para ver la concordancia en la mejora con los potenciales electrostáticos en el modelo SLIC (se prueba si son afines las mejoras del potencial, sin entorpecer los resultados de la energía de solvatación).

Por otra parte, se consiguieron resultados de parte de un investigador interno de la universidad, Mauricio guerrero [21], que ensayo con su programa en base FEM-BEM (método de elementos finitos en conjunto con método de elementos de frontera, en la resolución numérica de la ecuación de Poisson-Boltzmann) con la biomolécula 1AJF, los cuales se muestran a continuación. Como la naturaleza de la solución no arroja potenciales en base a hidrógenos, se estudiara solo la energía de solvatación.

FEM-BEM	ΔG [kcal/mol]	ΔG aproximado [kcal/mol]
Densidad de malla 1	-1154,97	-1155
Densidad de malla 2	-1229,17	-1229
Densidad de malla 3	-1116,53	-1117

Cuadro 3.1: Tabla valores de ΔG para cada densidad de malla, usando método FEM-BEM

3.3. Análisis Ubiquitina

Considerando todos los datos obtenidos de las biomoléculas desde el simulado que considero la variación de los parámetros relevantes del modelo SLIC, comparándolo a lo que se llama internamente en este trabajo, el modelo tradicional, el cuál es simplemente el código de la resolución de la ecuación de Poisson-Boltzmann de pbj, sin ocupar la extensión SLIC.

Los primeros resultados a evaluar son los que están ligados a la biomolécula de la Ubiquitina (UBQ). En aquellos se evaluó esta biomolécula por medio de la variación del parámetro $\hat{\kappa}$, donde secuencialmente se introdujeron valores cada vez más grandes, hasta el punto donde se registro que con el modelo tradicional existe radicalmente un descenso en la precisión respecto a los valores experimentales registrados del potencial electrostático (la obtención de estos es explicada más adelante). Producto de que el modelo tradicional sin la extensión SLIC no puede atrapar los efectos no lineales, ya que la concentración no es lo suficientemente baja para que el supuesto de aproximación no falle.

Entonces, se presentarán a continuación las simulaciones hechas en el modelo tradicional de SLIC, para luego contrastar con los resultados obtenidos.

Todos los gráficos involucrados en la simulación directa de los potenciales electrostáticos en este informe, poseen en el eje vertical los valores del potencial, mientras que en el eje horizontal, se tienen los iones evaluados. Para mejor visualización y me-

nos ruido visual, se colocaron directamente sin ejes nombrados (esto se ilustra en la figura 3.3).

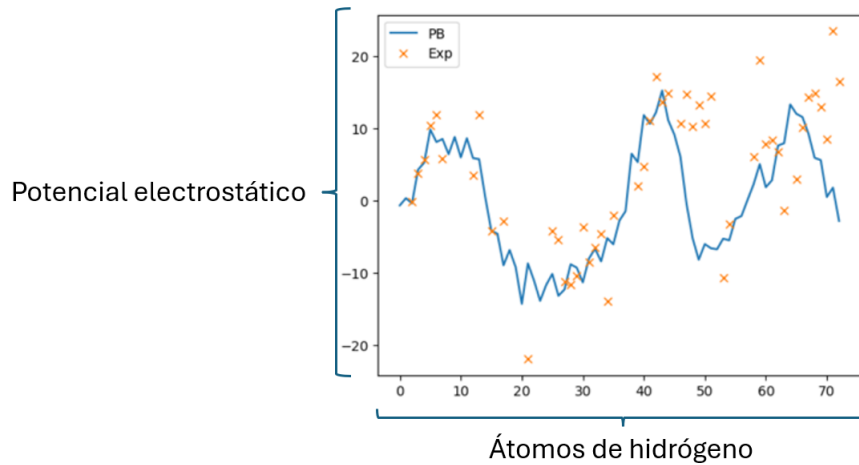


Figura 3.3: Gráfica de simulación que ilustra los ejes coordenados pertenecientes a cada simulación de potencial electrostático hecha en este trabajo.

La determinación experimental del potencial eléctrico se realizó por resonancia magnética nuclear, en este método [4], se determinan los aumentos de relajación paramagnética que surgen de sondas paramagnéticas análogas con cargas opuestas, sobre los núcleos de hidrógeno de una proteína. Los potenciales electrostáticos cerca de la superficie molecular, en la proximidad de los núcleos de hidrógeno observados, se determinan a partir de la razón de las tasas de relajación paramagnética, las cuales reflejan diferentes distribuciones espaciales de sondas catiónicas y aniónicas alrededor de las biomoléculas.

SLIC	Magnitud	Unidad
ε exterior	78	[-]
ε interior	2	[-]
Densidad de malla	1	[vértice/área ²]
Radio Densidad de malla	0,8	[-]
Tolerancia GMRES	0,00001	[-]
ΔG	[-]	[kcal/mol]

Cuadro 3.2: parámetros asociados a los ensayos del modelo Tradicional usados mientras se cambiaba el parámetro $\hat{\kappa}$ (concentración) en UBQ.

Los errores absoluto y relativos [22], fueron calculados en base a la diferencia existente entre el potencial reflejado por la ecuación de Poisson-Boltzmann (PB) junto con el resultado experimental (exp) en cada uno de los átomos de hidrógeno respectivos. El error absoluto simplemente es la diferencia de valores, mientras que el error relativo es fraccionado, el valor ideal que se tomo en el denominador de la fracción fue el resultado experimental.

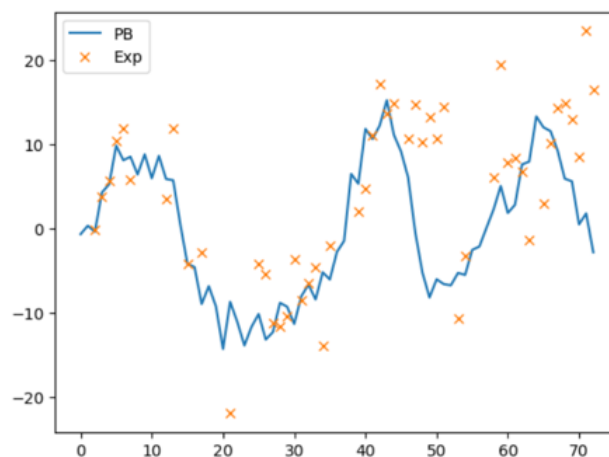


Figura 3.4: Modelo tradicional caso 100[mM].

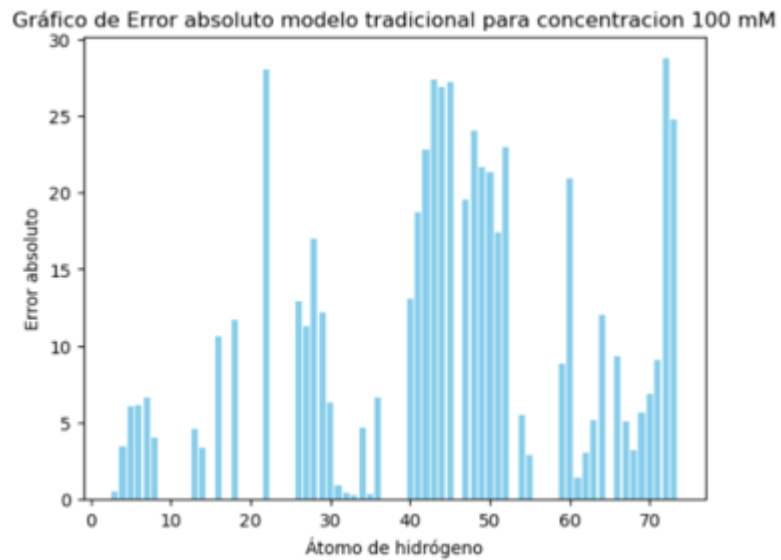


Figura 3.5: Modelo tradicional Errores absolutos en caso 100[mM], eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores absolutos.

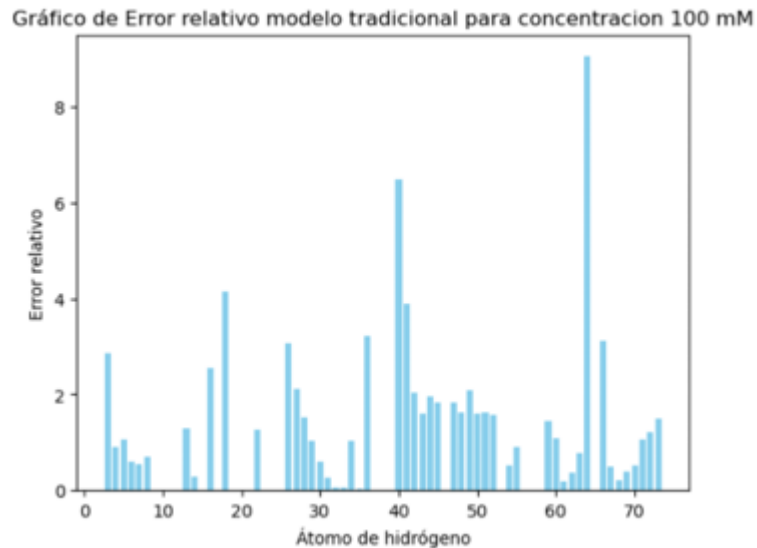


Figura 3.6: Modelo tradicional Errores relativos en caso 100[mM], eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores relativos.

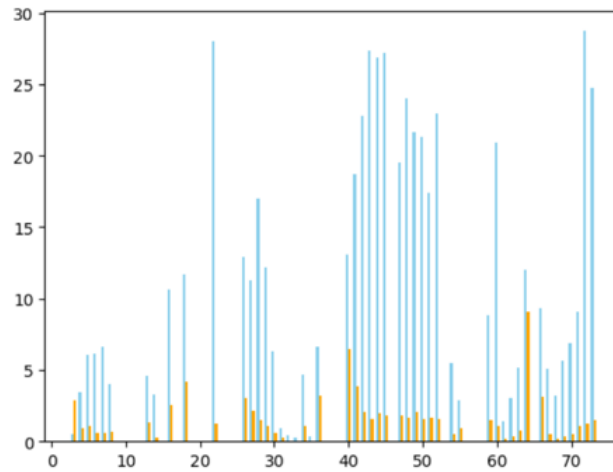


Figura 3.7: Comparación errores absoluto y relativo Modelo tradicional caso 100[mM]. Azul = Error absoluto ; Anaranjado = Error relativo, eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Valor bruto de Errores.

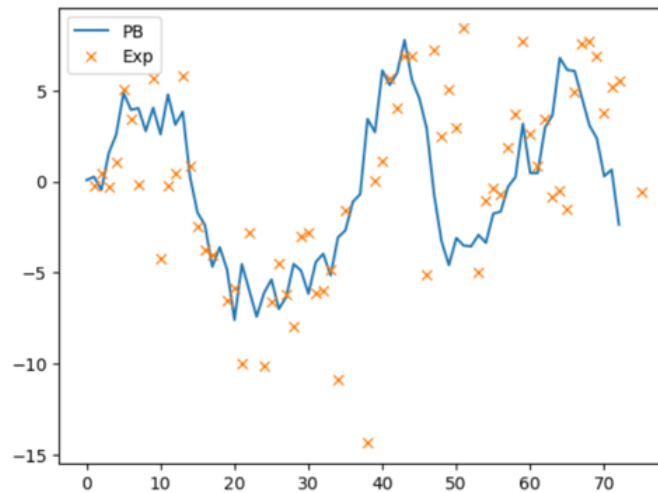


Figura 3.8: Modelo tradicional caso 300[mM].

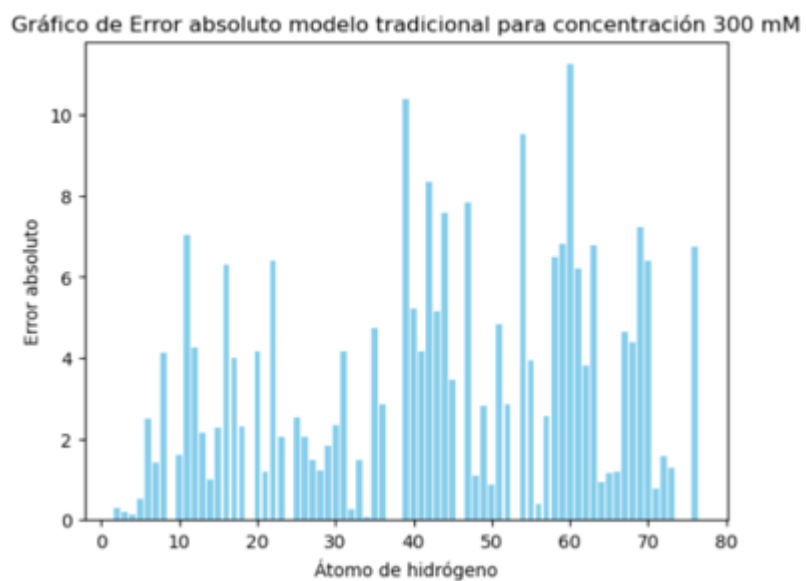


Figura 3.9: Modelo tradicional Errores absolutos en caso 300[mM], eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores absolutos.

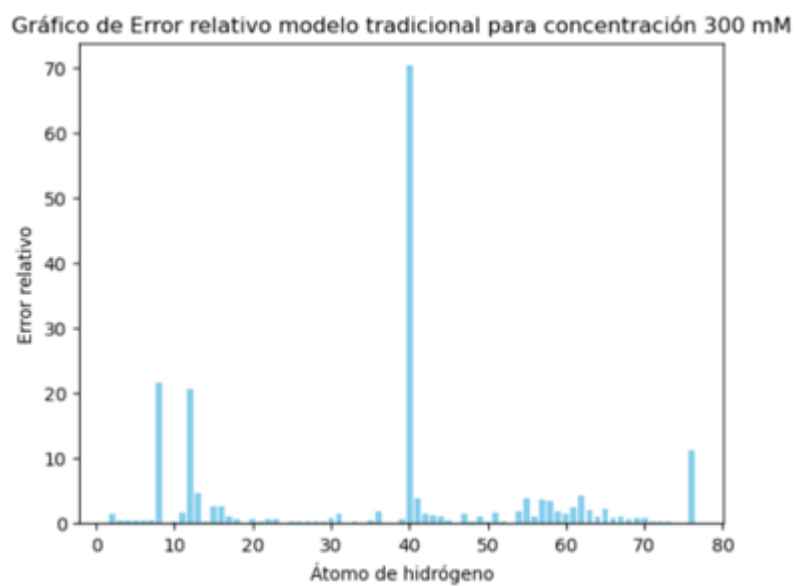


Figura 3.10: Modelo tradicional Errores relativos en caso 300[mM], eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores relativos.

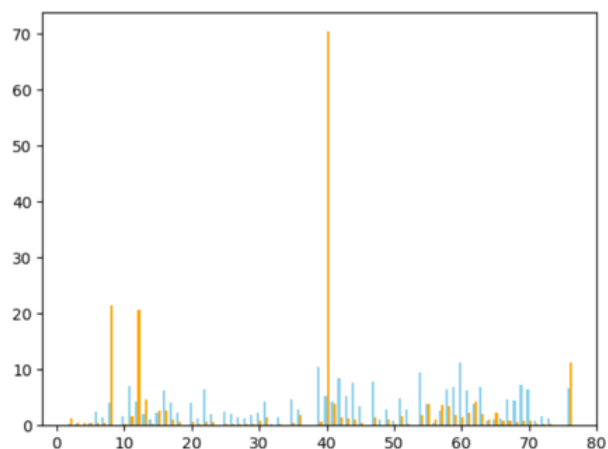


Figura 3.11: Comparación errores absoluto y relativo Modelo tradicional caso 300[mM]. Azul = Error absoluto ; Anaranjado = Error relativo, eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Valor bruto de Errores.

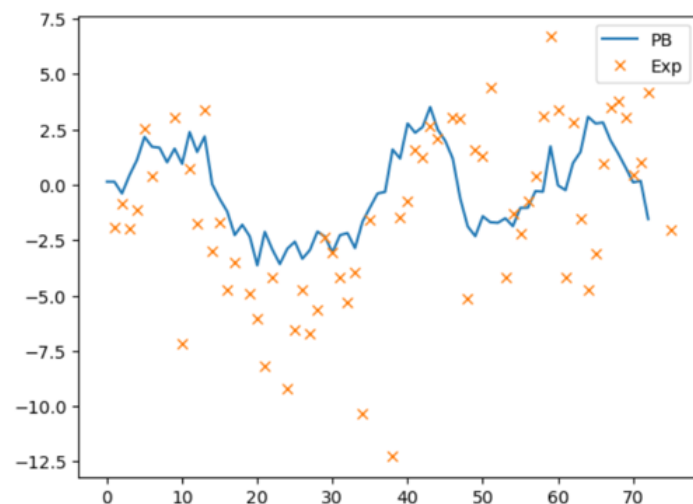


Figura 3.12: Modelo tradicional caso 700[mM].

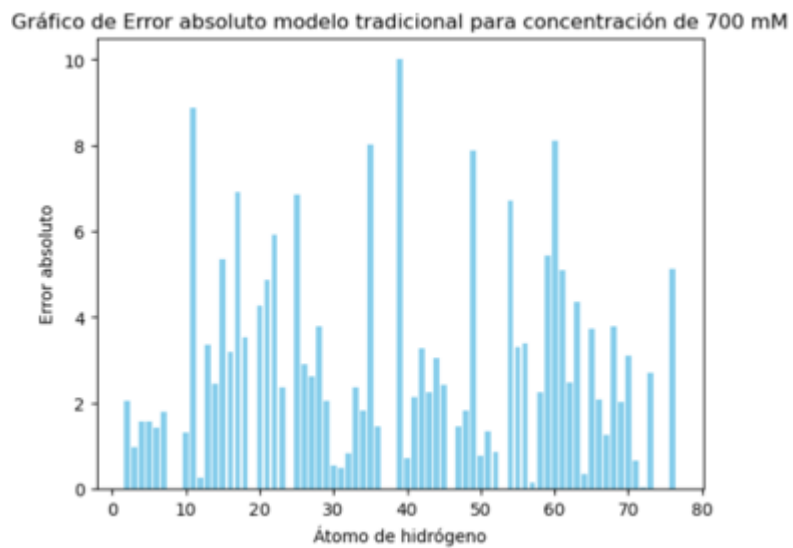


Figura 3.13: Modelo tradicional Errores absolutos en caso 700[mM], eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores absolutos.

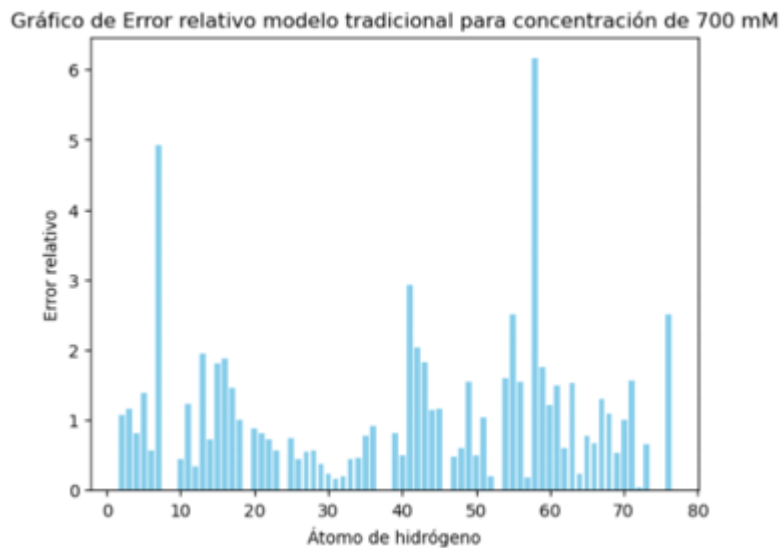


Figura 3.14: Modelo tradicional Errores relativos en caso 700[mM], eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Errores relativos.

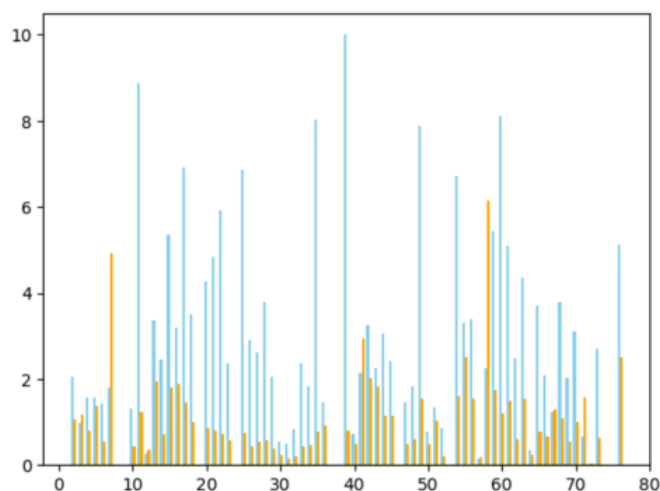


Figura 3.15: Comparación errores absoluto y relativo Modelo tradicional caso 700[mM]. Azul = Error absoluto ; Anaranjado = Error relativo, eje horizontal: Átomos de hidrógeno; eje vertical: Valor bruto de Errores.

Resultados unitarios	100 [mM]	300 [mM]	700 [mM]
Promedio de Error Absoluto	11,46	3,60	3,07
ΔG	-673,96	-675,35	-677,02

Cuadro 3.3: Tabla comparativa de valores unitarios entre ensayos de modelo tradicional con distintas concentraciones.

De los gráficos (para concentración de 100 [mM], figuras 3.2, 3.3, 3.4 y 3.5; para concentración de 300 [mM], figuras 3.6, 3.7, 3.8 y 3.9; y para concentración de 300 [mM], figuras 3.10, 3.11, 3.12 y 3.13) y la tabla comparativa (cuadro 3.3), considerando el total de los átomos de hidrógeno en cada gráfico), se puede deducir por observación y por análisis en los errores relativos y absolutos, que el caso crítico a evaluar es el del ajuste de datos experimentales en la concentración de 700 [mM], porque el promedio de errores de valor absoluto no cambia entre el caso 300 [mM] y 700 [mM], lo que refleja que las escalas entre los distintos casos son diferentes (viendo los gráficos). Por tanto, la dispersión gráfica de los resultados empíricos es la guía esencial.

Procediendo a encontrar parámetros α , β y γ que manejen el ajuste de la curva de los potenciales interpolados por Poisson-Boltzmann, se encontraron relaciones clave que reflejan un comportamiento en la curva, este se asocia a la construcción de SLIC, en particular a la función base del campo eléctrico en función de la tangente hiperbólica.

$$h(E_n) = \alpha \tanh \beta E_n - \gamma + v \quad (3.1)$$

Donde:

$$v = \alpha \tanh - \gamma \quad (3.2)$$

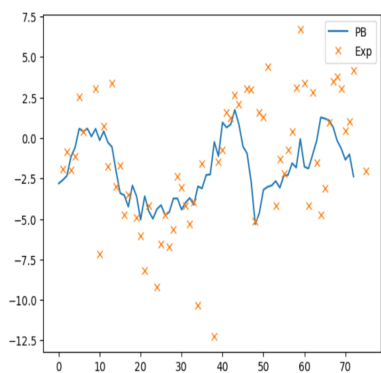
Definición de comportamientos:

- α y β están estrechamente relacionados en el valor de sus signos, por ejemplo, si ambos son positivos y γ posee un valor numérico idéntico en dos simulaciones, la forma de la curva depende entonces de que γ posea signos opuestos en los casos entre sí. Por otra parte, si existen idénticos γ , y signos contrarios en α y β , entonces en las dos simulaciones que encierren esas dos posibilidades, se encontrarán los mismos resultados.
- El Aumento de β incrementa la escala de la curva, mucho más que α , debido a la naturaleza en la construcción de la tangente hiperbólica y del código en sí (α y γ no pueden optar a magnitudes numéricas mayores a la unidad sin que la simulación diverja o colapse al caso tradicional (SLIC no se refleja en los resultados, solo aparecen los del caso tradicional).
- α domina principalmente los efectos de alcance en valor numérico en los valores dentro de la curva, siempre respetando la escala que β presenta numéricamente en su valor, sea grande o pequeño. Este también participa en elevar la curva hacia arriba o hacia abajo al igual que β (dependencia de signos entre ellos).
- γ principalmente hace que la curva se calibre hacia un modelo parecido al diente de sierra. Este no parece depender del signo de γ .

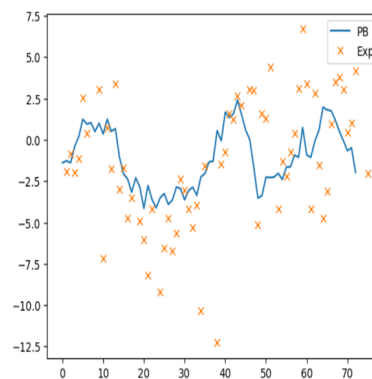
De estos 4 principios que sugieren los comportamientos de la curva en la muestra de simulaciones realizada. Se puede concluir que los parámetros que mejor aproximen los valores empíricos, son aquellos que flexibilicen lo suficientemente la curva para que exista el menor Error absoluto posible.

Ciertamente los principios son bastante limitados, dado que la curva es dependiente de además otros factores, que hacen imposible que variando α , β y γ , se puede hacer la curva lo suficientemente flexible para llegar a aproximar los valores empíricos para llegar a una mejora notable respecto del modelo tradicional. Además, al utilizar otra densidad de malla más elevada, por ejemplo 2, los valores respecto al potencial no cambian prácticamente en nada existen bastantes casos dentro de la muestra que apuntan a esta idea. Para mayor estudio, favor de dirigirse a la sección de anexos.

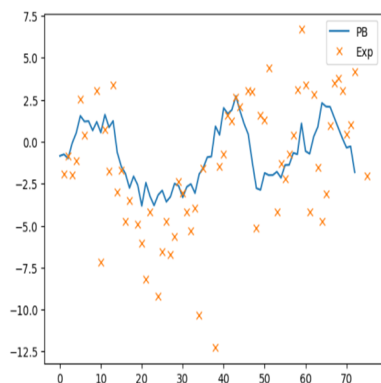
A continuación, se presentarán los mejores casos en la figura 3.14 (variando beta en contraste con los demás parámetros) de las simulaciones realizadas y que superan al modelo tradicional en términos de la reducción del Error absoluto promedio.



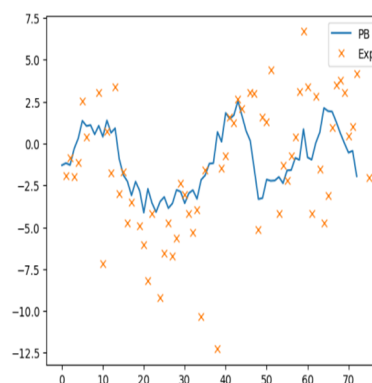
(a) $\alpha:0.2 ;\beta:10 ;\gamma:-0.5$



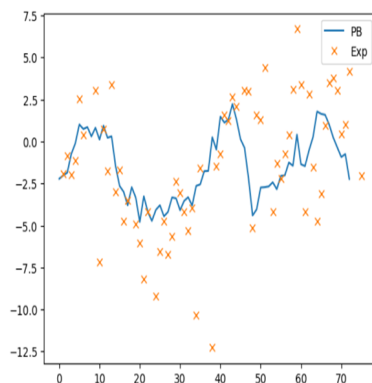
(b) $\alpha:0.2 ;\beta:5 ;\gamma:-0.5$



(c) $\alpha:0.1 ;\beta:10 ;\gamma:-0.9$



(d) $\alpha:0.1 ;\beta:15 ;\gamma:-0.9$



(e) $\alpha:0.1 ;\beta:25 ;\gamma:-0.9$

Figura 3.16: Promedio Errores absolutos: (a)=3,027 ;(b)=2,97 ;(c)=2,98 (d)=2,97 ;(e)=2,98

Cómo se puede llegar a vislumbrar los errores no son aleatorios, dependen del grado de flexibilidad de la curva, en los casos superiores, depende de que tan pequeño sea el parámetro β , mientras que en el segundo caso, se cumplió una combinación en donde mientras β sea mayor ($\beta=10$), en comparación con ($\beta=15$), se ajusta mejor la curva, luego se ve que esto es una característica local, dado que al seguir agrandando β ($\beta=25$) comienza de nuevo a desaparecer la flexibilidad. Por ende se puede concluir que además de estos casos, pudiesen existir otros no registrados, pero nunca superaran o por lo menos no ampliamente, a los ya registrados.

Respecto a las energía de solvatación y densidades de malla mayor en la Ubiquitina, al refinar la malla con los respectivos valores en cada parámetro, idénticos en cada simulación, se puede observar un cambio menor en términos de potencial, pero si se habla de energías de solvatación presentes, el paradigma cambia. Se sostiene que hay un cambio promedio de 50 [kcal/mol] al refinar el mallado de densidad de malla 1 a 2, Mientras que como ya se ha podido observar, obtener un resultado a densidad de malla 4 resulta exclusivamente difícil en SLIC. Entonces, se presentarán a continuación algunos ejemplos de errores relativos, tanto de la energía de solvatación de SLIC con la encontrada en malla tradicional, como con respecto a la energía de solvatación provista (cuadro 3.5) de otro investigador, Mauricio Guerrero, que trabaja en modelado FEM-BEM (método de elementos finitos en conjunto con métodos de elemento de frontera).

Resultados 700 mM SLIC-tradicional	Error Relativo [%]
$\alpha = 0,2; \beta = 10; \gamma = -0,5$	0,72
$\alpha = 0,2\beta = 5; \gamma = -0,5$	0,60
$\alpha = 0,1\beta = 15; \gamma = -0,9$	0,17
$\alpha = 0,1\beta = 25; \gamma = -0,9$	0,25

Cuadro 3.4: Error relativo en Ubiquitina ΔG densidad malla 1, en concentración de 700 [mM] usando el método SLIC en contraste con los valores encontrados en el método tradicional.

Resultados 700 mM SLIC-tradicional	Error Relativo [%]
$\alpha = 0,2; \beta = 10; \gamma = -0,5$	0,90

Cuadro 3.5: Error relativo en Ubiquitina ΔG densidad malla 2, en concentración de 700 [mM] usando el método SLIC en contraste con los valores encontrados en el método tradicional.

κ	ΔG
1/9,6	-605,36
1/5,55	-606,68
1/3,64	-608,23

Cuadro 3.6: Resultados ΔG FEM-BEM en Ubiquitina densidad malla 2.

Resultados 700 mM SLIC-FEM-BEM	Error Relativo [%]
$\alpha = 0,2; \beta = 10; \gamma = -0,5$	2

Cuadro 3.7: Error relativo en Ubiquitina ΔG densidad malla 2, en concentración de 700 [mM] usando el método SLIC en contraste con los valores encontrados usando el método FEM-BEM.

Como ya se puede vislumbrar en los cuadros 3.3, 3.4, y considerando el cuadro 3.5 en el cuadro 3.6, las energías de solvatación en función de los parámetros realmente útiles, distan mucho del ideal al cuál se quiere aspirar para lograr una mejoría útil en el uso en la predicción de datos acertados en potenciales electrostáticos, incluyendo las energías de solvatación. Por supuesto, pudiera encontrarse casos donde los parámetros SLIC si cumplan con las energías propuestas en FEM-BEM, pero, esto sería meramente ilusorio, dado que no se respetarían el tipo de malla utilizado (comparación real entre

mallas idénticas) y muy probablemente (en base al muestreo realizado), se fallaría en la predicción de energías potenciales. Se coloca un caso ejemplo (figura 3.15) de esto:

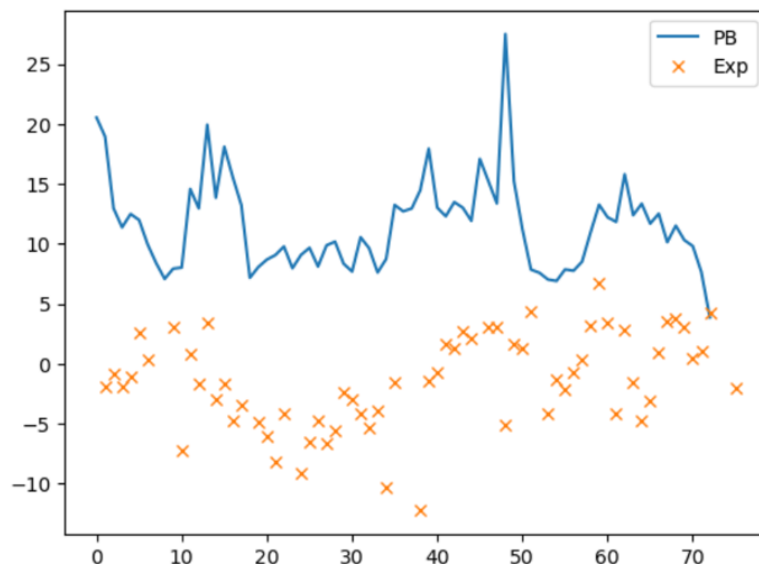


Figura 3.17: Caso $\alpha=-0,9$; $\beta=30$; $\gamma=0,9$; con $\Delta G = -583,47$ en densidad malla 2

3.4. Análisis 1AJF

Para poder evaluar en todos los aspectos generales en la no linealidad, se ha involucrado otra biomolécula, que cumple con las características de está. Pero con otro tipo de enfoque, el cuál es que en naturaleza está es de alta carga por naturaleza, no es que se genere un entorno de alta concentración como en el caso anterior. La biomolécula que se trajo al análisis fue la 1AJF.

Para evaluar la 1AJF, se dispuso a estudiar la energía de solvatación. Con el fin de poder contrastar estos resultados, esta vez se tomo directamente los resultados encontrados por el investigador Mauricio Guerrero en su modelo FEM-BEM, como principal referencia para evaluar la capacidad de SLIC de emular el caso no lineal por vía de inspección en la energía de solvatación (Anexo D).

Entonces, se dispuso a realizar bastantes simulaciones, hasta encontrarse un patrón en todo esto, como en el caso anterior. Este patrón coincide nuevamente con la cons-

trucción de la ecuación que modela principalmente SLIC en las condiciones de frontera, entonces a continuación, se formula nuevamente con el objeto de proseguir enseguida con los comportamientos asociados, respectivamente.

$$h(E_n) = \alpha \tanh \beta E_n - \gamma + v \quad (3.3)$$

Donde:

$$v = \alpha \tanh -\gamma \quad (3.4)$$

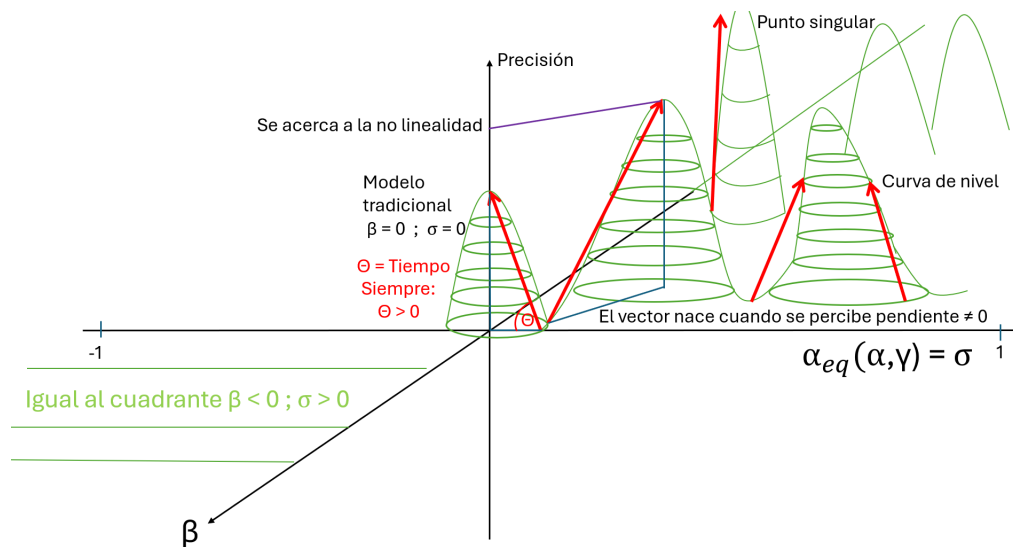


Figura 3.18: Diagrama SLIC 1AFJ.

Construcción del diagrama SLIC para 1AJF.

El diagrama (figura 3.18) se sitúa entre 5 ejes fundamentales, estos se reparten en 3 ejes fundamentales, y vectores que nacen producto de la distancia mínima que hay desde la superficie con valor cero para el parámetro de precisión (perpendicular a la superficie), siempre y cuando se perciba un cambio de pendiente respecto a esta superficie (comienza una curva, el vector nace y apunta al valor de la simulación estimada), el ángulo existente entre la horizontal y la pendiente del vector θ representa el tiempo que requiere cada simulación (en la punta del vector se encuentran los parámetros de

esta). el eje β representa los mismos valores, mientras que α encierra una ponderación entre los valores de α y γ .

Explicación del diagrama

Básicamente la superficie representa cada valor simulado por SLIC en 1AJF, los valores que poseen más precisión, se tardan más en general. Aun así, pueden existir casos en donde cierta simulación presente mucho tiempo en terminarse y arroje valores imprecisos, en ese caso, se juzga el ángulo generado por la pendiente que hace el vector (esto se traduce en un cerro pequeño, pero puntiagudo, que genera un gran ángulo si se mide desde el suelo hasta el valor peak). Se teoriza en base a las simulaciones hechas, que mientras más se refine la malla, más puntiagudas serán las curvas. Por supuesto, existen determinados rangos numéricos de valores en los parámetros, que hacen imposible que arroje un resultado la simulación. Esto se puede ver en unos gráficos que reúnen las simulaciones hechas (conjunto de puntos que interpolándose representan a la superficie), esto se verá más adelante con su respectiva explicación.

Los casos extremos de cada simulación del diagrama SLIC aplicado a 1AJF se presentan a continuación:

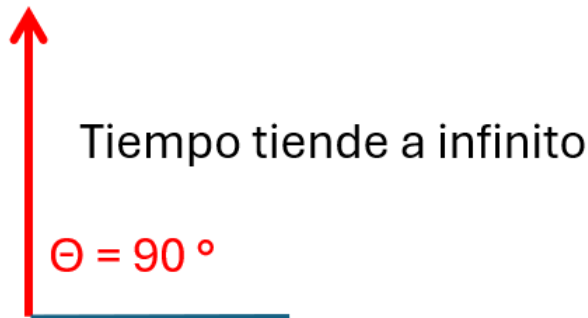


Figura 3.19: Caso extremo 90 grados, representa una simulación que diverge, dado que el ángulo θ (que representa el tiempo que demora una simulación en dar resultado) generado por el vector que conecta la superficie (plano donde la precisión es cero, el nacimiento del vector se encuentra explicado en construcción de diagrama SLIC para 1AJF) con la simulación, se encuentra en su valor máximo respecto a la superficie, por construcción del modelo, este ángulo no puede ser mayor

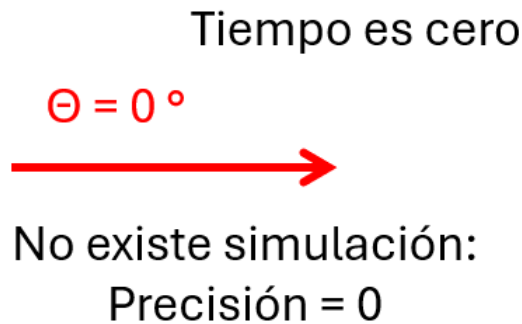


Figura 3.20: Caso extremo 0 grados, representa una simulación nula, dado que el ángulo θ (que representa el tiempo que demora una simulación en dar resultado) generado por el vector que conecta la superficie (plano donde la precisión es cero, el nacimiento del vector se encuentra explicado en construcción de diagrama SLIC para 1AJF) con la simulación, se encuentra en su valor mínimo respecto a la horizontal (el vector es paralelo), por construcción del modelo, este ángulo no puede ser menor

Estos casos (figuras 3.17 y 3.18) son presentados de manera conceptual con el fin

de que se pueda ilustrar la idea de la escala del tiempo que demora una simulación, por medio del valor del ángulo en grados (de manera cualitativa). Tener presente que dependen de la pendiente del vector, entonces no necesariamente una simulación que demora demasiado posee alta precisión. Sin embargo, todos los casos de alta precisión registrados si poseen un tiempo alto en su simulación, o directamente divergen. Este hecho indica que si se procede a simular un caso de alta precisión en un refinado mayor de malla (se aumenta la densidad de malla), queda garantizado que el tiempo de simulación será mucho mayor, incluso llegando a diverger (cuando en su densidad de malla anterior esto no pasa), esto se puede vislumbrar en las tablas 3.10, 3.13 y en todo el registro en anexo D.

Cómo se dijo anteriormente, se presentarán los gráficos que defienden como base al propuesto diagrama SLIC aplicado a 1AJF. Estos lo hacen de una manera directa, pero por un camino desviado, en específico, uno presenta una función inversa respecto al eje de precisión del anterior gráfico (se llamaría eje de error absoluto), mientras que el otro maneja el tiempo en un eje directo, no como vector. Sin más, se presentarán a continuación para su análisis.

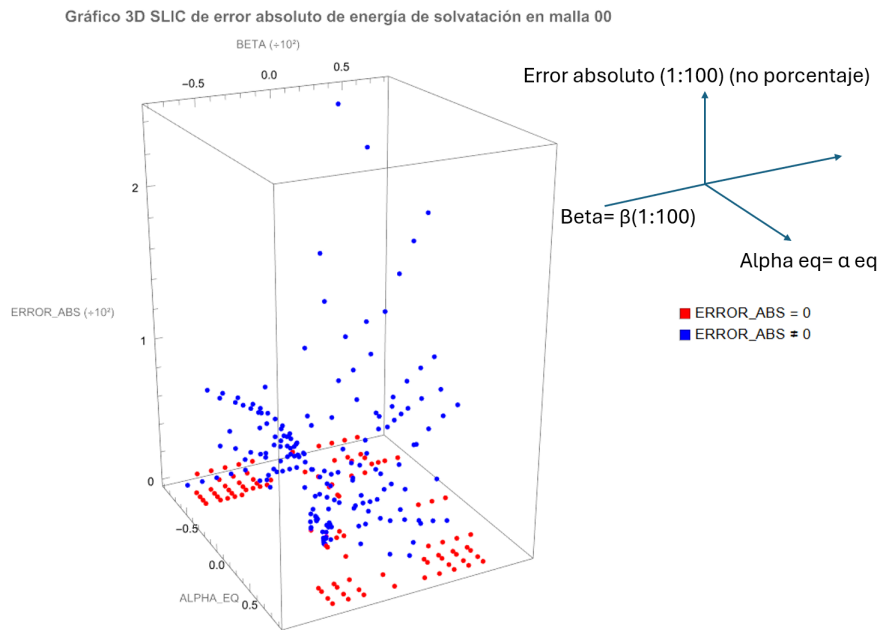


Figura 3.21: Perspectiva 1 gráfico de la precisión en todas las simulaciones de densidad malla 1 (está se midió con respecto al valor -1155 [kcal/mol] presentado en el cuadro 3.1 (valor FEM-BEM)). Los valores en rojo indican simulaciones que divergen, mientras que los valores en azul indican las que dieron resultado, 1:100 representa el escalado en los valores. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3

Gráfico 3D SLIC tiempo en segundos, escala idéntica a gráfico de precisión, malla 00

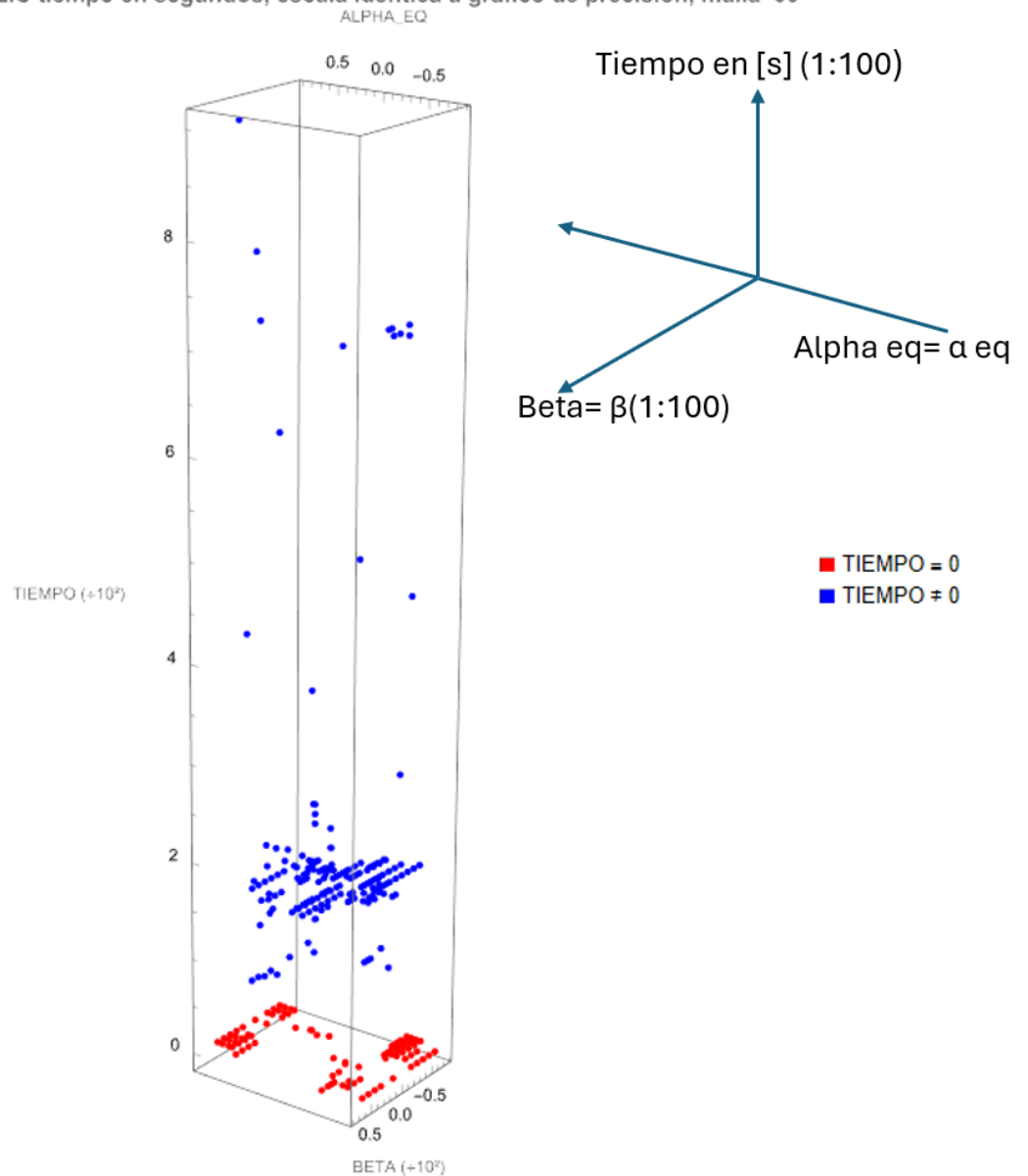


Figura 3.22: Perspectiva 1 gráfico de la tiempo en todas las simulaciones de densidad malla 1. Los valores en rojo indican simulaciones que divergen (se llevan a tiempo cero solo para conservar el orden en el gráfico, no es que sean simulaciones con valor cero de tiempo como se mostro en a figura 3.20), mientras que los valores en azul indican las que dieron resultado, 1:100 representa el escalado en los valores. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3

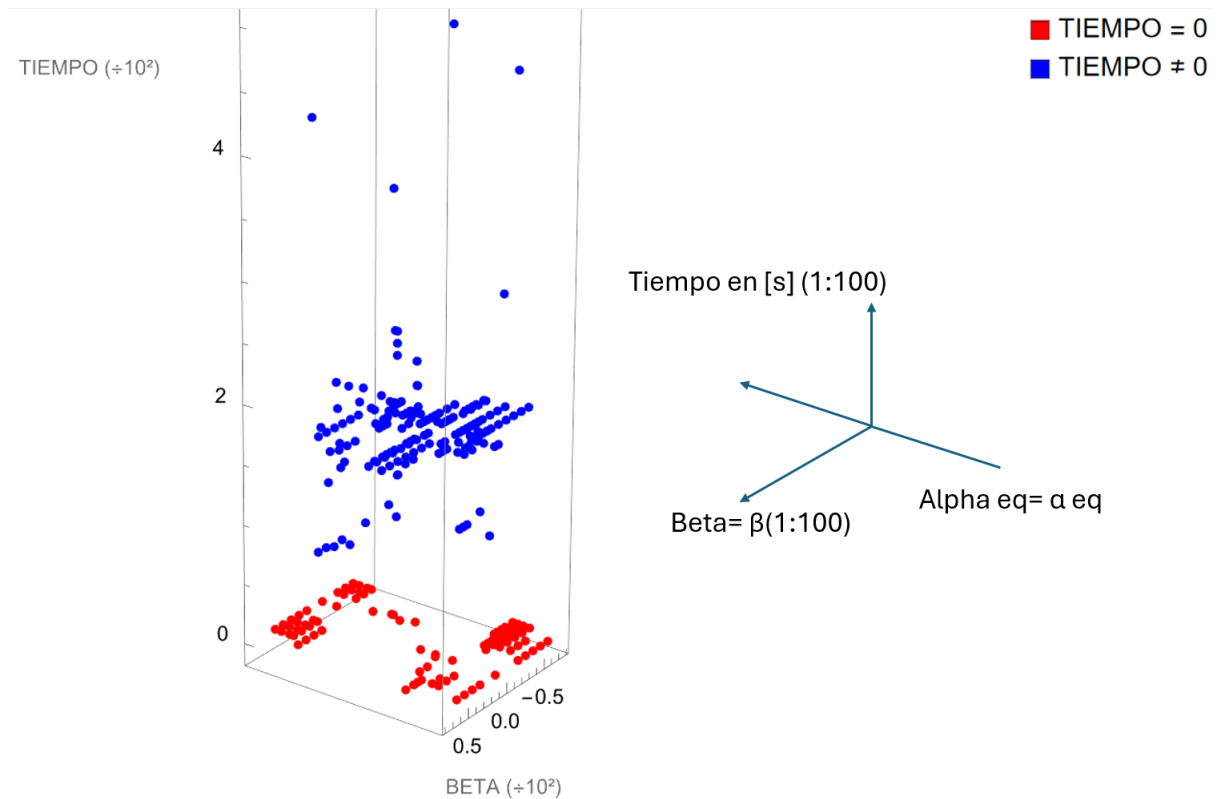


Figura 3.23: Perspectiva 2 expandida de gráfico de tiempo en todas las simulaciones de densidad malla 1. Los valores en rojo indican simulaciones que divergen (se llevan a tiempo cero solo para conservar el orden en el gráfico, no es que sean simulaciones con valor cero de tiempo como se mostro en a figura 3.20), mientras que los valores en azul indican las que dieron resultado, 1:100 representa el escalado en los valores. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3

Los valores exactos utilizados para crear cada gráfico, se encuentran ubicados en el anexo correspondiente (la figura 3.21 incorpore el valor del método FEM-BEM como referencia ideal, las figuras 3.22 y 3.23 son la gráfica de tiempo de estas mismas simulaciones).

Cómo se puede observar (en figuras 3.19, 3.20 y su extensión, 3.21), existe definitivamente una simetría respecto al centro del gráfico, en donde se refleja la intervención

de la función que involucra la tangente hiperbólica, en esto se puede verificar lo que predice el diagrama SLIC, en donde existe relación directa entre los parámetros usados, en contraste con como opera esta función el campo eléctrico. Más adelante se teorizará el porque de tal aspecto.

Con respecto a los parámetros que mejor aproximan los valores que se esperan:

Si observamos algunos valores máximos que realmente poseen alta precisión, nos encontramos con casos (cuadros 3.7 y 3.8 junto con su tabla comparativa en cuadro 3.9, y cuadros 3.10 y 3.11, y su tabla comparativa en cuadro 3.12), como los que se muestran a continuación:

Caso 1	Valores
α	0,1
β	-25
γ	0,099

Cuadro 3.8: Tabla caso 1 demostrativo SLIC

Caso 2	Valores
α	0,113
β	-25
γ	0,099

Cuadro 3.9: Tabla caso 2 demostrativo SLIC

Comparación	Tradicional	Caso 1	Caso 2	FEM-BEM
Densidad malla 1	-1147,27	-1149,48	-1157,008	-1155
Densidad malla 2	-1123,35	-1123,5	-1121,89	1229
Densidad malla 4	-1111,16	-1111,22	-1110,16	-1117
Tiempo Densidad 4	190	4070	13620	[-]

Cuadro 3.10: Tabla comparativa casos 1 y 2, ΔG en [kcal/mol], Tiempo Densidad 4 [s], FEM-BEM no se toma en cuenta en los tiempos dado a que posee circunstancias y entorno diferente.

Caso 3	Valores
α	0,81
β	-25
γ	-0,9

Cuadro 3.11: Tabla caso 3 demostrativo SLIC

Caso 4	Valores
α	0,8
β	25,4
γ	-0,9

Cuadro 3.12: Tabla caso 4 demostrativo SLIC

Comparación	Tradicional	Caso 1	Caso 2	FEM-BEM
Densidad malla 1	-1147,27	-1158,9	-1157,904	-1155
Densidad malla 2	-1123,35	-1126,088	-1125,485	1229
Densidad malla 4	-1111,16	Diverge	Diverge	-1117
Tiempo Densidad 4	190	[-]	[-]	[-]

Cuadro 3.13: Tabla comparativa casos 1 y 2, ΔG en [kcal/mol], Tiempo Densidad 4 [s], FEM-BEM no se toma en cuenta en los tiempos dado a que posee circunstancias y entorno diferente

Con estos valores, y con el estudio profundo de varias simulaciones representadas tanto en los gráficos, como las que se encuentran entabladas en el anexo, se puede observar que se cumple parcialmente el aspecto que se esperaba para la implementación del modelo SLIC. Dado que, para densidad de mallas que no generen grandes sistemas, se acerca bastante a resultados obtenidos en un método más especializado. Teniéndose en cuenta la complejidad de cada uno, por otra parte, el modelo empieza a fallar deliberadamente en los casos de exigencia mayor (Densidad malla 4). Se extrajeron los tiempos del caso extremo para mayor visualización, en los casos menos complejos, los tiempos son similares y mucho menores.

3.5. Explicación posible a comportamientos asociados de SLIC interactuando con las biomoléculas investigadas

La función salta utilizada para el ajuste del comportamiento del campo eléctrico en la asimetría de signos, es la más fundamental de los patrones y comportamientos que se reflejaron en los resultados, por ende, nuevamente se presenta.

$$h(E_n) = \alpha \tanh \beta E_n - \gamma + v \quad (3.5)$$

Donde:

$$v = \alpha \tanh -\gamma \quad (3.6)$$

Además, teniendo en cuenta la matriz del sistema de ecuaciones matricial del modelo SLIC utilizado, se hace desglose del alcance de está función.

$$\begin{bmatrix} (\frac{1}{2}I + K_{3,aa}) & -G_{3,aa} & & \\ (\frac{1}{2}I - K_{2,aa}) & +G_{3,aa}\frac{f}{1+f} & +K_{2,ab} & -G_{2,ab} \\ -K_{2,ba} & +G_{2,ba}\frac{f}{1+f} & (\frac{1}{2}I + K_{2,bb}) & -G_{2,bb} \\ & & (\frac{1}{2}I - K_{1,bb}) & -G_{2,bb}\frac{d_1}{d_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \phi_3(r_a) \\ \frac{\phi_3(r_a)}{\partial n(r_a)} \\ \phi_2(r_b) \\ \frac{\phi_2(r_b)}{\partial n(r_b)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Sigma q_i G_3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Donde se puede ver que.

$$f = f(E_n) = \frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_2 - \varepsilon_3} - h(E_n) \quad (3.7)$$

Entonces, por ejemplo, en el caso de la 1AJF, se puede vislumbrar que se cumple lo siguiente.

$$\frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_2 - \varepsilon_3} = 1,05263$$

Mientras que al estudiar lo que le ocurre a la función $h(E_n)$, en conjunto con los parámetros que se pueden ocupar, se estima lo siguiente.

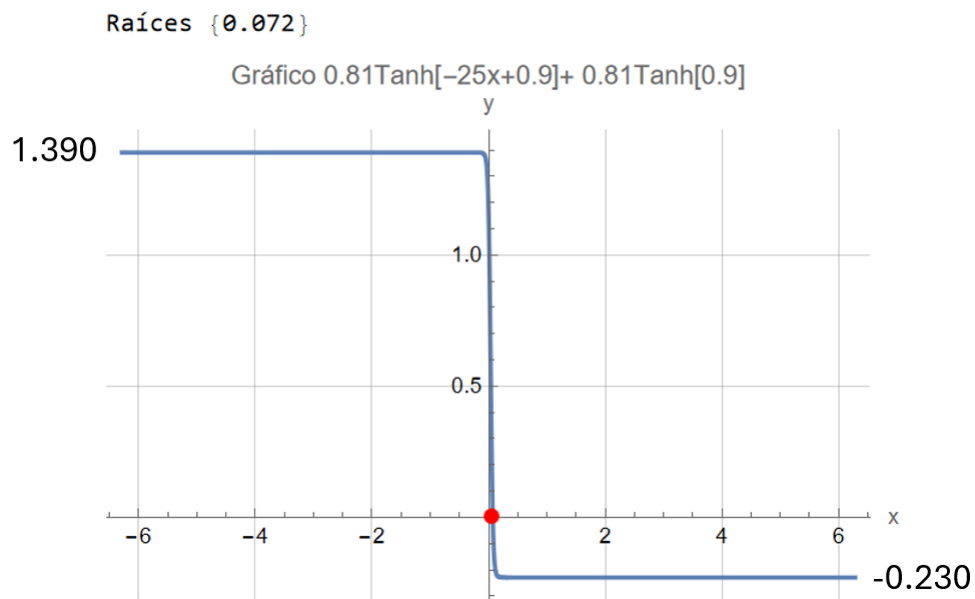


Figura 3.24: Gráfico $h(E_n)$ evaluado con $\alpha=0,81$; $\beta=-25$; $\gamma=-0,9$. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3

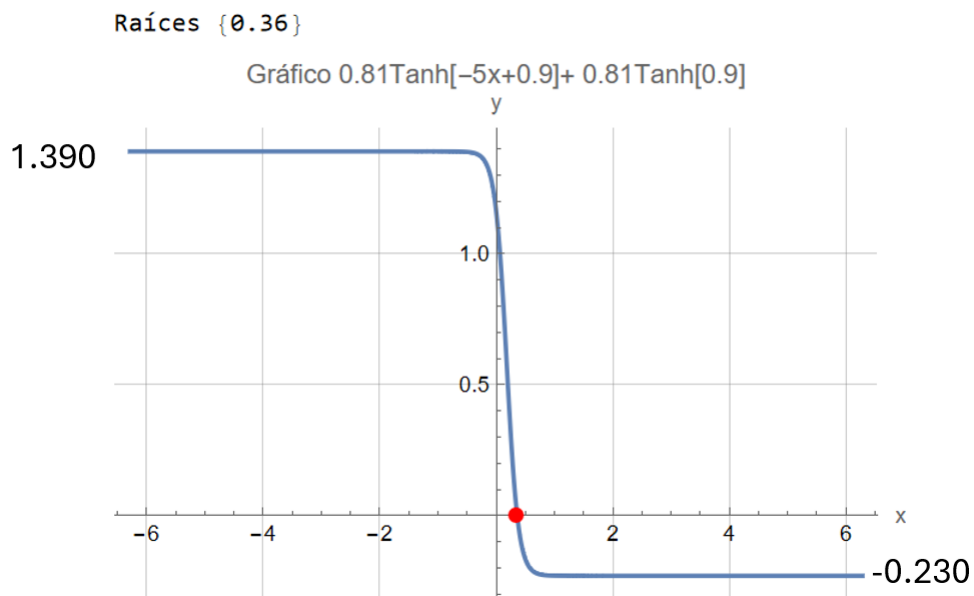


Figura 3.25: Gráfico $h(E_n)$ evaluado con $\alpha=0,81$; $\beta=-5$; $\gamma=-0,9$. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3

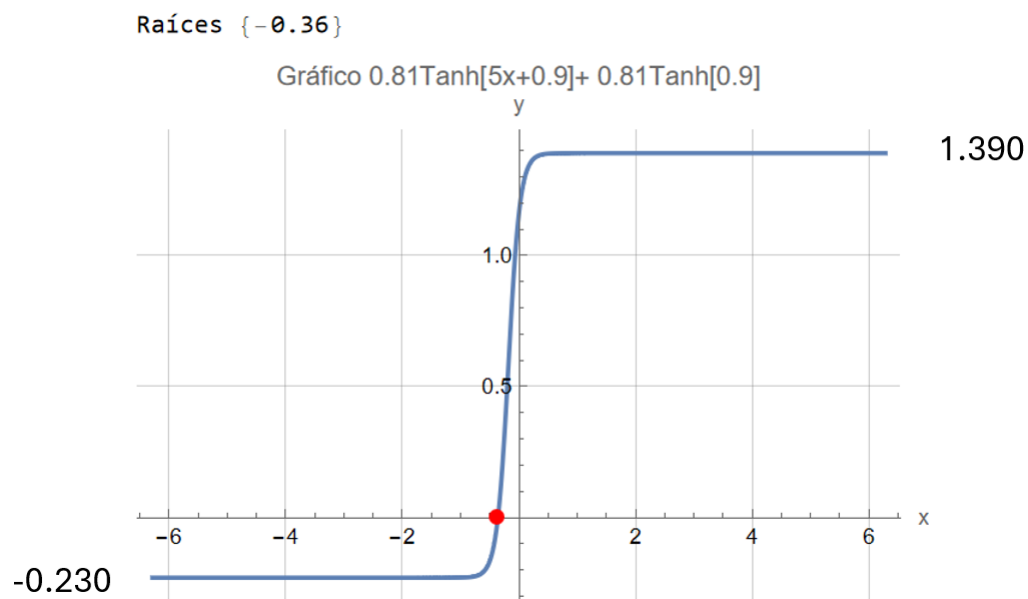


Figura 3.26: Gráfico $h(E_n)$ evaluado con $\alpha=0,81$; $\beta=5$; $\gamma=-0,9$. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3

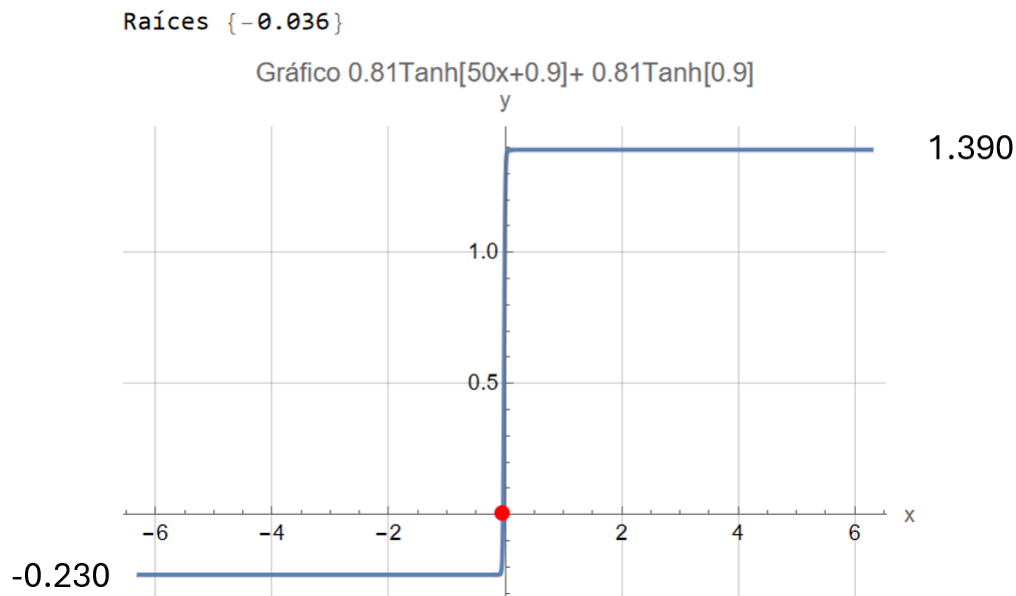


Figura 3.27: Gráfico $h(E_n)$ evaluado con $\alpha=0,81$; $\beta=50$; $\gamma=-0,9$. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3

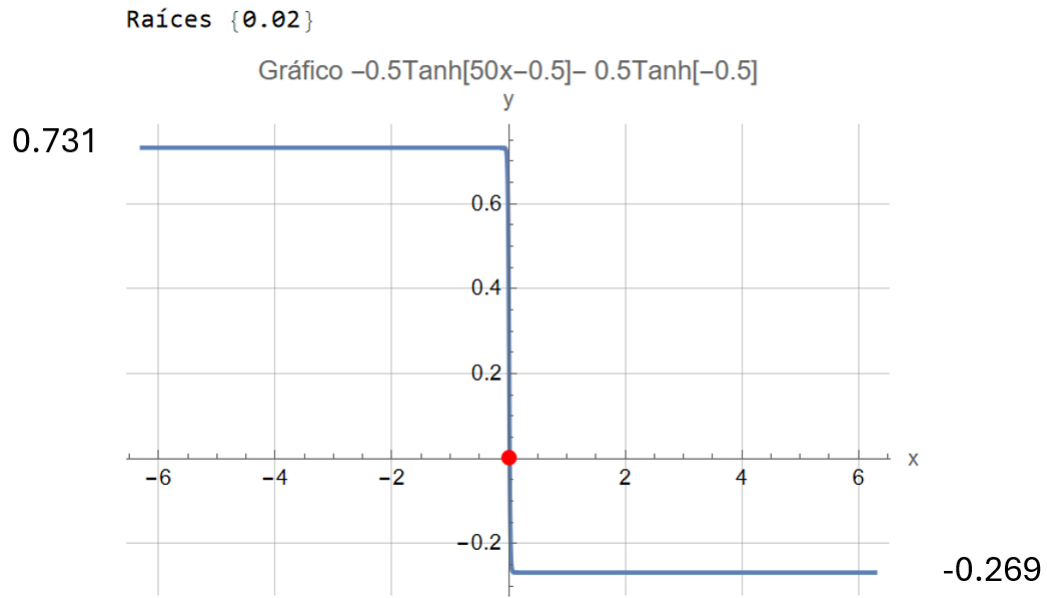


Figura 3.28: Gráfico $h(E_n)$ evaluado con $\alpha=-0,5$; $\beta=50$; $\gamma=0,5$. Realizado en Wolfram Mathematica 13.3

Cómo se puede ver la función $h(E_n)$ varía tanto en los máximos alcanzables, como en su estructura en el cambio de curva (por observación y guiándose por la raíz en cada gráfico), a medida que el campo eléctrico varía. Esto afecta directamente en los términos de la matriz donde $f(E_n)$ está presente, y por ende, en la simulación se arroja un resultado o directamente se indetermina. Además, al usar una resolución de malla mayor, las matrices en el sistema de ecuaciones matricial, aumentan en dimensión, también afectando el resultado de la simulación. Esto significa que existe más probabilidad para que se indetermina el resultado, debido a que la matriz afectada esté peor condicionada. En los casos donde se encuentran los mejores valores α , β y γ , es bastante probable que esto ocurra de esta misma manera, llegando a indeterminarse los resultados (por matriz mal condicionada [23]).

Capítulo 4

Conclusiones

Considerando los objetivos propuestos al comienzo del trabajo, podemos deducir que los objetivos que proponían evaluar las capacidades y limitaciones del modelo SLIC en la ecuación de Poisson Boltzmann, pudieron cumplirse utilizándose criterios sólidos para su validación. Para la aplicación en la aproximación de datos experimentales en los diferentes casos que presentaban una necesidad de un modelo más complejo, que abordara las características no lineales de la ecuación. SLIC pudo lograr parcialmente este propósito, por lo menos, en el caso de la molécula 1AJF, mientras que en el cálculo de potenciales en la Ubiquitina, presentó un avance despreciable en la aplicación práctica. Sin embargo, quizás pudiese existir la posibilidad de modificar el cálculo hacia los potenciales, para que se alinee a ajustes más extensos. Incluyendo también un buen cálculo de los valores de la energía de solvatación a valores más cercanos a los que se encontró en las simulaciones provistas por Mauricio Guerrero. Esto bien pudiese lograrse investigando en profundidad el fenómeno que genera todos estos resultados, a partir de la explicación dada en la sección anterior.

Respecto a los resultados actuales en la sección 2.7, se razona a que SLIC presento comportamientos similares a la simulación provista de 745 [mM], por tener en común concentraciones similares, además del hecho de que los parámetros con valores bajos y alguna combinación precisa en la flexibilidad de la curva del gráfico (los cuales son los

más exactos en este trabajo), hacen que no se distancie mucho de la curva generada en una simulación de la ecuación de Poisson-Boltzmann realizada bajo las circunstancias provistas en el Chen et al. [4].

4.1. Aportes realizados gracias a este trabajo

En este trabajo se logro evaluar a profundidad acerca de cuanto puede SLIC aproximar las soluciones de la ecuación de Poisson-Boltzmann, Si bien, no se cumple con la total expectativa planteada, al grado de sustituir métodos computacionales que gasten más recursos, de igual manera, se logro visualizar que en el uso por lo menos a nivel preliminar (siempre y cuando se respeten las condiciones para cada caso), puede lograr dar resultados estimados. Además, el estudio en profundidad del comportamiento de está extensión da paso a poder replantearse la construcción del modelo, teniendo en cuenta todo lo visto en el trabajo.

4.2. Recomendación posible para trabajo futuro

La sección 4.1 abre las puertas a la creación de una extensión basada en otro tipo de función que aproxime de mejor manera el tipo de casos presentados en este trabajo. Si bien es un trabajo que va a presentar bastantes complejidades, podría traer grandes ventajas y posibles descubrimientos en el comportamiento presentado por los casos en donde la parte no lineal en la ecuación de Poisson-Boltzmann deja de ser despreciable. Se recomienda la investigación de las funciones de salto y posibles vías alternativas en su construcción, para luego realizar simulaciones que obtengan resultados mucho más exactos, por lo menos, para un solo caso de los presentados en este trabajo (siempre y cuando se haya comprobado que son excluyentes). Dado que se deberá implementar todo un modelo matemático coherente detrás de este cambio, el cuál debe dar el cumplimiento de la ley de Coulomb y de Gauss. Bien puede guiarse en optar por realizar simulaciones por cada función salto para construir diagramas modelo como se hizo en

esté caso para una mayor profundización en su estudio (validando la mejora por medio de los criterios generados en este trabajo).

Bibliografía

- [1] Milton Abramowitz and Irene A. Stegun, editors. *Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables*, volume 55 of *Applied Mathematics Series*. Dover Publications, New York, 1983. Chapter 25.4, pp. 887–888.
- [2] Wikipedia contributors. Cuadratura de gauss — wikipedia, la enciclopedia libre. https://es.wikipedia.org/wiki/Cuadratura_de_Gauss, 2025. Último acceso: 11 de julio de 2025.
- [3] Amirhossein Molavi Tabrizi, Spencer Goossens, Ali Mehdizadeh Rahimi, Christopher D. Cooper, Matthew G. Knepley, and Jaydeep P. Bardhan. Extending the solvation-layer interface condition continuum electrostatic model to a linearized poissonboltzmann solvent. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 13:2897–2914, 2017.
- [4] Chuanying Chen, Binhan Yu, Razie Yousefi, Junji Iwahara, and B. Montgomery Pettitt. Assessment of the components of the electrostatic potential of proteins in solution: Comparing experiment and theory. *The Journal of Physical Chemistry B*, 126(24):4543–4554, 2022. PMID: 35696448.
- [5] Christopher D. Cooper. *Biomolecular Electrostatics With Continuum Models: A Boundary Integral Implementation and Applications to Biosensors*. Tesis doctoral, Boston University, Boston, MA, Estados Unidos, 2015.

- [6] Andrew R. Leach. *Molecular Modelling: Principles and Applications*. Pearson Education, Harlow, England, 2 edition, 2001.
- [7] N. A. Baker. Poisson–boltzmann methods for biomolecular electrostatics. *Methods in Enzymology*, 383:94–118, 2004.
- [8] C. A. Brebbia, J. Dominguez, and J. L. Tassoulas. Boundary elements: an introductory course second edition. *Journal of Applied Mechanics*, pages 322 + CD Content, 1994.
- [9] Wolfram Research, Inc. Green’s identities – from wolfram mathworld.
- [10] Jerrold E. Marsden and Anthony J. Tromba. *Cálculo Vectorial*. Delaware (U.S.A.) : Addison-Wesley Iberoamericana, 3rd edition, 1991.
- [11] George B. Arfken, Hans J. Weber, and Donald Spector. Mathematical methods for physicists, 6th ed. *American Journal of Physics*, pages 165–169, July 2005.
- [12] Tyn Myint-U and Lokenath Debnath. *Linear Partial Differential Equations for Scientists and Engineers*. Birkhäuser, 2007.
- [13] Jaan Kiusalaas. *Numerical Methods in Engineering with Python second edition*. Cambridge University Press, 2014.
- [14] R.L. Burden and J.D. Faires. *Análisis numérico*. International Thomson Editores, 2002.
- [15] Peter Atkins and Julio de Paula. *Physical Chemistry*. W. H. Freeman and Company, New York, eighth edition, 2010.
- [16] J. D. Jackson. *Classical Electrodynamics*. Wiley, 3 edition, 1998.
- [17] B. Lee and F. M. Richards. The interpretation of protein structures: Estimation of static accessibility. *Journal of Molecular Biology*, 55:379–400, 1971.

- [18] Christopher D. Cooper, Jaydeep P. Bardhan, and L. A. Barba. A biomolecular electrostatics solver using python, gpus and boundary elements that can handle solvent-filled cavities and stern layers. *Computer Physics Communications*, 185:720–729, 2013. Available online 4 November 2013.
- [19] Francis F. Chen. *Introduction to Plasma Physics and Controlled Fusion, Volume 1: Plasma Physics*. Plenum Press, New York and London, 2 edition, 1984. Revised edition of: *Introduction to Plasma Physics*, 1974.
- [20] S. D. Search, C. D. Cooper, and E. van't Wout. Towards optimal boundary integral formulations of the poisson–boltzmann equation for molecular electrostatics. *Journal of Computational Chemistry*, 1, 2022. Preprint available on arXiv.
- [21] Mauricio Guerrero-Montero, Michał Bosy, and Christopher D. Cooper. Some challenges of diffused interfaces in implicit-solvent models. *Journal of Computational Chemistry*, 46:e70036, 2025. Received: 23 August 2024; Revised: 21 November 2024; Accepted: 23 December 2024.
- [22] Jay L. Devore. *Probability and Statistics for Engineering and the Sciences*. Brooks/Cole, 7th edition, 2008.
- [23] Steven C. Chapra and Raymond P. Canale. *Métodos Numéricos para Ingenieros*. McGraw-Hill, México D.F., 6 edition, 2010.

Anexos

Anexo A: Gráficos Ubiquitina concentración 700 [mM] en densidad malla 1 con SLIC

Todos los gráficos involucrados en la simulación directa de los potenciales electrostáticos en este informe, poseen en el eje vertical los valores del potencial, mientras que en el eje horizontal, se tienen los iones evaluados. Para mejor visualización y menos ruido visual, se colocaron directamente sin ejes nombrados.

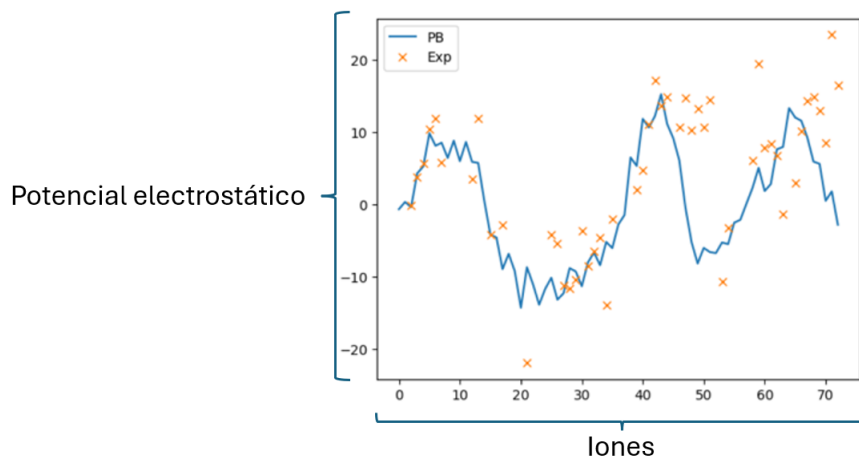
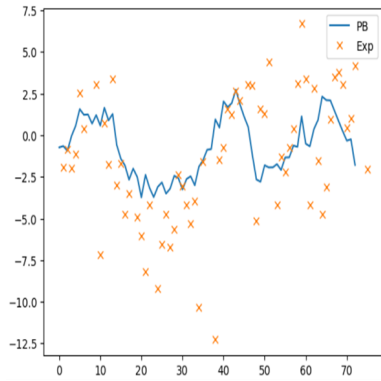
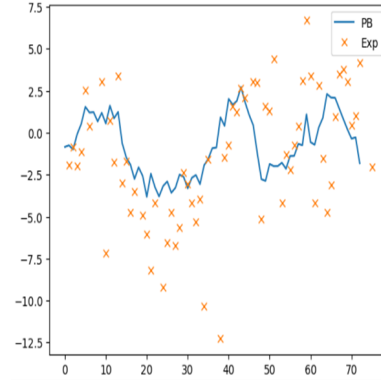


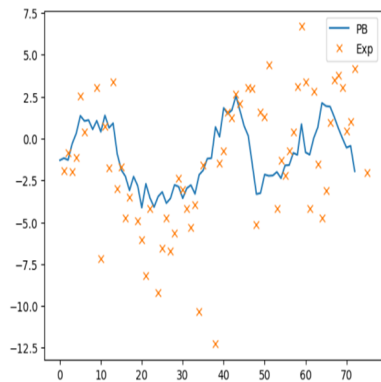
Figura 4.1: Gráfica de simulación que ilustra los ejes coordenados pertenecientes a cada simulación de potencial electrostático hecha en este trabajo.



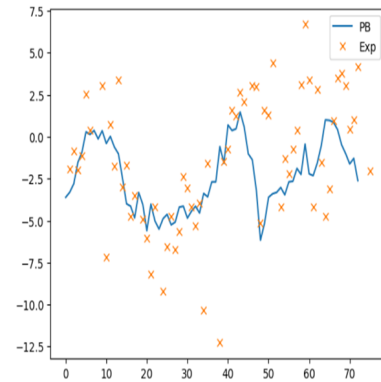
(a) $\alpha:0.1 ; \beta:5 ; \gamma:-0.4$



(b) $\alpha:0.1 ; \beta:10 ; \gamma:-0.9$

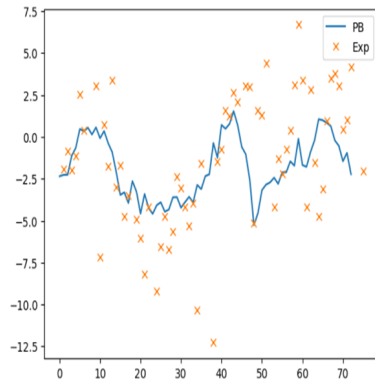


(c) $\alpha:0.1 ; \beta:15 ; \gamma:-0.9$

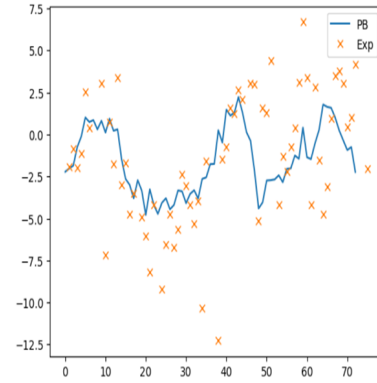


(d) $\alpha:0.1 ; \beta:25 ; \gamma:-0.4$

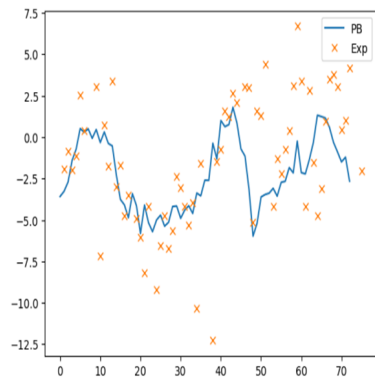
Figura 4.2: Promedio Errores absolutos: (a)=2,99 ;(b)=2,98 ;(c)=2,97 ;(d)=3,1



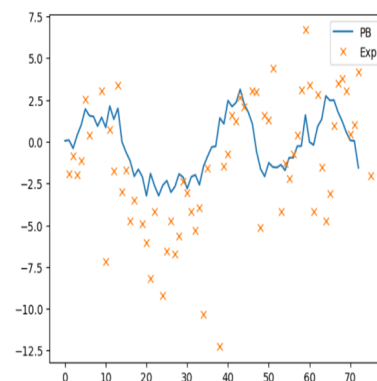
(a) $\alpha:0.1 ; \beta:25 ; \gamma:0.9$



(b) $\alpha:0.1 ; \beta:25 ; \gamma:-0.9$

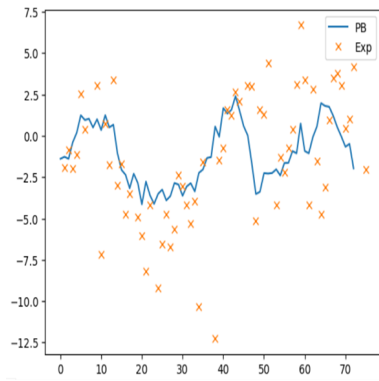


(c) $\alpha:0.1 ; \beta:40 ; \gamma:-0.9$

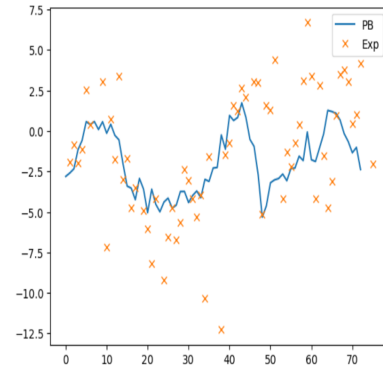


(d) $\alpha:0.2 ; \beta:0 ; \gamma:-0.5$

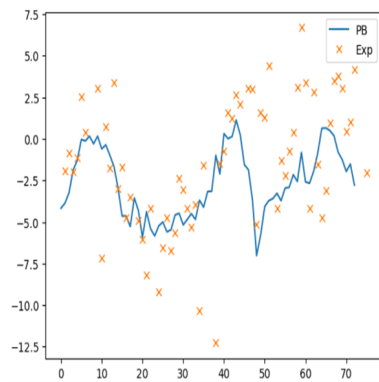
Figura 4.3: Promedio Errores absolutos: (a)=3,01 ;(b)=2,98 ;(c)=3,09 ;(d)=3,061



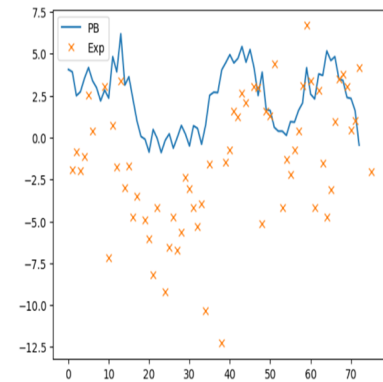
(a) $\alpha:0.2 ; \beta:5 ; \gamma:-0.5$



(b) $\alpha:0.2 ; \beta:10 ; \gamma:-0.5$

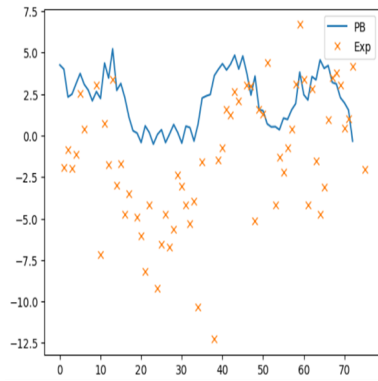


(c) $\alpha:0.2 ; \beta:15 ; \gamma:-0.5$

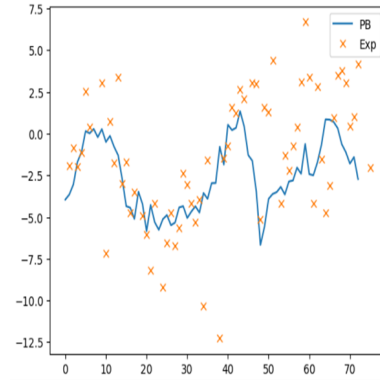


(d) $\alpha:-0.3 ; \beta:15 ; \gamma:0.9$

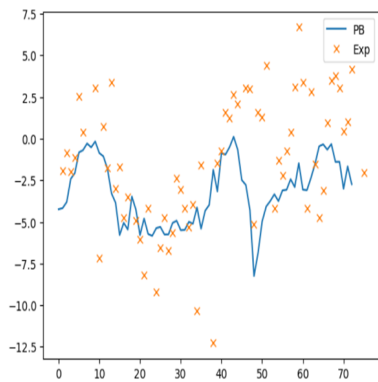
Figura 4.4: Promedio Errores absolutos: (a)=2,97 ;(b)=3,027 ;(c)=3,2 ;(d)=4,22



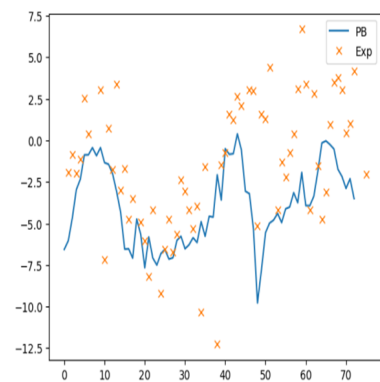
(a) $\alpha:-0.3 ; \beta:15 ; \gamma:-0.9$



(b) $\alpha:-0.3 ; \beta:-15 ; \gamma:0.9$

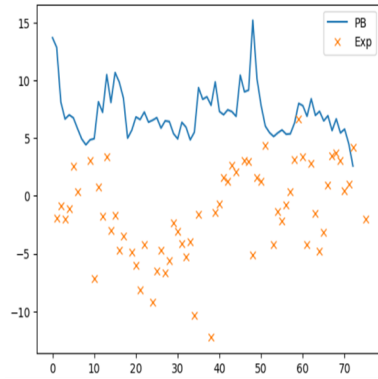


(c) $\alpha:-0.3 ; \beta:-15 ; \gamma:-0.9$

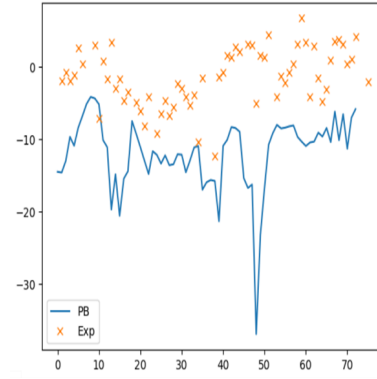


(d) $\alpha:-0.3 ; \beta:-25 ; \gamma:0.9$

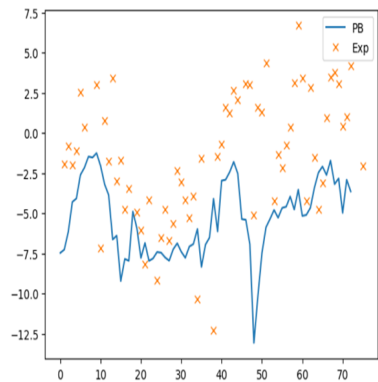
Figura 4.5: Promedio Errores absolutos: (a)=4,1 ;(b)=3,15 ;(c)=3,42 ;(d)=3,9



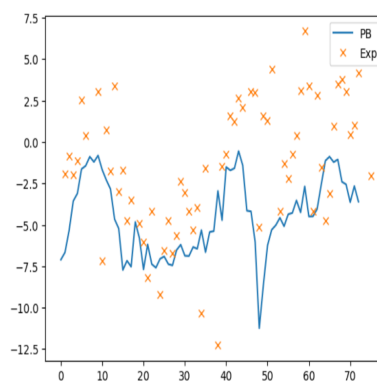
(a) $\alpha:-0.3 ; \beta:40 ; \gamma:-0.9$



(b) $\alpha:-0.3 ; \beta:-40 ; \gamma:-0.9$

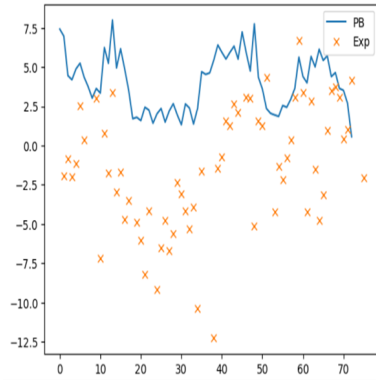


(c) $\alpha:0.5 ; \beta:10 ; \gamma:0.5$

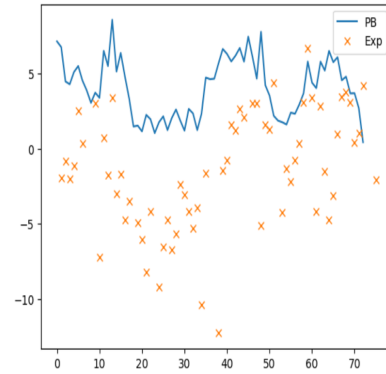


(d) $\alpha:0.5 ; \beta:10 ; \gamma:-0.5$

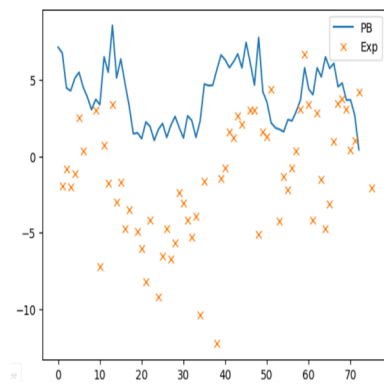
Figura 4.6: Promedio Errores absolutos: (a)=8,81 ;(b)=10,91 ;(c)=4,81 ;(d)=4,25



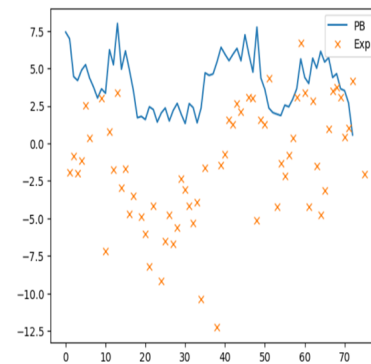
(a) $\alpha:0.5 ; \beta:-10 ; \gamma:0.5$



(b) $\alpha:0.5 ; \beta:-10 ; \gamma:-0.5$

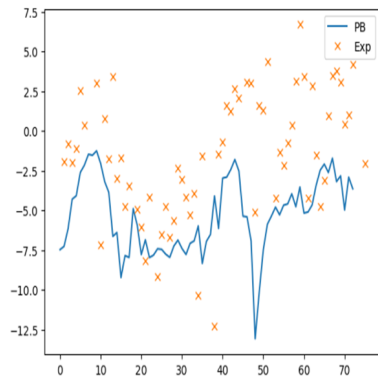


(c) $\alpha:-0.5 ; \beta:10 ; \gamma:0.5$

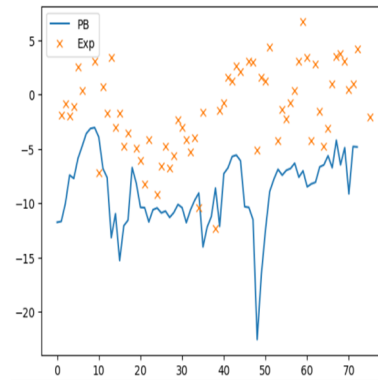


(d) $\alpha:-0.5 ; \beta:10 ; \gamma:-0.5$

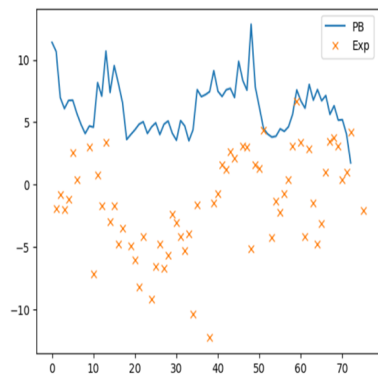
Figura 4.7: Promedio Errores absolutos: (a)=5,66 ;(b)=5,69 ;(c)=5,69;(d)=5,66



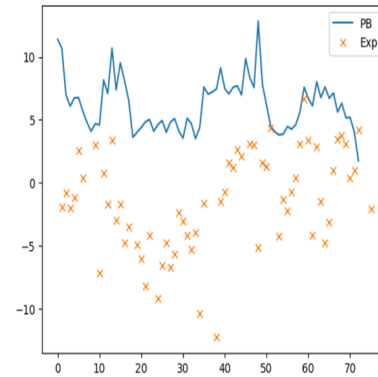
(a) $\alpha:-0.5 ; \beta:-10 ; \gamma:0.5$



(b) $\alpha:0.5 ; \beta:15 ; \gamma:0.5$

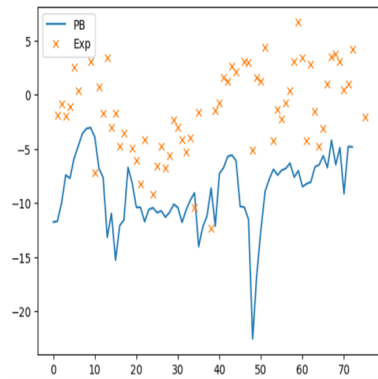


(c) $\alpha:0.5 ; \beta:-15 ; \gamma:0.5$

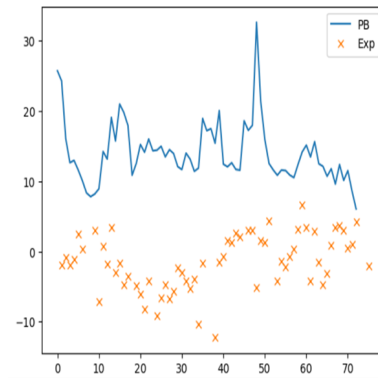


(d) $\alpha:-0.5 ; \beta:15 ; \gamma:-0.5$

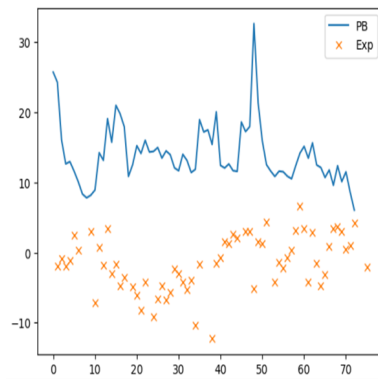
Figura 4.8: Promedio Errores absolutos: (a)=4,81 ;(b)=7,96 ;(c)=7,98 ;(d)=7,78



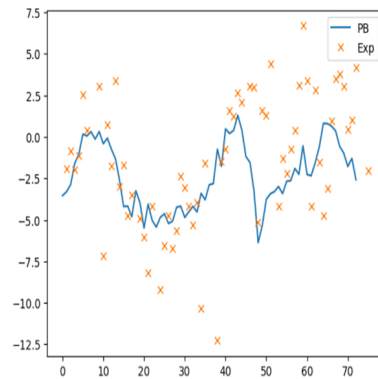
(a) $\alpha:-0.5 ; \beta:-15 ; \gamma:-0.5$



(b) $\alpha:0.5 ; \beta:-30 ; \gamma:0.5$

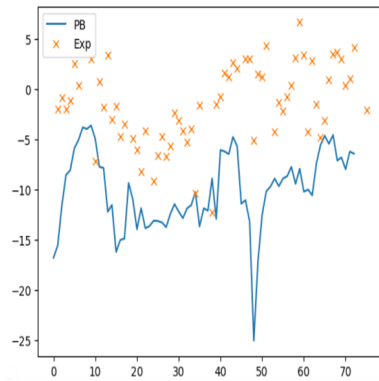


(c) $\alpha:-0.5 ; \beta:30 ; \gamma:-0.5$

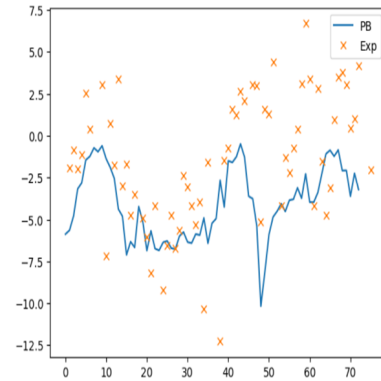


(d) $\alpha:0.7 ; \beta:5 ; \gamma:-0.8$

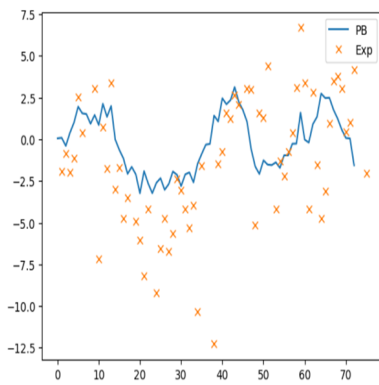
Figura 4.9: Promedio Errores absolutos: (a)=7,96 ;(b)=16 ;(c)=15,99 ;(d)=3,12



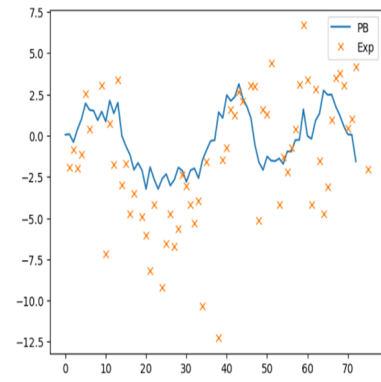
(a) $\alpha:0.7 ; \beta:25 ; \gamma:-0.8$



(b) $\alpha:-0.8 ; \beta:-5 ; \gamma:-0.5$

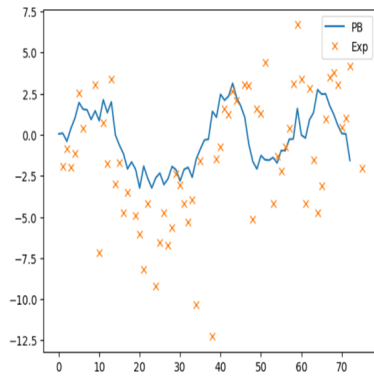


(c) $\alpha:-0.8 ; \beta:5 ; \gamma:-10$

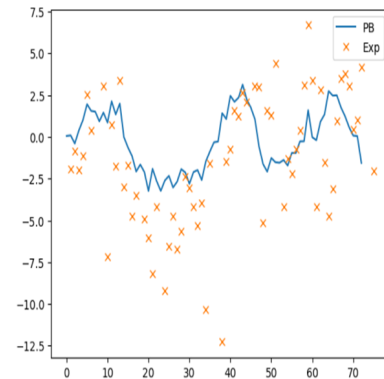


(d) $\alpha:-0.8 ; \beta:-5 ; \gamma:-10$

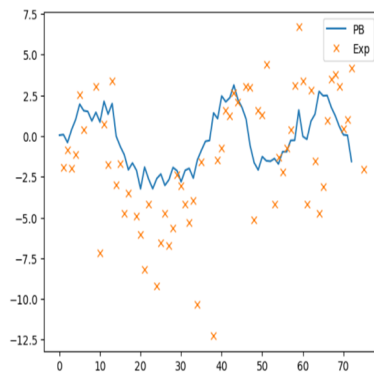
Figura 4.10: Promedio Errores absolutos: (a)=9,21 ;(b)=3,91 ;(c)=3,061;(d)=3,061



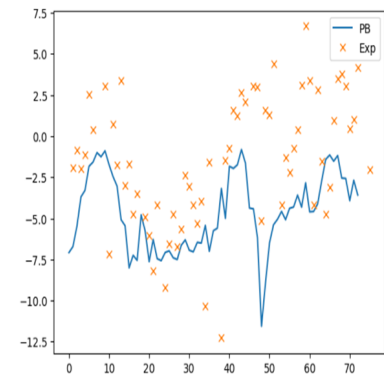
(a) $\alpha:-0.8 ; \beta:-5 ; \gamma:-60$



(b) $\alpha:-0.8 ; \beta:15 ; \gamma:-10$

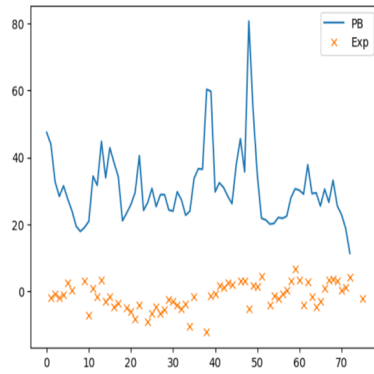


(c) $\alpha:-0.8 ; \beta:-15 ; \gamma:-10$

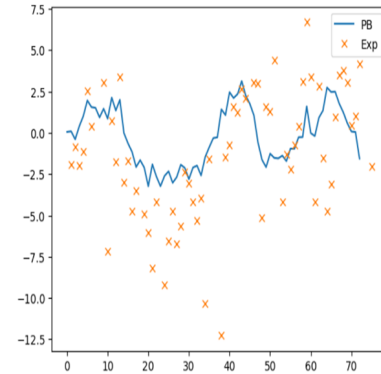


(d) $\alpha:0.9 ; \beta:5 ; \gamma:-0.4$

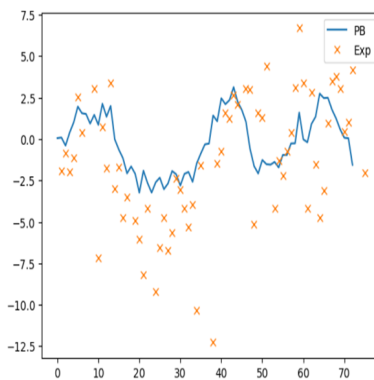
Figura 4.11: Promedio Errores absolutos: (a)=3,061 ;(b)=3,061 ;(c)=3,061 ;(d)=4,34



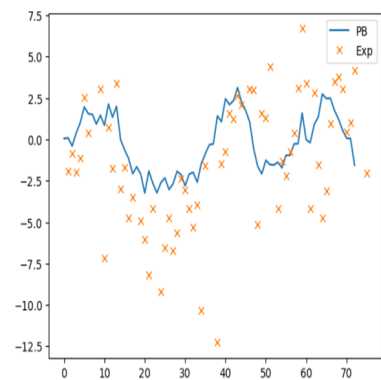
(a) $\alpha:-0.9 ; \beta:125 ; \gamma:0.9$



(b) $\alpha:0 ; \beta:10 ; \gamma:1$

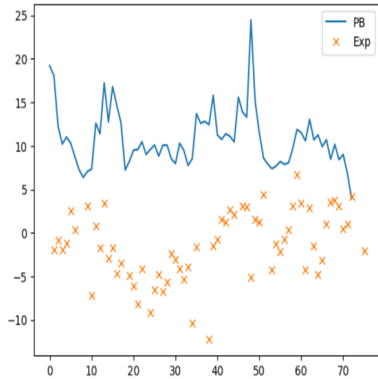


(c) $\alpha:0 ; \beta:-10 ; \gamma:1$

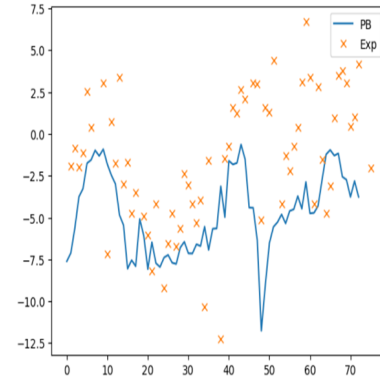


(d) $\alpha:0 ; \beta:-10 ; \gamma:-1$

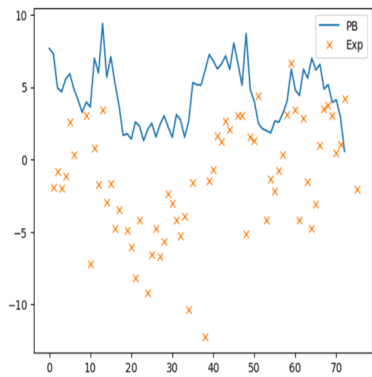
Figura 4.12: Promedio Errores absolutos: (a)=33,09 ;(b)=3,06 ;(c)=3,06 ;(d)=3,06



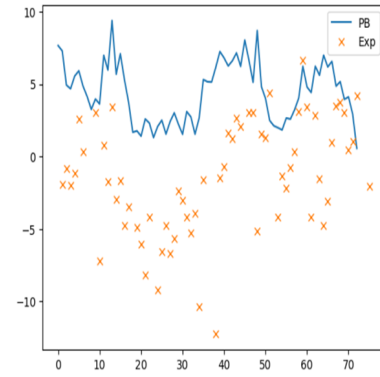
(a) $\alpha:1 ; \beta:-10 ; \gamma:0$



(b) $\alpha:1 ; \beta:10 ; \gamma:-1$

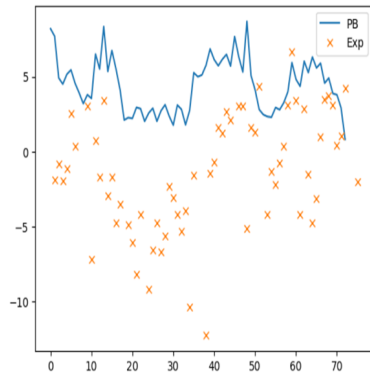


(c) $\alpha:1 ; \beta:-10 ; \gamma:-1$

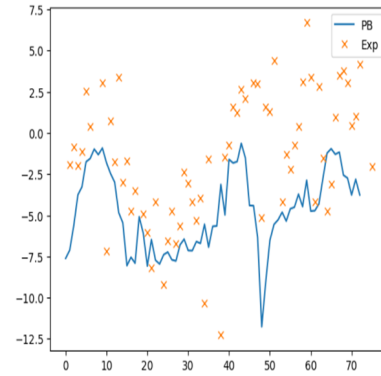


(d) $\alpha:-1 ; \beta:10 ; \gamma:1$

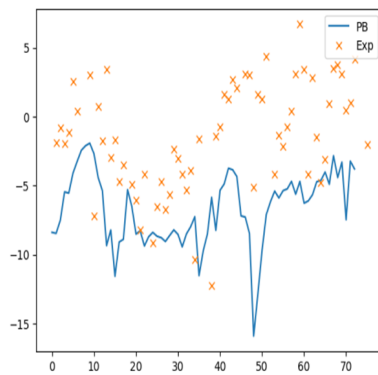
Figura 4.13: Promedio Errores absolutos: (a)=12,55 ;(b)=4,43 ;(c)=6,07 ;(d)=6,07



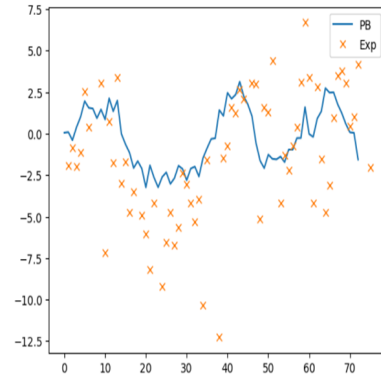
(a) $\alpha:-1 ; \beta:10 ; \gamma:-1$



(b) $\alpha:-1 ; \beta:-10 ; \gamma:1$

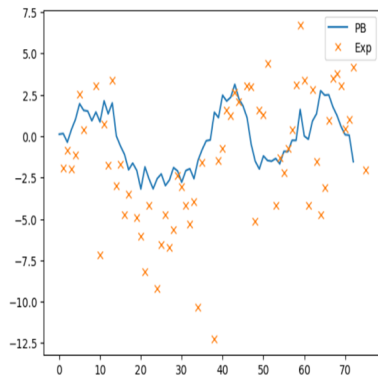


(c) $\alpha:-1 ; \beta:-10 ; \gamma:-1$

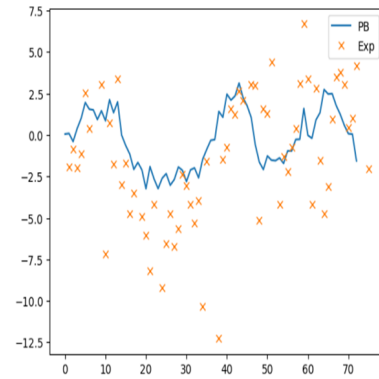


(d) $\alpha:-2 ; \beta:25 ; \gamma:-10$

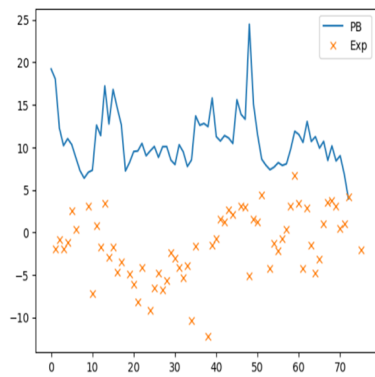
Figura 4.14: Promedio Errores absolutos: (a)=6,02 ;(b)=4,43 ;(c)=5,92 ;(d)=3,061



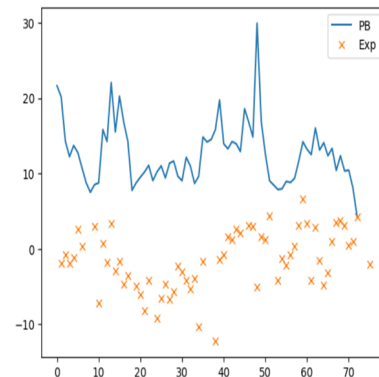
(a) $\alpha:-2 ; \beta:125 ; \gamma:-7$



(b) $\alpha:0 ; \beta:10 ; \gamma:-1$

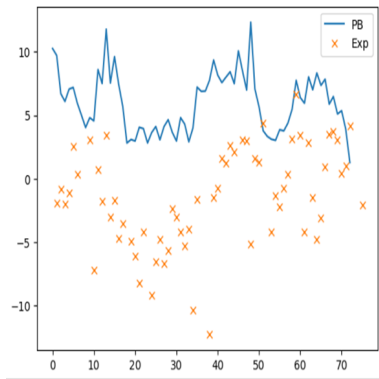


(c) $\alpha:-1 ; \beta:10 ; \gamma:0$

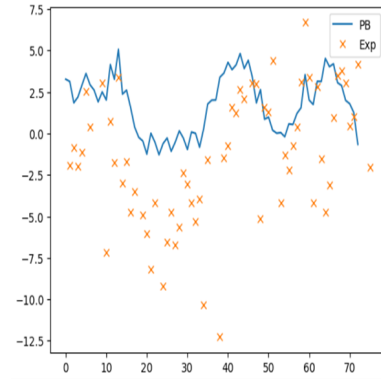


(d) $\alpha:-0,9 ; \beta:30 ; \gamma:0,9$

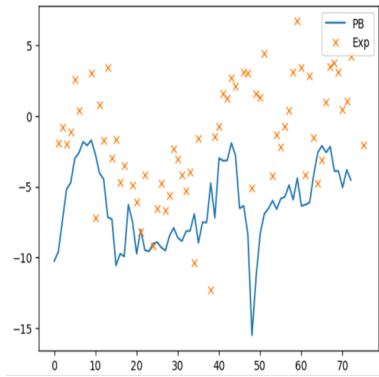
Figura 4.15: Errores absolutos: (a)=3,067;(b)=3,06 ;(c)=12,55 ;(d)=14,37



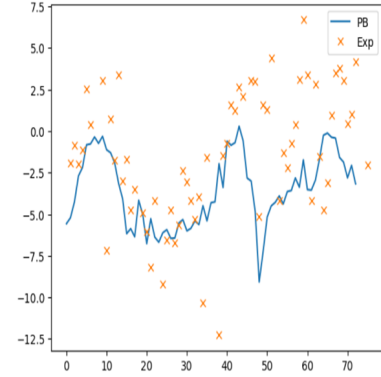
(a) $\alpha:-0,9 ; \beta:13 ; \gamma:0,9$



(b) $\alpha:-0,9 ; \beta:4 ; \gamma:0,9$

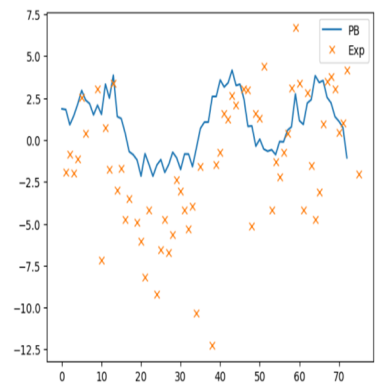


(c) $\alpha:-0,9 ; \beta:-13 ; \gamma:0,9$

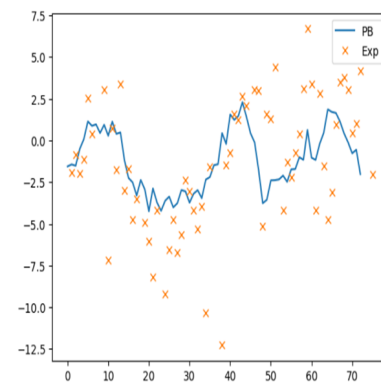


(d) $\alpha:-0,9 ; \beta:7 ; \gamma:0,9$

Figura 4.16: Errores absolutos: (a)=7,54 ;(b)=3,82 ;(c)=5,73 ;(d)=3,62



(a) $\alpha:-0,2 ; \beta:10 ; \gamma:0,9$



(b) $\alpha:-0,9 ; \beta:2 ; \gamma:0,9$

Figura 4.17: Errores absolutos: (a)=3,39 ;(b)=2,97

Anexo B: Gráficos Ubiquitina concentración 700 [mM] en densidad malla 2 con SLIC

Todos los gráficos involucrados en la simulación directa de los potenciales electrostáticos en este informe, poseen en el eje vertical los valores del potencial, mientras que en el eje horizontal, se tienen los iones evaluados. Para mejor visualización y menos ruido visual, se colocaron directamente sin ejes nombrados.

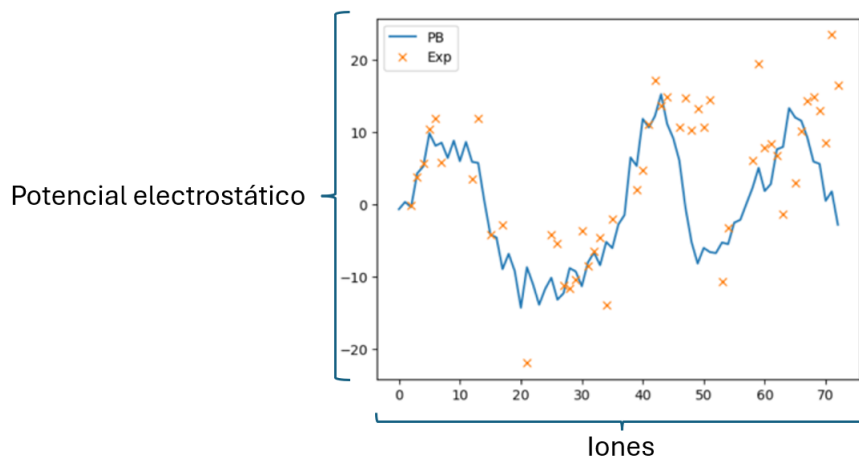
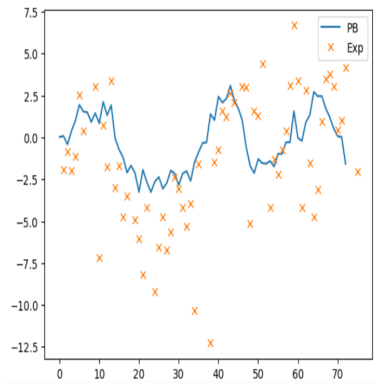
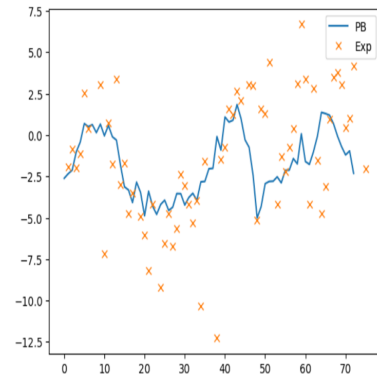


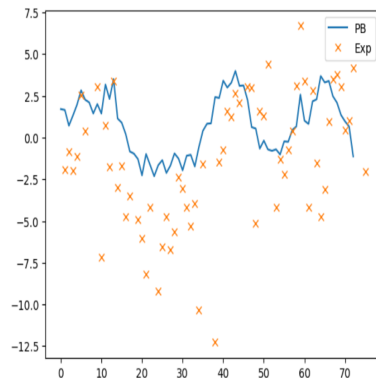
Figura 4.18: Gráfica de simulación que ilustra los ejes coordenados pertenecientes a cada simulación de potencial electrostático hecha en este trabajo.



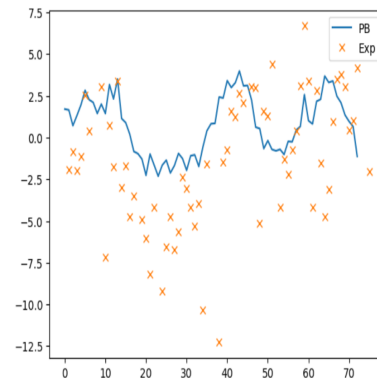
(a) $\alpha:0.2 ; \beta:0 ; \gamma:-0.5$



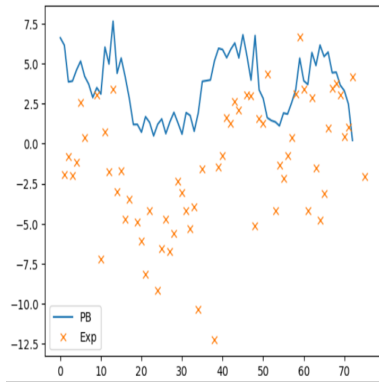
(b) $\alpha:0.2 ; \beta:10 ; \gamma:-0.5$



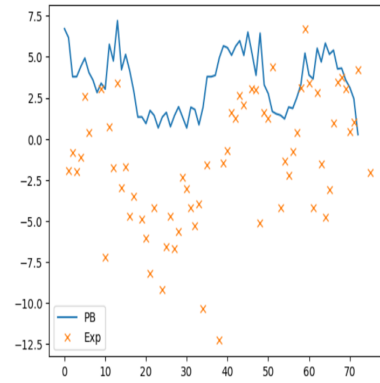
(c) $\alpha:-0.2 ; \beta:10 ; \gamma:-0.9$



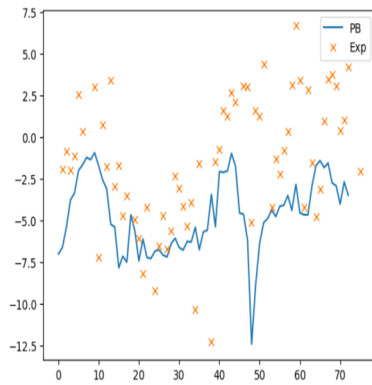
(d) $\alpha:-0.2 ; \beta:10 ; \gamma:-0.9$



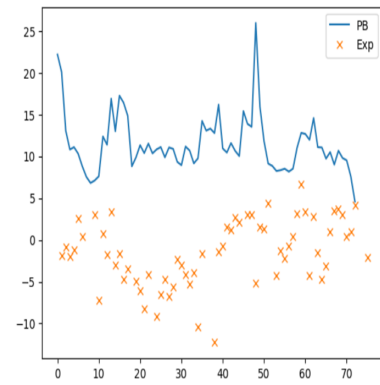
(a) $\alpha:0.5 ; \beta:-10 ; \gamma:-0.5$



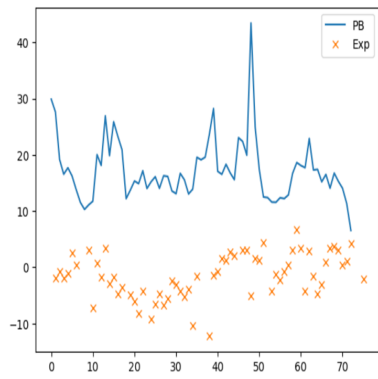
(b) $\alpha:-0.5 ; \beta:10 ; \gamma:-0.5$



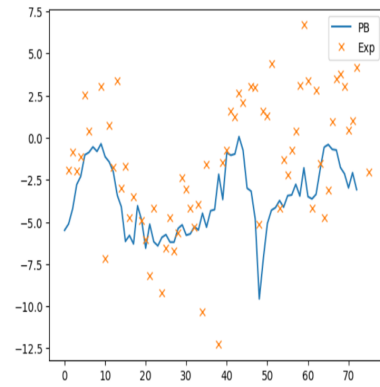
(c) $\alpha:-0.5 ; \beta:-10 ; \gamma:-0.5$



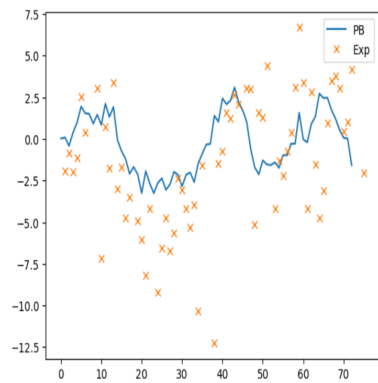
(d) $\alpha:-0.5 ; \beta:-30 ; \gamma:-0.5$



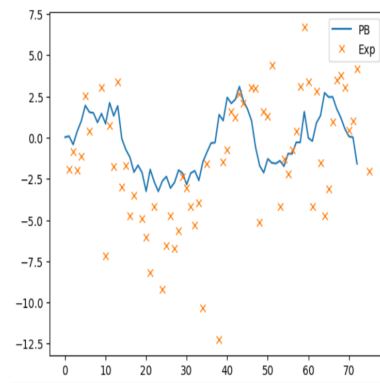
(a) $\alpha:0.5 ; \beta:-60 ; \gamma:-0.5$



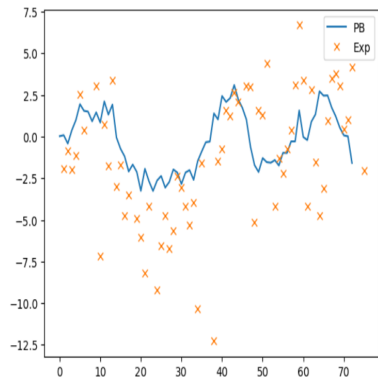
(b) $\alpha:-0.8 ; \beta:-5 ; \gamma:-0.5$



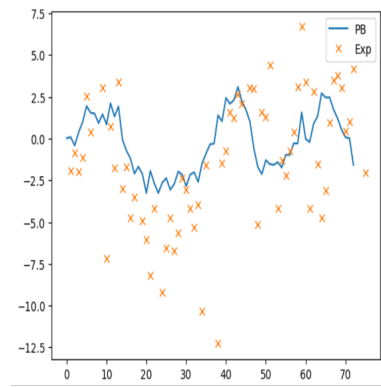
(c) $\alpha:-0.8 ; \beta:5 ; \gamma:-10$



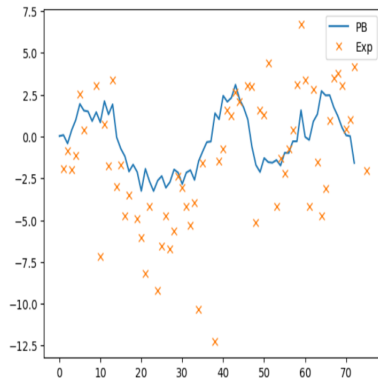
(d) $\alpha:-0.8 ; \beta:-5 ; \gamma:-10$



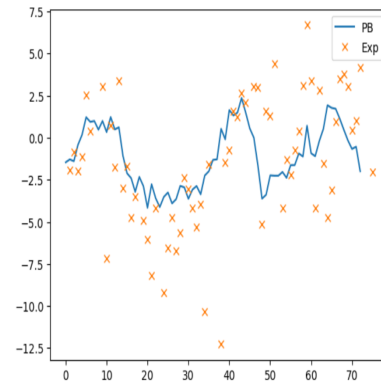
(a) $\alpha:-0.8 ; \beta:-5 ; \gamma:-60$



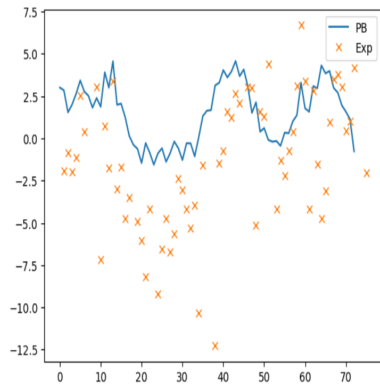
(b) $\alpha:-0.8 ; \beta:15 ; \gamma:-10$



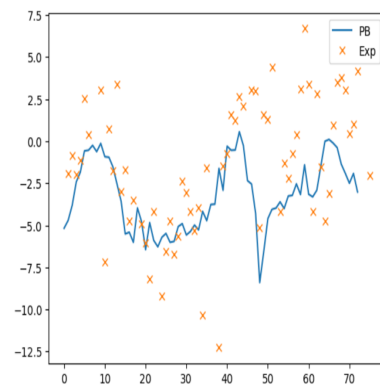
(c) $\alpha:-0.8 ; \beta:-15 ; \gamma:-10$



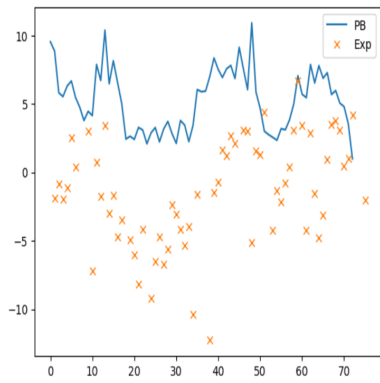
(d) $\alpha:-0.9 ; \beta:-2 ; \gamma:0.9$



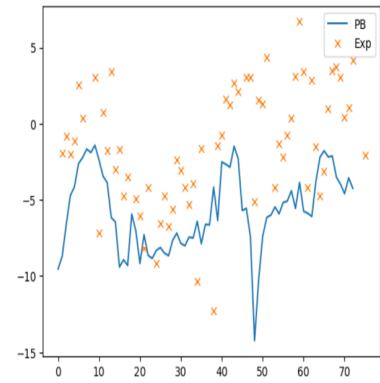
(a) $\alpha:-0.9 ; \beta:4 ; \gamma:0.9$



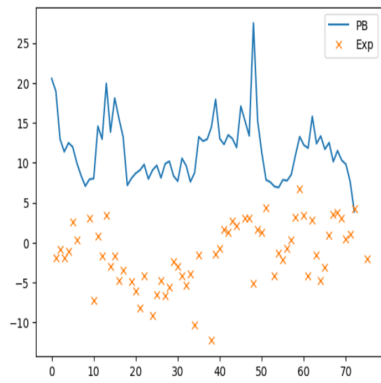
(b) $\alpha:-0.9 ; \beta:-7 ; \gamma:0.9$



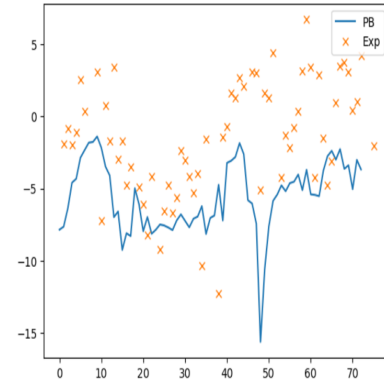
(c) $\alpha:-0.9 ; \beta:13 ; \gamma:0.9$



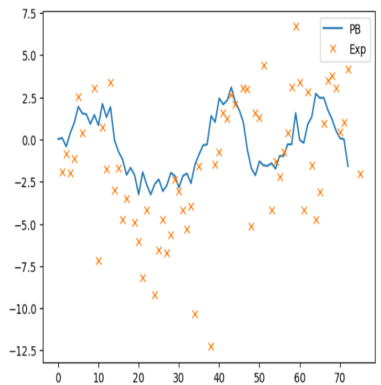
(d) $\alpha:-0.9 ; \beta:-13 ; \gamma:0.9$



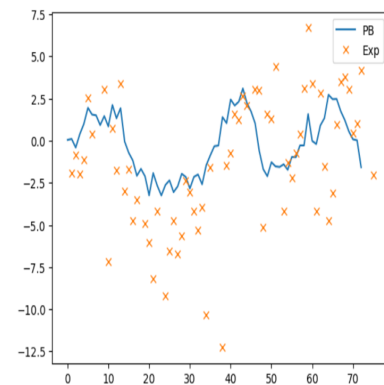
(a) $\alpha:-0.9 ; \beta:30 ; \gamma:0.9$



(b) $\alpha:-1 ; \beta:-10 ; \gamma:-1$



(c) $\alpha:-2 ; \beta:25 ; \gamma:-10$



(d) $\alpha:-2 ; \beta:125 ; \gamma:-7$

Anexo C: Tabla resultados Ubiquitina

SLIC	Magnitud	Unidad
$\hat{\kappa}$	1/3,64	[1/Å]
ϵ exterior	78	[-]
ϵ interior	2	[-]
Densidad de malla	1	[1 vértice/área ²]
Radio Densidad de malla	0,8	[-]
Tolerancia GMRES	0,00001	[-]
Máxima iteración SLIC	50	[-]
Tolerancia SLIC	0,001	[-]
Energía solvatación	[-]	[kcal/mol]
Error absoluto Potencial	[-]	[-]
Error relativo Potencial	[-]	[%]
Caso tradicional Potencial	3,07	[-]
Tiempo	[-]	[s]

Cuadro 4.1: Valores y parámetros asociados a ensayos modelo SLIC casos densidad de malla 1 de UBQ.

El Error relativo Potencial es en base al caso tradicional Potencial correspondiente. Los errores absoluto y relativo en tabla son el promedio de todas las diferencias arrojadas para cada valor de potencial de la gráfica.

α	β	Γ	ΔG	Error absoluto Potencial	Tiempo	Error relativo Potencial
0.5	60.	-0.5	Diverge	Diverge	Diverge	Diverge
0.5	-10.	-0.5	-667.79	5.69	462.	85.342
0.5	10.	-0.5	-691.62	4.25	438.	38.4365
0.2	10.	-0.5	-681.88	3.027	440.	1.40065

α	β	Γ	ΔG	Error absoluto Potencial	Tiempo	Error relativo Potencial
0.2	0.	-0.5	-678.91	3.061	429.	0.29316
-0.8	-5.	-0.5	-704.16	3.91	457.	27.3616
-0.8	-5.	-60.	-678.91	3.061	440.	0.29316
-0.8	-5.	-10.	-678.91	3.061	523.	0.29316
-0.8	-15.	-10.	-678.91	3.061	584.	0.29316
-0.8	5.	-10.	-678.91	3.061	523.	0.29316
-0.8	15.	-10.	-678.91	3.061	417.	0.29316
-2.	25.	-10.	-678.91	3.061	422.	0.29316
-2.	125.	-7.	-679.47	3.067	436.	0.0977199
-0.9	125.	-0.9	Diverge	Diverge	Diverge	Diverge
0.5	125.	-0.5	Diverge	Diverge	Diverge	Diverge
-0.9	125.	0.9	-635.31	33.09	474.	977.85
0.5	125.	0.	Diverge	Diverge	Diverge	Diverge
0.5	-125.	0.	Diverge	Diverge	Diverge	Diverge
0.5	30.	0.	Diverge	Diverge	Diverge	extDiverge
-2.	125.	-0.9	Diverge	Diverge	Diverge	Diverge
2.	10.	0.	Diverge	Diverge	Diverge	extDiverge
1.1	10.	0.	Diverge	Diverge	Diverge	extDiverge
-0.5	10.	-0.5	-681.67	5.66	634.	84.3648
-0.5	-10.	-0.5	-720.03	4.81	621.	56.6775
-1.	-10.	-1.	-753.08	5.92	1239.	92.8339
1.	-10.	-1.	-661.63	6.07	440.	97.7199
-1.	-10.	1.	-687.48	4.43	423.	44.2997
0.	-10.	1.	-678.91	3.06	577.	0.325733
0.	-10.	-1.	-678.91	3.06	582.	0.325733
-1.	-10.	0.	Diverge	Diverge	Diverge	Diverge
1.	-10.	0.	-695.63	12.55	474.	308.795

α	β	Γ	ΔG	Error absoluto Potencial	Tiempo	Error relativo Potencial
-1.	10.	-1.	-686.97	6.02	438.	96.0912
1.	10.	-1.	-687.48	4.43	436.	44.2997
-1.	10.	1.	-661.63	6.07	441.	97.7199
0.	10.	1.	-678.91	3.06	586.	0.325733
0.	10.	-1.	-678.91	3.06	480.	0.325733
-1.	10.	0.	-695.63	12.55	474.	308.795
1.	10.	0.	Diverge	Diverge	Diverge	extDiverge
-0.9	30.	0.9	-647.58	14.37	471.	368.078
-0.9	13.	0.9	-658.48	7.54	462.	145.603
-0.9	4.	0.9	-672.2	3.82	579.	24.43
-0.9	-13.	0.9	-689.82	5.73	430.	86.645
-0.9	-7.	0.9	-687.39	3.62	431.	17.9153
-0.2	10.	0.9	-672.58	3.39	434.	10.4235
-0.9	-2.	0.9	-681.89	2.97	437.	3.25733
0.5	10.	0.5	-720.03	4.81	470.	56.6775
-0.5	10.	0.5	-667.8	5.69	425.	85.342
0.5	-10.	0.5	-681.67	5.66	431.	84.3648
0.5	-30.	0.5	-757.71	16.	616.	421.173
0.5	30.	0.5	Diverge	Diverge	Diverge	Diverge
0.5	15.	0.5	-768.17	7.96	557.	159.283
0.5	-15.	0.5	-692.99	7.78	574.	153.42
-0.5	-15.	-0.5	-768.17	7.96	517.	159.283
-0.5	-30.	-0.5	Diverge	Diverge	Diverge	Diverge
-0.5	30.	-0.5	-757.71	15.99	497.	420.847
-0.5	15.	-0.5	-692.99	7.78	444.	153.42
-0.5	10.	-0.5	-681.67	5.66	427.	84.3648
-0.5	-10.	-0.5	-720.03	4.81	445.	56.6775

α	β	Γ	ΔG	Error absoluto Potencial	Tiempo	Error relativo Potencial
0.2	15.	-0.5	-681.43	3.2	625.	4.23453
0.2	5.	-0.5	-681.1	2.97	548.	3.25733
0.1	10.	-0.9	-679.1	2.98	417.	2.9316
0.1	15.	-0.9	-678.2	2.97	443.	3.25733
0.1	40.	-0.9	-669.45	3.09	430.	0.651466
-0.3	40.	-0.9	-730.68	8.81	461.	186.971
-0.3	-40.	-0.9	-832.75	10.91	465.	255.375
-0.3	-15.	-0.9	-708.25	3.42	519.	11.4007
-0.3	15.	-0.9	-683.68	4.1	561.	33.5505
-0.3	15.	0.9	-664.44	4.22	570.	37.4593
-0.3	-15.	0.9	-678.21	3.15	538.	2.60586
-0.3	-25.	0.9	-671.4	3.9	430.	27.0358
0.1	25.	0.9	-694.5	3.01	429.	1.9544
0.1	25.	-0.9	-675.29	2.98	428.	2.9316
0.1	25.	-0.4	-678.44	3.1	428.	0.977199
0.1	5.	-0.4	-680.09	2.99	417.	2.60586
0.9	5.	-0.4	-699.09	4.34	517.	41.3681
0.7	5.	-0.8	-684.82	3.12	566.	1.62866
0.7	25.	-0.8	-683.83	9.21	584.	200.

SLIC	Magnitud	Unidad
$\hat{\kappa}$	1/3,64	[1/Å]
ϵ exterior	78	[-]
ϵ interior	2	[-]
Densidad de malla	2	[vértice/área ²]
Radio Densidad de malla	0,8	[-]
Tolerancia GMRES	0,00001	[-]
Máxima iteración SLIC	50	[-]
Tolerancia SLIC	0,001	[-]
ΔG	[-]	[kcal/mol]

Cuadro 4.3: Valores y parámetros asociados a ensayos modelo SLIC casos densidad de malla 2 UBQ.

α	β	γ	ΔG
0.5	60.	-0.5	-602.68
0.5	-10.	-0.5	-605.52
0.5	10.	-0.5	-629.43
0.2	10.	-0.5	-620.37
0.2	0.	-0.5	-616.7
-0.8	-5.	-0.5	-635.47
-0.8	-5.	-60.	-616.7
-0.8	-5.	-10.	-616.7
-0.8	-15.	-10.	-616.7
-0.8	5.	-10.	-616.7
-0.8	15.	-10.	-616.7
-2.	25.	-10.	-616.7
-2.	125.	-7.	-616.77
0.5	125.	0.	Diverge

α	β	γ	ΔG
-2.	125.	-0.9	Diverge
2.	10.	0.	Diverge
1.1	10.	0.	Diverge
-0.5	10.	-0.5	-614.08
-0.5	-10.	-0.5	-646.07
-1.	-10.	-1.	-662.08
-0.5	30.	-0.5	-651.45
-0.9	30.	0.9	-583.47
-0.9	13.	0.9	-597.8
-0.9	4.	0.9	-610.66
-0.9	-13.	0.9	-630.5
-0.9	-7.	0.9	-625.62
-0.2	10.	0.9	-611.72

Anexo D: Tabla resultados 1AJF

SLIC	Magnitud	Unidad
$\hat{\kappa}$	0,125	[1/Å]
ε exterior	80	[-]
ε interior	4	[-]
Densidad de malla	1	[vértice/área ²]
Radio Densidad de malla	0,8	[-]
Tolerancia GMRES	0,00001	[-]
Máxima iteración SLIC	50	[-]
Tolerancia SLIC	0,001	[-]
ΔG	[-]	[kcal/mol]
ΔG objetivo	-1155	[kcal/mol]
Error absoluto ΔG	[-]	[kcal/mol]
α equivalente	$0,7\alpha+0,3\gamma$	[-]
Tiempo	[-]	[s]

Cuadro 4.5: Valores y parámetros asociados a ensayos modelo SLIC casos densidad de malla 1 de 1AJF.

Con ΔG objetivo extraído de refinación Fem-Bem, se calculo Error absoluto de ΔG en los ensayos SLIC.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
0.	0.	0.	0.	-1147.27	7.73	180.
0.2	-0.5	-0.01	10.	-1134.41	20.59	180.
0.5	-0.5	0.2	60.	-1073.52	81.48	180.
0.5	-0.5	0.2	15.	-1118.04	36.96	180.
0.5	-0.5	0.2	5.	-1133.63	21.37	180.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
0.5	-0.5	0.2	1.	-1139.84	15.16	180.
0.5	-0.5	0.2	0.	-1141.34	13.66	180.
0.9	-0.9	0.36	-5.	-1144.42	10.58	180.
0.5	-0.5	0.2	-10.	Diverge	0.	180.
0.2	-0.3	0.05	-10.	-1146.82	8.18	180.
0.9	-0.3	0.54	-10.	-1177.53	22.53	180.
0.5	-0.3	0.26	-10.	Diverge	0.	180.
0.5	-0.3	0.26	-15.	Diverge	0.	360.
0.05	0.	0.035	-20.	-1145.19	9.81	180.
0.1	0.	0.07	-20.	-1148.34	6.66	180.
0.1	0.05	0.085	-20.	-1148.61	6.39	180.
0.1	0.09	0.097	-20.	-1148.81	6.19	180.
0.1	0.099	0.0997	-20.	-1148.86	6.14	180.
0.1	0.099	0.0997	-21.	-1148.95	6.05	180.
0.1	0.099	0.0997	-25.	-1149.48	5.52	200.
0.11	0.099	0.1067	-25.	-1153.96	1.04	200.
0.113	0.099	0.1088	-25.	-1157.	2.	220.
0.111	0.099	0.1074	-25.	-1143.59	11.41	220.
0.112	0.099	0.1081	-25.	Diverge	0.	0.
0.1125	0.099	0.10845	-25.	Diverge	0.	0.
0.9	-0.9	0.36	-25.	-1173.12	18.12	180.
0.8	-0.9	0.29	-25.	-1150.94	4.06	180.
0.85	-0.9	0.325	-25.	-1169.65	14.65	180.
0.81	-0.9	0.297	-25.	-1158.8	3.8	180.
0.805	-0.9	0.2935	-25.	-1155.62	0.62	220.
0.804	-0.9	0.2928	-25.	-1154.79	0.21	230.
0.8041	-0.9	0.29287	-25.	-1154.72	0.28	240.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
0.9	-0.98	0.336	-25.	Diverge	0.	0.
0.85	-0.94	0.313	-25.	-1150.2	4.8	240.
0.85	-0.92	0.319	-25.	-1164.52	9.52	180.
0.85	-0.928	0.3166	-25.	-1160.92	5.92	180.
0.85	-0.92	0.319	-25.	Diverge	0.	0.
0.84	-0.928	0.3096	-25.	-1155.07	0.074	180.
0.83	-0.92	0.305	-25.	-1155.55	0.55	180.
0.7	-0.9	0.22	-20.	Diverge	0.	0.
0.8	-0.9	0.29	-20.	-1165.32	10.32	180.
0.8	-0.9	0.29	-30.	-1172.15	17.15	180.
0.8	-0.9	0.29	-22.	-1165.74	10.74	180.
0.8	-0.9	0.29	-21.	-1167.55	12.55	180.
0.8	-0.9	0.29	-26.	-1163.51	8.51	120.
0.8	-0.9	0.29	-25.5	-1159.1	4.1	120.
0.8	-0.9	0.29	-25.4	-1157.9	2.9	120.
0.8	-0.9	0.29	-25.3	-1156.37	1.37	120.
0.8	-0.9	0.29	-25.2	-1154.84	0.16	120.
-0.9	0.9	-0.36	13.	Diverge	0.	0.
-0.5	0.5	-0.2	10.	Diverge	0.	0.
-0.5	0.5	-0.2	20.	-1165.84	10.84	180.
-0.5	0.5	-0.2	25.	-1173.88	18.88	180.
-0.5	0.5	-0.2	30.	-1181.24	26.24	180.
-0.5	0.5	-0.2	45.	-1196.74	41.74	180.
-0.5	0.5	-0.2	50.	-1200.53	45.53	180.
-0.5	0.5	-0.2	55.	-1203.85	48.85	180.
-0.5	0.5	-0.2	60.	-1206.77	51.77	180.
-0.5	0.5	-0.2	70.	-1211.63	56.63	180.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
-0.2	0.9	0.13	10.	-1143.69	11.31	180.
-0.2	0.9	0.13	15.	-1143.98	11.02	180.
-0.2	0.9	0.13	20.	-1143.62	11.38	180.
-0.2	0.9	0.13	30.	-1135.21	19.79	200.
-0.2	0.9	0.13	40.	-1141.37	13.63	220.
-0.2	0.9	0.13	50.	Diverge	0.	180.
-0.2	0.9	0.13	60.	Diverge	0.	180.
-0.2	0.9	0.13	70.	Diverge	0.	180.
-0.4	0.2	-0.22	5.	-1147.27	7.73	180.
-0.4	0.2	-0.22	10.	Diverge	0.	180.
-0.4	0.2	-0.22	20.	-1175.76	20.76	180.
-0.4	0.2	-0.22	30.	-1189.8	34.8	180.
-0.4	0.2	-0.22	40.	-1204.52	49.52	180.
-0.4	0.2	-0.22	50.	-1216.06	61.06	180.
-0.4	0.2	-0.22	60.	-1225.18	70.18	180.
-0.4	0.2	-0.22	70.	-1232.44	77.44	180.
-0.4	0.2	-0.22	80.	-1238.27	83.27	180.
-0.9	0.1	-0.6	50.	Diverge	0.	0.
-0.9	0.1	-0.6	40.	Diverge	0.	0.
-0.9	0.1	-0.6	30.	-1400.84	245.84	520.
-0.9	0.1	-0.6	20.	-1273.92	118.92	180.
-0.9	0.1	-0.6	10.	-1188.26	33.26	180.
-0.9	0.1	-0.6	5.	Diverge	0.	180.
0.7	-0.3	0.4	10.	-1121.02	33.98	180.
0.7	-0.3	0.4	20.	-1106.68	48.32	180.
0.7	-0.3	0.4	30.	-1095.71	59.29	180.
0.7	-0.3	0.4	40.	-1087.3	67.7	180.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
0.7	-0.3	0.4	50.	-1080.8	74.2	180.
0.7	-0.3	0.4	60.	-1075.66	79.34	180.
0.9	-0.1	0.6	10.	-1124.85	30.15	180.
0.9	-0.1	0.6	20.	-1084.15	70.85	720.
0.9	-0.1	0.6	30.	Diverge	0.	0.
0.9	-0.1	0.6	40.	Diverge	0.	0.
0.9	-0.1	0.6	50.	Diverge	0.	0.
0.9	-0.1	0.6	60.	Diverge	0.	0.
-0.5	0.5	-0.2	-15.	-1118.04	36.96	180.
-0.5	0.5	-0.2	-20.	-1110.71	44.29	180.
-0.5	0.5	-0.2	-25.	-1103.98	51.02	180.
-0.5	0.5	-0.2	-30.	-1097.91	57.09	180.
-0.5	0.5	-0.2	-45.	-1083.48	71.52	180.
-0.5	0.5	-0.2	-50.	-1079.75	75.25	180.
-0.5	0.5	-0.2	-55.	-1076.45	78.55	180.
-0.5	0.5	-0.2	-60.	-1073.52	81.48	180.
-0.5	0.5	-0.2	-70.	-1068.6	86.4	180.
-0.7	0.3	-0.4	-5.	-1130.16	24.84	180.
-0.7	0.3	-0.4	-10.	-1121.02	33.98	180.
-0.7	0.3	-0.4	-15.	-1113.35	41.65	180.
-0.7	0.3	-0.4	-20.	-1106.68	48.32	180.
-0.7	0.3	-0.4	-25.	-1100.83	54.17	180.
-0.7	0.3	-0.4	-30.	-1095.71	59.29	180.
-0.7	0.3	-0.4	-35.	-1091.23	63.77	180.
-0.7	0.3	-0.4	-40.	-1087.3	67.7	180.
-0.7	0.3	-0.4	-50.	-1080.8	74.2	180.
-0.7	0.3	-0.4	-60.	-1075.66	79.34	180.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
-0.7	0.3	-0.4	-70.	-1071.52	83.48	180.
-0.9	0.1	-0.6	-70.	Diverge	0.	0.
-0.9	0.1	-0.6	-60.	Diverge	0.	0.
-0.9	0.1	-0.6	-50.	Diverge	0.	0.
-0.9	0.1	-0.6	-40.	Diverge	0.	0.
-0.9	0.1	-0.6	-30.	Diverge	0.	0.
-0.9	0.1	-0.6	-20.	Diverge	0.	0.
-0.9	0.1	-0.6	-10.	-1124.85	30.15	120.
-0.9	0.1	-0.6	-5.	-1128.1	26.9	180.
-0.4	0.7	-0.07	-5.	-1136.03	18.97	180.
-0.4	0.7	-0.07	-10.	-1130.02	24.98	180.
-0.4	0.7	-0.07	-15.	-1123.65	31.35	180.
-0.4	0.7	-0.07	-20.	-1117.28	37.72	180.
-0.4	0.7	-0.07	-25.	-1111.14	43.86	180.
-0.4	0.7	-0.07	-30.	-1105.38	49.62	180.
-0.4	0.7	-0.07	-40.	-1095.31	59.69	180.
-0.4	0.7	-0.07	-50.	-1087.16	67.84	180.
-0.2	0.9	0.13	-10.	-1136.48	18.52	180.
-0.2	0.9	0.13	-15.	-1133.38	21.62	180.
-0.2	0.9	0.13	-20.	-1130.01	24.99	180.
-0.2	0.9	0.13	-30.	-1122.95	32.05	180.
-0.4	0.2	-0.22	-40.	-1116.24	38.76	180.
-0.4	0.2	-0.22	-50.	-1110.38	44.62	180.
-0.4	0.2	-0.22	-60.	-1105.48	49.52	180.
-0.4	0.2	-0.22	-70.	-1101.46	53.54	180.
-0.5	-0.5	-0.5	5.	-1148.36	6.64	180.
-0.5	-0.5	-0.5	10.	Diverge	0.	0.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
-0.5	-0.5	-0.5	20.	-1196.1	41.1	180.
-0.5	-0.5	-0.5	25.	-1221.48	66.48	180.
-0.5	-0.5	-0.5	30.	-1251.37	96.37	180.
-0.5	-0.5	-0.5	45.	-1374.41	219.41	720.
-0.5	-0.5	-0.5	50.	Diverge	0.	0.
-0.5	-0.5	-0.5	55.	Diverge	0.	0.
-0.5	-0.5	-0.5	60.	Diverge	0.	0.
-0.5	-0.5	-0.5	70.	Diverge	0.	0.
-0.2	-0.9	-0.41	10.	-1146.56	8.44	180.
-0.2	-0.9	-0.41	15.	-1150.17	4.83	180.
-0.2	-0.9	-0.41	20.	-1149.94	5.06	200.
-0.2	-0.9	-0.41	30.	Diverge	0.	0.
-0.2	-0.9	-0.41	40.	Diverge	0.	0.
-0.2	-0.9	-0.41	50.	-1185.03	30.03	180.
-0.2	-0.9	-0.41	60.	-1199.32	44.32	180.
-0.4	-0.2	-0.34	10.	Diverge	0.	0.
-0.4	-0.2	-0.34	20.	-1180.28	25.28	180.
-0.4	-0.2	-0.34	30.	-1213.52	58.52	180.
-0.4	-0.2	-0.34	40.	-1243.37	88.37	180.
-0.4	-0.2	-0.34	50.	-1270.7	115.7	180.
-0.4	-0.2	-0.34	60.	-1294.5	139.5	180.
-0.4	-0.2	-0.34	70.	-1314.72	159.72	180.
-0.4	-0.2	-0.34	80.	-1331.81	176.81	180.
-0.9	-0.1	-0.66	50.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.1	-0.66	40.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.1	-0.66	30.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.1	-0.66	20.	-1304.52	149.52	180.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
-0.9	-0.1	-0.66	10.	-1192.53	37.53	180.
-0.5	-0.5	-0.5	-10.	-1133.7	21.3	180.
-0.5	-0.5	-0.5	-20.	-1144.28	10.72	180.
-0.5	-0.5	-0.5	-25.	-1155.71	0.71	720.
-0.5	-0.5	-0.5	-30.	-1210.15	55.15	720.
-0.5	-0.5	-0.5	-45.	Diverge	0.	0.
-0.5	-0.5	-0.5	-50.	Diverge	0.	0.
-0.5	-0.5	-0.5	-55.	Diverge	0.	0.
-0.5	-0.5	-0.5	-60.	Diverge	0.	0.
-0.5	-0.5	-0.5	-70.	Diverge	0.	0.
-0.7	-0.9	-0.76	-5.	-1136.79	18.21	180.
-0.7	-0.9	-0.76	-10.	-1138.73	16.27	180.
-0.7	-0.9	-0.76	-15.	-1121.83	33.17	300.
-0.7	-0.9	-0.76	-20.	-1143.21	11.79	720.
-0.7	-0.9	-0.76	-30.	Diverge	0.	0.
-0.7	-0.9	-0.76	-40.	Diverge	0.	0.
-0.7	-0.9	-0.76	-50.	Diverge	0.	0.
-0.7	-0.2	-0.55	-5.	-1131.57	23.43	180.
-0.7	-0.2	-0.55	-10.	-1130.07	24.93	180.
-0.7	-0.2	-0.55	-25.	Diverge	0.	0.
-0.7	-0.2	-0.55	-30.	Diverge	0.	0.
-0.7	-0.2	-0.55	-35.	Diverge	0.	0.
-0.7	-0.2	-0.55	-40.	Diverge	0.	0.
-0.7	-0.2	-0.55	-50.	Diverge	0.	0.
-0.7	-0.2	-0.55	-60.	Diverge	0.	0.
-0.7	-0.2	-0.55	-70.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.1	-0.66	-70.	Diverge	0.	0.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
-0.9	-0.1	-0.66	-60.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.1	-0.66	-50.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.1	-0.66	-40.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.1	-0.66	-30.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.1	-0.66	-20.	-1090.24	64.76	720.
-0.9	-0.1	-0.66	-10.	-1174.63	19.63	720.
-0.9	-0.1	-0.66	-5.	-1129.29	25.71	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-5.	-1138.55	16.45	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-10.	-1137.87	17.13	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-15.	-1139.84	15.16	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-20.	-1144.54	10.46	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-25.	-1151.3	3.7	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-30.	-1159.3	4.3	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-40.	-1177.1	22.1	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-50.	-1199.54	44.54	720.
-0.2	-0.9	-0.41	-10.	-1139.26	15.74	100.
-0.2	-0.9	-0.41	-15.	-1139.23	15.77	100.
-0.2	-0.9	-0.41	-20.	-1139.48	15.52	100.
-0.2	-0.9	-0.41	-30.	-1140.05	14.95	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-40.	-1140.51	14.49	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-50.	-1140.9	14.1	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-60.	-1141.26	13.74	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-70.	-1141.56	13.44	180.
-0.4	-0.9	-0.55	-80.	-1141.8	13.2	180.
-0.9	-0.9	-0.9	10.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.9	-0.9	20.	-1230.27	75.27	120.
-0.9	-0.9	-0.9	30.	Diverge	0.	0.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
-0.9	-0.9	-0.9	40.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.9	-0.9	50.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.9	-0.9	60.	Diverge	0.	0.
0.9	0.9	0.9	10.	Diverge	0.	0.
0.9	0.9	0.9	20.	Diverge	0.	0.
0.9	0.9	0.9	30.	Diverge	0.	0.
0.9	0.9	0.9	40.	Diverge	0.	0.
0.9	0.9	0.9	50.	Diverge	0.	0.
0.7	0.9	0.76	10.	-1138.73	16.27	160.
0.7	0.9	0.76	20.	Diverge	0.	0.
0.7	0.9	0.76	30.	Diverge	0.	0.
0.7	0.9	0.76	40.	Diverge	0.	0.
0.7	0.9	0.76	50.	Diverge	0.	0.
0.3	0.9	0.48	10.	-1138.44	16.56	69.
0.3	0.9	0.48	20.	-1140.33	14.67	77.
0.3	0.9	0.48	30.	-1143.51	11.49	75.
0.3	0.9	0.48	40.	-1146.3	8.7	78.
0.3	0.9	0.48	50.	-1148.7	6.3	78.
0.9	0.7	0.84	10.	-1122.	33.	411.
0.9	0.7	0.84	20.	-1095.5	59.5	900.
0.9	0.7	0.84	30.	Diverge	0.	0.
0.9	0.7	0.84	40.	Diverge	0.	0.
0.9	0.7	0.84	50.	Diverge	0.	0.
0.9	0.3	0.72	10.	-1149.77	5.23	780.
0.9	0.3	0.72	20.	Diverge	0.	0.
0.9	0.3	0.72	30.	Diverge	0.	0.
0.9	0.3	0.72	40.	Diverge	0.	0.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
0.9	0.3	0.72	50.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.9	-0.9	-10.	-1151.22	3.78	480.
-0.9	-0.9	-0.9	-20.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.9	-0.9	-30.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.9	-0.9	-40.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.9	-0.9	-50.	Diverge	0.	0.
-0.9	-0.9	-0.9	-60.	Diverge	0.	0.
0.9	0.9	0.9	-10.	Diverge	0.	0.
0.9	0.9	0.9	-20.	-1230.27	75.27	125.
0.9	0.9	0.9	-30.	Diverge	0.	0.
0.9	0.9	0.9	-40.	Diverge	0.	0.
0.9	0.9	0.9	-50.	Diverge	0.	0.
0.7	0.9	0.76	-10.	Diverge	0.	0.
0.7	0.9	0.76	-20.	-1199.69	44.69	120.
0.7	0.9	0.76	-30.	-1289.47	134.47	600.
0.7	0.9	0.76	-40.	Diverge	0.	0.
0.7	0.9	0.76	-50.	Diverge	0.	0.
0.3	0.9	0.48	-10.	-1149.09	5.91	80.
0.3	0.9	0.48	-20.	Diverge	0.	0.
0.3	0.9	0.48	-30.	-1169.21	14.21	180.
0.3	0.9	0.48	-40.	-1200.67	45.67	84.
0.3	0.9	0.48	-50.	-1228.57	73.57	70.
0.9	0.7	0.84	-10.	-1173.04	18.04	104.
0.9	0.7	0.84	-20.	-1264.95	109.95	185.
0.9	0.7	0.84	-30.	Diverge	0.	0.
0.9	0.7	0.84	-40.	Diverge	0.	0.
0.9	0.7	0.84	-50.	Diverge	0.	0.

α	γ	α equivalente	β	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
0.9	0.3	0.72	-10.	-1190.48	35.48	120.
0.9	0.3	0.72	-20.	-1314.5	159.5	185.
0.9	0.3	0.72	-30.	Diverge	0.	0.
0.9	0.3	0.72	-40.	Diverge	0.	0.
0.9	0.3	0.72	-50.	Diverge	0.	0.

SLIC	Magnitud	Unidad
$\hat{\kappa}$	0,125	[1/Å]
ε exterior	80	[-]
ε interior	4	[-]
Densidad de malla	2	[vértice/área ²]
Radio Densidad de malla	0,8	[-]
Tolerancia GMRES	0,00001	[-]
Máxima iteración SLIC	50	[-]
Tolerancia SLIC	0,001	[-]
ΔG	[-]	[kcal/mol]
ΔG objetivo	-1129	[kcal/mol]

Cuadro 4.7: Valores y parámetros asociados a ensayos modelo SLIC casos densidad de malla 2 de 1AJF.

Con ΔG objetivo extraído de refinación Fem-Bem, se calculo Error absoluto ΔG , en este caso no se midió tiempo a todos los casos.

α	β	γ	ΔG	Error absoluto ΔG
0.	0.	0.	-1123.35	5.65
0.2	10.	-0.5	-1112.33	16.67
0.5	60.	-0.5	-1059.16	69.84

α	β	γ	ΔG	Error absoluto ΔG
0.5	15.	-0.5	-1099.77	29.23
0.5	5.	-0.5	-1111.62	17.38
0.5	1.	-0.5	-1116.28	12.72
0.5	0.	-0.5	-1117.4	11.6
0.1	-25.	0.099	-1123.5	5.5
0.112	25.	0.099	-1123.51	5.49
0.113	-25.	0.099	-1121.9	7.1
0.1125	-25.	0.099	Diverge	Diverge
0.111	-25.	0.099	Diverge	Diverge
0.8	-25.4	-0.9	-1125.49	3.51

SLIC	Magnitud	Unidad
$\hat{\kappa}$	0,125	[1/Å]
ε exterior	80	[-]
ε interior	4	[-]
Densidad de malla	4	[vértice/área ²]
Radio Densidad de malla	0,8	[-]
Tolerancia GMRES	0,00001	[-]
Máxima iteración SLIC	50	[-]
Tolerancia SLIC	0,001	[-]
ΔG	[-]	[kcal/mol]
ΔG objetivo	-1116	[kcal/mol]
Tiempo	[-]	[s]

Cuadro 4.9: Valores y parámetros asociados a ensayos modelo SLIC casos densidad de malla 4 de 1AJF.

Con ΔG objetivo extraído de refinación Fem-Bem, se calculo Error absoluto ΔG .

α	β	γ	ΔG	Error absoluto ΔG	Tiempo
0.	0.	0.	-1111.16	4.84	[-]
0.5	-12.	-0.5	Diverge	Diverge	18000
0.5	1.	-0.5	-1104.2	11.8	5400
0.1	-25.	0.099	-1111.22	4.78	4080
0.113	-25.	0.099	-1110.16	5.84	13620
0.81	-25.	-0.9	Diverge	Diverge	16200
0.8	-25.4	-0.9	Diverge	Diverge	11400