

UNIVERSIDAD TÉCNICA FEDERICO SANTA MARÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MECÁNICA.

Memoria de Titulación para optar al Título de Ingeniero Civil Mecánico

Determinación de fuerzas electrostáticas en el modelo de
solvente implícito usando método de elementos de frontera

Ian George Addison-Smith Romero

Profesor Guía: Ph.D. Christopher Cooper V.
Profesor Correferente: Ph.D. Alejandro Pacheco S.

Marzo, 2022

Agradecimientos

A mis padres por el amor y comprensión, por apoyarme en mi elección profesional, en mis futuras decisiones y asegurar mi bienestar a lo largo de ya 23 años de manera desinteresada

A mis amigos de la universidad por el apoyo a lo largo de estos 6 años de estudio, por las tardes de relax en la universidad y las conversaciones ahora a la distancia, además de las reuniones varias para discutir diversos temas

Al profesor Christopher Cooper por el constante apoyo, e interés en el tema, siendo un fundamental pilar para que la tesis llegara a esta instancia. Al profesor Alejandro Pacheco por participar como profesor correferente en esta memoria

A todos los que me apoyaron con diversas ideas, consejos, aportes para esta tesis, los cuales fueron fundamentales para seguir adelante.

Resumen

En la modelación de las interacciones electrostáticas en proteínas disueltas en medios iónicos se distinguen los modelos continuos que resuelven la Ecuación de Poisson-Boltzmann, el cual en conjunto del uso del método de elementos de frontera (BEM) permite calcular cantidades de interés como la energía de solvatación y la fuerza de solvatación en una biomolécula.

En este trabajo se establece una nueva estrategia de determinación de fuerza electrostáticas con BEM, la cual separa los distintos términos de la fuerza y los calcula por separado para luego con la suma de los términos reconstruir la fuerza total. Se realiza comparación en el caso de una proteína con el software APBS logrando resultados semejantes, y también para el caso de dos proteínas interactuando con diversos métodos como el trabajo virtual, cargas de prueba y el software de cálculo de fuerza DelPhiForce, obteniendo resultados coherentes entre todos los métodos y el nuevo propuesto.

Se descubre que esta estrategia es más flexible computacionalmente al entrar en el post procesamiento con solo los resultados de una simulación, a diferencia de otras donde se requiere realizar los cálculos sobre varias configuraciones. Aunque se requiere varias cifras significativas de precisión en los resultados debido a que la suma de términos para calcular la fuerza de solvatación involucra sumar números varios órdenes de magnitud que son opuestos entre sí.

Keywords – Poisson-Boltzmann, BEM, Fuerzas electrostáticas

Abstract

In the modelling of electrostatic interactions of proteins dissolved in ionic solvents, continuous models, which solve the Poisson-Boltzmann Equation, stand out. Used together with the boundary element method (BEM) allows the calculation of quantities of interest, such as the solvation energy and the solvation force in a biomolecule.

In this work, a new electrostatic force determination for BEM is established, which separates the different terms of the force and calculates them separately, and then rebuilds the total force with the sum of the terms. A comparison is made in the case of a protein with the APBS software achieving similar results, and also in the case of two interacting proteins where it is compared with various methods such as virtual work, test charges and the DelPhiForce force calculation software, obtaining consistent results between all the methods and the new one proposed.

It is discovered that this strategy is more flexible computationally when entering the post-processing with only the results of one simulation, unlike others where it is required to perform the calculations on various configurations. Although it is also observed that several significant digits of precision are required in the results, because the sum of terms to calculate the solvation force involves adding numbers separated by several orders of magnitude, which are opposite to each other.

Keywords – Poisson-Boltzmann, BEM, Electrostatics forces

Índice general

Agradecimientos

Resumen

Abstract

1. Introducción	1
1.1. Objetivo General	2
1.2. Objetivos Específicos	2
2. Marco Teórico	4
2.1. Modelo de solvente implícito	4
2.1.1. Electrostática en un medio dieléctrico	5
2.1.2. Ecuación de Poisson-Boltzmann	7
2.1.3. Superficie soluto-solvente	9
2.1.4. Interacción electrostática entre proteínas	10
2.2. Energía libre de un sistema	11
2.2.1. Ecuación de Euler-Lagrange	11
2.2.2. Energía libre mínima de un sistema	12
2.2.3. Consistencia con Poisson-Boltzmann	16
2.2.4. Energía de solvatación y enlace	17
2.3. Método de elementos de frontera	19
2.3.1. Operadores	19
2.3.2. Ecuaciones integrales de frontera para el soluto	19
2.3.3. Ecuaciones integrales de frontera para el solvente	22
2.3.4. Ecuaciones integrales de frontera para la interacción de dos superficies	24
2.3.5. Sistema de ecuaciones para una superficie	25
2.3.6. Sistema de ecuaciones para dos superficies	25
3. Metodología	27
3.1. Expresiones teóricas para la fuerza electrostática	27
3.1.1. Forma diferencial de la fuerza electrostática	27

3.1.2.	Forma integral de las fuerzas electrostáticas	30
3.2.	Fuerzas en un sistema	33
3.2.1.	Fuerza de Coulomb	33
3.2.2.	Fuerza de solvatación y fuerza de enlace	33
3.3.	Métodos de cálculo	34
3.3.1.	Método de desplazamientos virtuales	34
3.3.2.	Método de las cargas de prueba	35
3.3.3.	Evaluación directa de los términos que componen la fuerza total	37
3.3.4.	Evaluación de la forma integral de la fuerza electrostática	40
3.4.	Software de calculo computacional	41
3.4.1.	Bempp	41
3.4.2.	APBS	42
3.4.3.	DelphiForce	42
4.	Resultados y Discusión	43
4.1.	Fuerzas de solvatacion en una superficie	43
4.1.1.	Carga centrada	44
4.1.2.	Cargas asimétricas	47
4.1.3.	Metanol	50
4.1.4.	Arginina	52
4.2.	Fuerzas de enlace entre superficies	55
4.2.1.	Carga centrada con carga centrada	56
4.2.2.	Arginina con carga centrada	61
4.2.3.	Arginina con metanol	64
5.	Conclusión	69
	Referencias	71

Índice de tablas

4.1. Cálculo de fuerzas y energía de solvatacion sobre la carga centrada usando Bempp	44
4.2. Cálculo de fuerzas y energía de solvatacion sobre la carga centrada usando APBS con malla 20x20x20 Å ³	45
4.3. Cálculo de fuerzas y energía de solvatacion sobre las cargas asimétricas usando Bempp	47
4.4. Cálculo de fuerzas y energías de solvatacion sobre la esfera carga centrada usando APBS y una malla 20x20x20 Å ³	48
4.5. Cálculo de fuerzas y energía de solvatacion sobre el metanol usando Bempp	50
4.6. Cálculo de fuerzas y energías de solvatacion sobre el metanol usando APBS y una malla 20x20x20 Å ³	51
4.7. Cálculo de fuerzas y energía de solvatacion sobre la arginina usando Bempp	53
4.8. Cálculo de fuerzas y energía de solvatacion sobre la arginina usando APBS con malla 30x30x30 Å ³	54
4.9. Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre cargas usando evaluación directa de expresiones en Bempp	57
4.10. Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre cargas usando el método de las cargas de prueba y DelPhiForce	57
4.11. Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre la arginina y la carga centrada usando evaluación directa de expresiones en Bempp	61
4.12. Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre la arginina y la carga centrada usando el método de las cargas de prueba y DelPhiForce	62
4.13. Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre la arginina y el metanol usando evaluación directa de expresiones en Bempp	65
4.14. Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre la arginina y el metanol usando el método de las cargas de prueba y DelPhiForce	65

Índice de figuras

2.1. Esquemas de modelo solvente explícito e implícito [1]	5
2.2. Esquema del modelo de Solvente Implícito [2]	7
2.3. Tipos de superficies entre soluto y solvente [2]	9
2.4. Esquema de dos proteínas interactuando	10
2.5. Energías libres en la disolución de una molécula[3]	17
3.1. Esquema de dos proteínas interactuando con la segunda con cargas apagadas	36
3.2. Sistema de coordenadas auxiliar en la frontera del soluto y el solvente [4] .	38
4.1. Esquema y mallado de esfera carga centrada	44
4.2. Fuerzas y energías de solvatacion para la carga centrada	46
4.3. Esquema y mallado de cargas asimétricas	47
4.4. Fuerzas y energías de solvatacion para las cargas asimétricas	49
4.5. Esquema y mallado del metanol	50
4.6. Fuerzas y energías de solvatacion para el metanol	52
4.7. Esquema y mallado de la arginina	53
4.8. Fuerzas y energías de solvatacion para la arginina	55
4.9. Esquema de dos proteínas interactuando	56
4.10. Fuerzas de enlace para la carga 1 en el complejo de cargas centradas	58
4.11. Fuerzas de enlace para la carga 2 para el complejo de cargas centradas . .	59
4.12. Energías de solvatacion y enlace para el complejo de cargas centradas . . .	60
4.13. Fuerzas de enlace para la arginina en el complejo arginina y esfera	62
4.14. Fuerzas de enlace para la esfera en el complejo arginina y esfera	63
4.15. Energías de solvatacion y enlace para el complejo arginina y esfera	64
4.16. Fuerzas de enlace para la arginina en el complejo arginina metanol	66
4.17. Fuerzas de enlace para la esfera en el complejo arginina metanol	67
4.18. Energías de solvatacion y enlace para el complejo arginina y metanol . . .	68

Capítulo 1

Introducción

La modelación de la electrostática en biomoléculas es una parte esencial del análisis funcional, permitiendo identificar zonas de unión o repulsión entre moléculas, cuantificar la energía de solvatación necesaria para disolver una biomolécula, describir la interacción de un biosensor con una especie [5], y de forma no tan generalizada encontrar las fuerzas electrostáticas que surgen de la interacción entre biomoléculas puestas en un medio electrolítico. Este fenómeno físico se puede trabajar de distintas maneras, una es la dinámica molecular, la cual representa de manera detallada cada uno de los átomos con las cadenas que los conforman y las interacciones que tienen entre si dentro de una molécula con un alto costo computacional debido a la representación discreta de cada uno de los átomos, otra alternativa que es la que se abordara dentro de este trabajo son los modelos continuos a través de la ecuación de Poisson-Boltzmann, donde se opta por una representación continua de los átomos del solvente, que sacrifican el detalle de la representación física pero entregan mayor flexibilidad en costo computacional para crecer en tamaño de biomoléculas.

Respecto a las fuerzas electrostáticas no hay una estrategia cerrada como si pasa con la energía de solvatación. Una de las razones es que existen distintas formulaciones para su cálculo [6][7], y además están son dependientes del método de resolución elegido como diferencias finitas [8][9], elementos finitos [10] y elementos de frontera [11][12][13], donde estas formulaciones se aplican directamente o de forma adaptada para el método en particular. En este trabajo se enfoca principalmente en el método de elementos de frontera,

donde se presenta una nueva estrategia de cálculo de fuerza en base a la descomposición de los distintos términos en integrales sobre el dominio y en la frontera, las cuales se calculan de forma directa por cada una de las moléculas resuelto el potencial y su derivada normal en la frontera. Esta nueva estrategia se compara con otras ya establecidas y con los software de modelacion APBS y DelphiForce, se analizan los rangos de aplicabilidad y la complejidad computacional que involucran.

Una de las aplicaciones del cálculo de fuerzas electrostáticas es la modelacion de la interacción a largas distancias entre biomoléculas, la cual induce el enlace entre un ligando y un receptor [14][15]. Esto se trabaja separando dos moléculas que se encuentran naturalmente unidas y luego calculando la fuerza a cada distancia se guía el movimiento del ligando hacia el receptor. Otra aplicación de las fuerzas calculadas usando la ecuación de Poisson-Boltzmann es la incorporación de estas dentro de las simulaciones de dinámica molecular, las cuales introducen la fuerza a la dinámica por medio de la segunda ley de Newton, obteniendo buenos resultados considerando un adecuado valor de la permitividad dieléctrica dentro del soluto [16]. Un desafío que tienen estas fuerzas calculadas con respecto a las que se pueden obtener en un modelo explícito es asignar la fuerza total a cada átomo ubicado al interior del soluto, donde para el modelo explícito resulta directo, no así en el modelo implícito [10][17]

1.1. Objetivo General

La modelación de las interacciones electrostáticas de biomoléculas disueltas en soluciones iónicas usando la ecuación de Poisson-Boltzmann permite, entre otras cosas, cuantificar la energía de solvatación y las fuerzas electrostáticas. El método de elementos de frontera es ampliamente utilizado para el cálculo de las energías, pero no así las fuerzas. En este trabajo se buscarán diversas estrategias de determinación de fuerzas electrostáticas utilizando el método de elementos de frontera.

1.2. Objetivos Específicos

Los objetivos específicos de este trabajo son

- Estudiar el estado del arte de la determinación de fuerzas electrostáticas
- Implementar cálculo de fuerzas electrostáticas en código Python3 usando librerías Bempp.
- Realizar cálculos de fuerzas electrostáticas para distintas moléculas, identificando sus componentes relevantes.
- Comparar resultados numéricos con respecto a otros software disponibles (DelphiForce, APBS).
- Comparar distintas formulaciones de fuerzas aplicables en el modelo de solvente implícito y su rango de aplicabilidad.

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. Modelo de solvente implícito

En la modelación de la electrostática para la solvatación de biomoléculas, existen diversos métodos para los cuales representar a la molécula y su solvente, los cuales se pueden agrupar a grandes rasgos entre el modelo de solvente explícito y el de solvente implícito. El modelo de solvente explícito representa de manera detallada al solvente con cada una de sus moléculas que se encuentra rodeando a la biomolécula, como se muestra en la Figura 2.1a, aunque este modelo entrega una descripción detallada del solvente, es uno de los más costosos numéricamente debido a la necesidad de representar cada molécula de este con todos sus grados de libertad y luego tener que integrar sobre esos grados de libertad para encontrar las cantidades energéticas de interés. Para la modelación de biomoléculas de gran escala o de la interacción de estas en un mismo solvente, se hace prohibitiva numéricamente la representación explícita del solvente.

En contraste con el modelo de solvente explícito, existe el modelo de solvente implícito, esquematizado en la Figura 2.1b, donde se representa cada una de las moléculas del solvente como un medio continuo polarizable. Esto a pesar de que puede resultar contra intuitivo por la naturaleza discreta del solvente tiene su justificación al ser una descripción que busca representar el comportamiento promedio, buscando las fluctuaciones macroscópicas por sobre las microscópicas. Se puede mostrar por medio de minimizar la energía libre del complejo, que este equilibrio existe cuando las concentraciones en el solvente siguen

una distribución de Boltzmann, como se detalla más adelante en el cálculo de la energía libre. A lo largo de este trabajo esta será la representación que se usará, debido a que la representación continua del medio permite poder aumentar el tamaño y la cantidad de biomoléculas con los recursos computacionales disponibles, además de reducir los tiempos de cálculos para moléculas de menor tamaño [18]

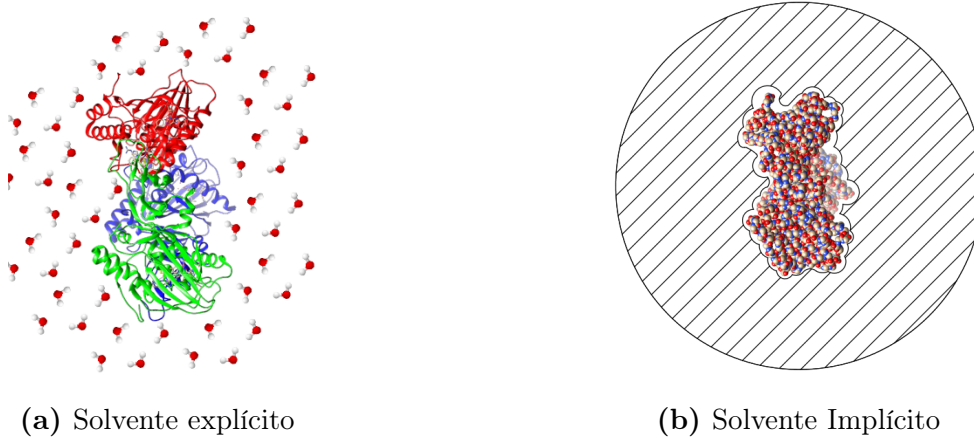


Figura 2.1: Esquemas de modelo solvente explícito e implícito [1]

2.1.1. Electrostática en un medio dieléctrico

Dentro de las leyes físicas que rigen la electrostática se encuentra la Ley de Gauss en su forma integral, como se muestra en la ecuación (2.1)

$$\oint_S E \cdot dS = \frac{q_{enc}}{\epsilon_0} \quad (2.1)$$

Esta ley relaciona los flujos netos de campo eléctrico que salen de una superficie S con la carga neta encerrada q_{enc} que contiene esta superficie y la permisividad del medio en el vacío ϵ_0 . Esta ley se puede expresar de forma equivalente ocupando el teorema de la divergencia en su forma diferencial, como se muestra a continuación:

$$\nabla \cdot E = \frac{\rho}{\epsilon_0} \quad (2.2)$$

Aquí se considera una densidad volumétrica de carga eléctrica ρ , la cual al integrar sobre la superficie S , resulte en la carga encerrada q_{enc} . Considerando además la condición de

campo irrotacional para el campo eléctrico que se puede desprender de la ecuación (2.3)

$$\nabla \times E = -\frac{\partial B}{\partial t} = 0 \quad (2.3)$$

Se puede definir un potencial electrostático ϕ , de modo de cumplir $E = -\nabla\phi$, así se puede reexpresar la Ley de Gauss en forma diferencial en función ahora de un potencial ϕ

$$\nabla^2\phi = -\frac{\rho}{\epsilon_0} \quad (2.4)$$

La ecuación (2.4) es conocida como la ecuación de Poisson, este potencial se relaciona con en el trabajo por unidad de carga necesario para mover una carga de una posición A a una B , lo cual matemáticamente se representa bajo la siguiente integral de línea

$$\int_A^B E \cdot dl = -(\phi(r_B) - \phi(r_A)) \quad (2.5)$$

Donde al ser el campo eléctrico E irrotacional no importa el camino escogido para el cálculo de la integral, por lo que se puede calcular directamente en base a evaluar el potencial ϕ en los extremos de la integral.

Para el caso de un medio distinto al vacío es necesario agregar el efecto de la respuesta de polarización que presenta el campo eléctrico por la presencia de un medio dieléctrico. Este campo eléctrico en presencia de un medio dieléctrico se le llama desplazamiento eléctrico D y es posible relacionarlo con el primero asumiendo un comportamiento lineal del medio dieléctrico, dejando así lo siguiente.

$$\begin{aligned} D &= \epsilon E \\ \epsilon &= \epsilon_0 (1 + \chi_e) \end{aligned} \quad (2.6)$$

Se tiene la constante χ_e como la susceptibilidad eléctrica del medio, esta permite relacionar la permitividad en el vacío con la permitividad en un medio dieléctrico dado.

Para la distribución de carga en el modelo de solvente implícito se considerara dos componentes de esta: un distribución de cargas fijas en el espacio correspondiente al soluto,

además de una móvil asociada a la distribución de los iones en el solvente.

$$\rho(x) = \rho_f(x) + \sum_{j=1}^M q_j c_j(x) = \rho_f(x) + \rho_m(x) \quad (2.7)$$

Con ρ_f, ρ_m la distribución fija y móvil de cargas respectivamente. De los términos asociados a la distribución móvil se tiene que q_j es la carga de la especie j de iones y c_j es su correspondiente concentración, la cual en el equilibrio sigue una distribución de Boltzmann de la forma:

$$c_j(x) = c_j^\infty e^{-\phi q_j / k_B T} \quad (2.8)$$

Considerando c_j^∞ es la concentración de los iones con carga q_j en el infinito, k_B es la constante de Boltzmann y T es la temperatura absoluta.

2.1.2. Ecuación de Poisson-Boltzmann

Teniendo la ecuación de Poisson (2.4), en un medio dieléctrico (2.6) con una distribución de cargas del tipo (2.7), se llega a la siguiente ecuación

$$\nabla^2 \phi = -\frac{1}{\varepsilon} \left(\rho_f(x) + \sum_{j=1}^M q_j c_j^\infty e^{-\phi q_j / k_B T} \right) \quad (2.9)$$

La cual es la ecuación de Poisson-Boltzmann en su forma no lineal, donde para el modelo de solvente implícito se distinguen dos regiones, una en el soluto con la distribución de cargas fijas ρ_f , y otra donde esta el solvente con la distribución de cargas móviles ρ_m . En la Figura 2.2 se muestra una proteína con un solvente de ejemplo

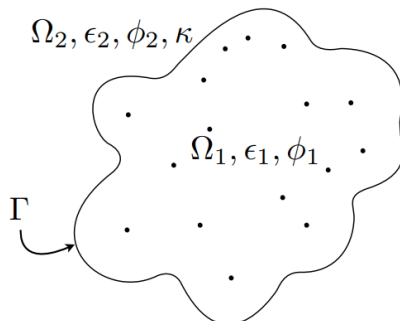


Figura 2.2: Esquema del modelo de Solvente Implícito [2]

Existe una región Ω_1 donde se encuentra la proteína (soluto), y una región Ω_2 la cual se encuentra el solvente, con distintas constantes dieléctricas entre regiones y una representación cuantitativa de los iones móviles por medio de la longitud inversa de Debye (κ). Esta consideración hace que se evalúe únicamente el término de las cargas del soluto ρ_f en el dominio Ω_1 y de forma similar, solo el término de las cargas móviles ρ_m en el dominio Ω_2 . Con esto se tiene que para el caso de la proteína, la distribución de carga queda únicamente como cargas puntuales:

$$\nabla^2 \phi = -\frac{1}{\varepsilon_1} \sum_{k=1}^N q_k \delta(x, x_k) \quad (2.10)$$

Observando que q_k es una carga puntual dentro del soluto y $\delta(x, x_k)$ es el delta de Dirac asociado a esa carga puntual. Para el caso del solvente se considera la distribución de carga móvil quedando:

$$\nabla^2 \phi = -\frac{1}{\varepsilon_2} \sum_{j=1}^M q_j c_j^\infty e^{-\phi q_j / k_B T} \quad (2.11)$$

Si el solvente se encuentra disuelto con cloruro de sodio (NaCl), se tienen dos especies de iones (Na^+ y Cl^-) en similar concentración y con cargas de valencias opuestas. Además linealizando el término exponencial a través de una serie de Maclaurin

$$e^{-\phi q_i / k_B T} = 1 + \frac{-\phi q_i}{k_B T} + O\left(\left(\frac{\phi q_i}{k_B T}\right)^2\right) \quad (2.12)$$

Reemplazando en la ecuación no lineal y cancelando términos semejantes, como sigue a continuación:

$$\begin{aligned} \nabla^2 \phi &= -\frac{1}{\varepsilon_2} \sum_{j=1}^2 q_j n_0 \left(1 + \frac{-\phi q_j}{k_B T}\right) \\ \nabla^2 \phi &= -\frac{1}{\varepsilon_2} \left(e^+ n_0 - \frac{n_0 (e^+)^2 \phi}{k_B T} - e^- n_0 - \frac{n_0 (e^-)^2 \phi}{k_B T} \right) \\ \nabla^2 \phi &= \frac{2n_0 (e^+)^2}{\varepsilon_2 k_B T} \phi \end{aligned} \quad (2.13)$$

Usando que n_0 es la concentración promedio de iones y e^+ la carga de un electrón, y que la cargas entre las especies son opuestas entre si, se llega a la ecuación de Poisson-Boltzmann

linealizada para el solvente:

$$\nabla^2 \phi = \kappa^2 \phi \quad (2.14)$$

Donde el inverso de la longitud de Debye κ para el caso de sal, se puede determinar como:

$$\kappa^2 = \frac{2n_0 (e^+)^2}{\epsilon_2 k_B T} \quad (2.15)$$

Finalmente las ecuaciones (2.10), (2.14), se pueden agrupar bajo el siguiente sistema de ecuaciones. Este el sistema de ecuaciones diferenciales parciales que modela el potencial eléctrico en una biomolécula, y el cual sera resuelto de forma numérica

$$\begin{aligned} \nabla^2 \phi_1(x) &= - \sum_{k=1}^N \frac{q_k}{\epsilon_1} \delta(x, x_k) && \text{en } \Omega_1 \\ \nabla^2 \phi_2(x) &= \kappa^2 \phi_2 && \text{en } \Omega_2 \\ \phi_1 &= \phi_2 && \text{en } \Gamma \\ \epsilon_1 \frac{\partial \phi_1}{\partial n} &= \epsilon_2 \frac{\partial \phi_2}{\partial n} && \text{en } \Gamma \end{aligned} \quad (2.16)$$

Se ocupan como condiciones de frontera, la continuidad del potencial eléctrico ϕ y la continuidad del desplazamiento eléctrico normal a la superficie de soluto

2.1.3. Superficie soluto-solvente

En la Figura 2.3, se muestran las principales superficies que se tienen en la disolución de un soluto en un solvente.

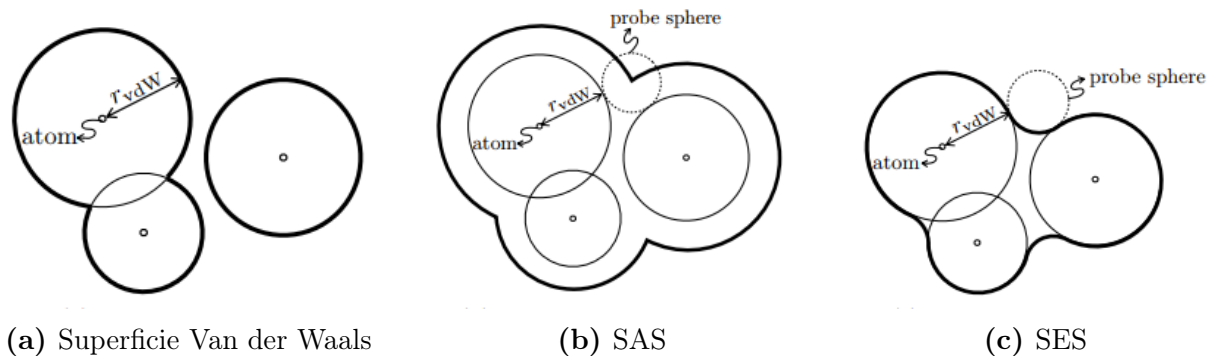


Figura 2.3: Tipos de superficies entre soluto y solvente [2]

La superficie 2.3a considera a la superficie como todo lo que se encuentra por la región

cubierta por el radio atómico de los átomos. La superficie 2.3b es la superficie accesible por el solvente (SAS), la cual se genera a través de seguir la trayectoria que tiene el centro de una probeta del tamaño de una molécula de agua ($\sim 1.4 \text{ \AA}$) la cual rueda a lo largo de la proteína. Para la modelación de la frontera de todas formas se ocupa la superficie excluyente de solvente 2.3c, la cual es la superficie más cercana que puede llegar la probeta que rueda a lo largo de la proteína

2.1.4. Interacción electrostática entre proteínas

La interacción electrostática entre proteínas se abordará en el caso solo de dos proteínas en el mismo medio electrolítico. Esto se ejemplifica en la Figura 2.4, donde se encuentran dos proteínas separadas bajo una distancia x entre si

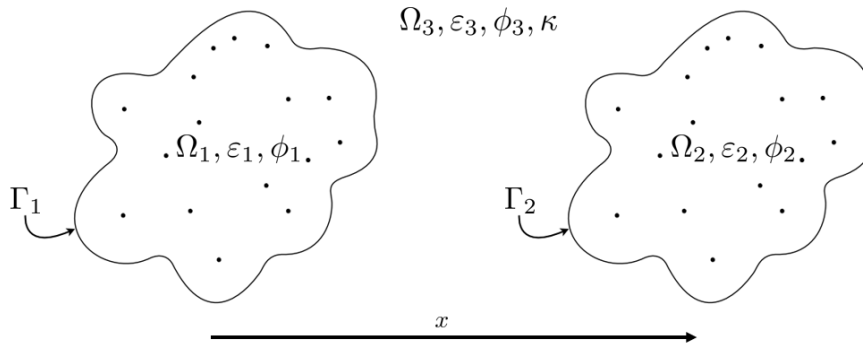


Figura 2.4: Esquema de dos proteínas interactuando

Se aplicara la ecuación de Poisson dentro de cada una de las proteínas y la ecuación de Poisson-Boltzmann en el solvente que las rodea a ambas. Manteniendo la misma descripción que en el caso que había en el caso con solo una proteína se llega al siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 \nabla^2 \phi_1(x) &= - \sum_{k=1}^N \frac{q_k}{\varepsilon_1} \delta(x, x_k) && \text{en } \Omega_1 \\
 \nabla^2 \phi_2(x) &= - \sum_{k=1}^N \frac{q_k}{\varepsilon_2} \delta(x, x_k) && \text{en } \Omega_2 \\
 \nabla^2 \phi_3(x) &= \kappa^2 \phi_3 && \text{en } \Omega_3 \\
 \phi_1 &= \phi_3 && \text{en } \Gamma_1 \\
 \varepsilon_1 \frac{\partial \phi_1}{\partial n} &= \varepsilon_3 \frac{\partial \phi_3}{\partial n} && \text{en } \Gamma_1 \\
 \phi_2 &= \phi_3 && \text{en } \Gamma_2 \\
 \varepsilon_2 \frac{\partial \phi_2}{\partial n} &= \varepsilon_3 \frac{\partial \phi_3}{\partial n} && \text{en } \Gamma_2
 \end{aligned} \tag{2.17}$$

Este sistema de ecuaciones acopla el medio electrolito entre ambas proteínas por medio de las superficies Γ_1, Γ_2 . Las condiciones de continuidad del potencial eléctrico y del desplazamiento eléctrico se aplican para cada una de las superficies de igual manera.

2.2. Energía libre de un sistema

En el soluto disuelto en un solvente existen diversas cantidades energéticas que se ven involucradas en el proceso, para conocer y poder cuantificarlas hay que usar técnicas del cálculo variacional, como lo es la Ecuación de Euler-Lagrange que se presenta a continuación

2.2.1. Ecuación de Euler-Lagrange

Se define el funcional $F[f, f']$ como la siguiente expresión:

$$F[f, f'] = \int_{x_1}^{x_2} g(f'(x), f(x), x) dx \tag{2.18}$$

Donde la función $f(x)$ esta sujeta a las condiciones de borde $f(x_1) = y_1$ y $f(x_2) = y_2$. De la misma forma que en el cálculo diferencial donde se busca un valor de x tal que logre optimizar $f(x)$, en el cálculo variacional se busca encontrar ahora una función f tal que optimice el funcional $F[f]$, pero a diferencia del cálculo diferencial, la función f que

optimiza el funcional viene dada por la siguiente expresión

$$\frac{\partial g}{\partial f} - \frac{d}{dx} \left(\frac{\partial g}{\partial f'} \right) = 0 \quad (2.19)$$

La cual es la ecuación de Euler-Lagrange. Esta se puede generalizar para un funcional el cual depende de una función f de varias variables con sus derivadas respecto a la variable i -ésima $f_{,i}$ quedando un funcional de la forma $F[f, f_{,1}, f_{,2}, \dots, f_{,n}]$, el cual deja ahora la siguiente ecuación para la función f óptima

$$\frac{\partial g}{\partial f} - \sum_{j=1}^n \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\frac{\partial g}{\partial f_{,j}} \right) = 0 \quad (2.20)$$

Se puede extraer que cuando la función $f(x)$ depende de una sola variable es un caso particular de esta ecuación cuando $n = 1$

2.2.2. Energía libre mínima de un sistema

El concepto de funcional se puede extender hacia el cálculo de energías del modelo de solvante implícito [19], donde se tiene el siguiente funcional generalizado para la energía libre de Gibbs de un soluto disuelto en un solvante, solo dependiente de cada una de las concentración de los iones c_i del solvante

$$G[c_1, c_2, \dots, c_m] = \int_{\Omega} \left\{ \frac{1}{2} \rho \phi + \beta^{-1} \sum_{j=1}^M c_j^{\infty} + \beta^{-1} \sum_{j=1}^M c_j [\ln(\Lambda^3 c_j) - 1] - \sum_{j=1}^M \mu_j c_j \right\} d\Omega \quad (2.21)$$

Donde el primer término del integrando viene asociado a la energía electrostática con ρ la densidad volumétrica de cargas y ϕ el potencial electrostático, el segundo término a la presión osmótica de los iones móviles del solvante con β el inverso de la energía térmica y c_j^{∞} la concentración de la especie j en el infinito, el tercero a la energía libre producto de la entropía de un gas ideal con Λ la longitud de onda térmica de De Broglie, y el último término asociado al potencial químico del sistema con μ_j el potencial de la especie j . Las incógnitas en este funcional son cada una de las concentraciones de iones c_i .

La energía libre asociada a la energía electrostática contiene un potencial proveniente de

resolver la ecuación de Poisson-Boltzmann en todo el dominio

$$-\nabla \cdot (\varepsilon(x)\nabla\phi) = \rho_f(x) + \sum_j^M q_j c_j \quad (2.22)$$

El término del lado derecho esta vinculado a la distribución de carga, las que contiene las cargas puntuales dentro del soluto y se le agregan las cargas móviles de cada una de las concentraciones de iones c_j que hay en el solvente.

Se busca encontrar las concentraciones c_j de tal forma de minimizar la energía libre del sistema representado por la ecuación (2.21), encontrando así describir el sistema en su estado de equilibrio.

Para encontrar el óptimo del funcional, primero se ingresa la ecuación de Poisson-Boltzmann dentro del funcional por medio del operador lineal L , reescribiendo así la ecuación.

$$\begin{aligned} L[\phi] &= \rho(x) \\ L(\cdot) &= -\nabla \cdot (\varepsilon(x)\nabla(\cdot)) \end{aligned} \quad (2.23)$$

A su vez se define el operador inverso L^{-1} el cual recibe la distribución de cargas $\rho(x)$ y entrega el potencial electrostático ϕ :

$$L^{-1}[\rho(x)] = \phi \quad (2.24)$$

Con esto se puede reexpresar la energía libre del sistema de la siguiente forma

$$\begin{aligned} G &= \int_{\Omega} \left\{ \frac{1}{2} \rho L^{-1}(\rho) + \beta^{-1} \sum_{j=1}^M c_j^{\infty} + \beta^{-1} \sum_{j=1}^M c_j [\ln(\Lambda^3 c_j) - 1] - \sum_{j=1}^M \mu_j c_j \right\} d\Omega \\ G &= \int_{\Omega} \frac{1}{2} \left[\left(\sum_{j=1}^M q_j c_j \right) L^{-1} \left(\sum_{j=1}^M q_j c_j \right) + 2\rho_f L^{-1} \left(\sum_{j=1}^M q_j c_j \right) + \rho_f L^{-1} \rho_f \right] d\Omega \\ &\quad + \sum_{j=1}^M \int_{\Omega} \{ \beta^{-1} c_j^{\infty} + \beta^{-1} c_j [\ln(\Lambda^3 c_j) - 1] - \mu_j c_j \} d\Omega \end{aligned} \quad (2.25)$$

Donde al calcular la primera variación de la energía libre de Gibbs e igualando a cero

$$(\delta G[c])_j = q_j \phi + \beta^{-1} \ln(\Lambda^3 c_j) - \mu_j = 0 \quad (2.26)$$

Despejando la ultima relación se puede encontrar que las concentraciones de iones siguen una distribución de Boltzmann

$$\begin{aligned} q_j \phi + \beta^{-1} \ln(\Lambda^3 c_j) - \mu_j &= 0 \\ \beta^{-1} \ln(\Lambda^3 c_j) &= \mu_j - q_j \phi \\ \Lambda^3 c_j &= e^{\beta \mu_j} e^{-\beta q_j \phi} \\ c_j &= \Lambda^{-3} e^{\beta \mu_j} e^{-\beta q_j \phi} \\ c_j &= c_j^\infty e^{-\beta q_j \phi} \end{aligned} \quad (2.27)$$

Definiendo la concentración de la especie j en el infinito como $c_j^\infty = \Lambda^{-3} e^{\beta \mu_j}$ y si además se usa la siguiente identidad

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \phi \nabla \cdot (\varepsilon(x) \nabla \phi) d\Omega &= \int_{\Omega} -\varepsilon(x) (\nabla \phi)^2 + \nabla \cdot (\phi(\varepsilon(x) \nabla \phi)) d\Omega \\ &= \int_{\Omega} -\varepsilon(x) (\nabla \phi)^2 d\Omega + \int_{\partial\Omega} (\phi(\varepsilon(x) \nabla \phi)) d\mathbf{S} \\ &= \int_{\Omega} -\varepsilon(x) (\nabla \phi)^2 d\Omega \end{aligned} \quad (2.28)$$

Considerando en que la frontera $\partial\Omega$ se encuentra muy lejana con potencial nulo se puede cancelar el término en la frontera. Luego conociendo la concentración c_i que optimiza la energía libre y usando la identidad descrita, se reemplaza obteniendo la mínima energía libre que tiene un sistema

$$\begin{aligned} G_{\min} &= \int_{\Omega} -\frac{1}{2} \rho \phi d\Omega + \int_{\Omega} \rho_f \phi dx + \sum_{j=1}^M \int_{\Omega} \{ \beta^{-1} c_j^\infty + \beta^{-1} c_j [\ln(\Lambda^3 c_j) - 1] - \mu_j c_j \} d\Omega \\ &= \int_{\Omega} \frac{1}{2} [\nabla \cdot \varepsilon(x) \nabla \phi] \phi dx + \int_{\Omega} \left[\rho_f \phi + \left(\sum_{j=1}^M q_j c_j^\infty e^{-\beta q_j \phi} \right) \phi \right] d\Omega \\ &\quad + \sum_{j=1}^M \int_{\Omega} \{ \beta^{-1} c_j^\infty + \beta^{-1} c_j^\infty e^{-\beta q_j \phi} [\ln(\Lambda^3 c_j^\infty) - \beta q_j \phi - 1] - \mu_j c_j^\infty e^{-\beta q_j \phi} \} d\Omega \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= \int_{\Omega} -\frac{\varepsilon(x)}{2} |\nabla\phi|^2 + \rho_f\phi d\Omega + \int_{\Omega} \sum_{j=1}^M c_j^{\infty} e^{\beta q_j \phi} \underbrace{(\beta^{-1} \ln(\Lambda^3 c_j^{\infty}) - q_j \phi - \mu_j)}_0 \\
 &\quad + \int_{\Omega} \beta^{-1} c_j^{\infty} - \beta^{-1} c_j^{\infty} e^{-\beta q_j \phi} d\Omega \tag{2.29} \\
 &= \int_{\Omega} \left\{ \rho_f \phi - \frac{\varepsilon(x)}{2} |\nabla\phi|^2 - \beta^{-1} \sum_{j=1}^M c_j^{\infty} (e^{-\beta q_j \phi} - 1) \right\} d\Omega
 \end{aligned}$$

Esta expresión es un mínimo de energía libre para un sistema, ya que calculando la matriz Hessiana de la energía libre con respecto a las concentraciones se verifica que cuando las concentraciones siguen una distribución de Boltzmann, el Hessiano es siempre es definido positivo [19], lo cual es la condición necesaria para definir un mínimo de una función de varias variables. En la expresión de mínima energía libre se distinguen tres componentes claves en el sistema: un primer término asociado a la energía producto de la presencia de las distintas cargas puntuales del soluto, un segundo término por las variaciones de potencial y permitividad dieléctrica en el espacio y un tercer término que es la energía producto de la presencia de iones libres disueltos en el solvente.

Este ultimo término se puede linealizar de forma de ser coherente con una formulación linealizada de Poisson-Boltzmann. Luego así se hace una expansión de Maclaurin del término exponencial

$$e^{-\beta q_i \phi} = 1 - \beta q_i \phi + \frac{1}{2} (\beta q_i \phi)^2 + O((\beta q_i \phi)^3) \tag{2.30}$$

Donde reemplazando en el término de energía libre asociado a las concentraciones de iones:

$$\begin{aligned}
 -\beta^{-1} \sum_{j=1}^M c_j^\infty (e^{-\beta q_j \phi} - 1) &\approx \beta^{-1} \sum_{j=1}^M c_j^\infty \left(1 - \left\{ 1 - \beta q_j \phi + \frac{1}{2} (\beta q_j \phi)^2 \right\} \right) \\
 &\approx \beta^{-1} \sum_{j=1}^M c_j^\infty \left(\beta q_j \phi - \frac{1}{2} (\beta q_j \phi)^2 \right) \\
 &\approx \underbrace{\phi \sum_{j=1}^M c_j^\infty q_j}_{(*)} - \frac{1}{2} \beta \phi^2 \sum_{j=1}^M c_j^\infty q_j^2 \\
 &\approx -\frac{1}{2} \beta \phi^2 \sum_{j=1}^M c_j^\infty q_j^2
 \end{aligned} \tag{2.31}$$

Para el término (*) si se considera sal (NaCl) se puede considerar nulo, debido a que ambos están en igual concentración pero con electrones de valencia opuestos. Reemplazando en la expresión de mínima energía libre se tiene luego la energía libre asociada a la ecuación de Poisson-Boltzmann linealizada:

$$G = \int_{\Omega} \left\{ \rho_f \phi - \frac{\varepsilon(x)}{2} |\nabla \phi|^2 - \frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \right\} d\Omega \tag{2.32}$$

2.2.3. Consistencia con Poisson-Boltzmann

La expresión para la energía libre de la ecuación (2.32), al ser la mínima energía de las posibles para un sistema, debe verificar que el potencial eléctrico ϕ cumple con la ecuación de Poisson-Boltzmann al buscar la función ϕ que optimiza el funcional. Esto se puede hacer haciendo uso de la ecuación de Euler-Lagrange

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial G}{\partial \phi} - \sum_{j=1}^n \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\frac{\partial G}{\partial \phi_{,j}} \right) &= \rho_f - \varepsilon \kappa^2 \phi - \sum_{j=1}^n \frac{\partial}{\partial x_j} \left(-\varepsilon(x) \frac{\partial \phi}{\partial x_j} \right) = 0 \\
 \nabla \cdot (\varepsilon(x) \nabla \phi) &= -\rho_f + \varepsilon \kappa^2 \phi
 \end{aligned} \tag{2.33}$$

Se observa que se recupera la ecuación de Poisson-Boltzmann, mostrando que el potencial eléctrico que viene asociado a la energía mínima, es el potencial que se obtiene al resolver la ecuación de Poisson-Boltzmann.

2.2.4. Energía de solvatación y enlace

La energía de solvatación es una de las cantidad relevantes a calcular con el método de solvente implícito, esta se puede ver como la diferencia entre la energía libre de una molécula en un medio disuelta y esta misma pero en el vacío, para su cálculo hay que considerar las distintas cantidades de energía que se involucran en el proceso. Un esquema se muestra en la Figura 2.5

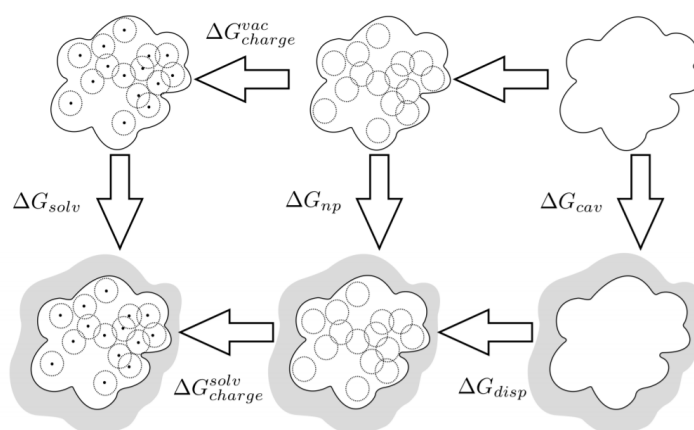


Figura 2.5: Energías libres en la disolución de una molécula[3]

Cuando se encuentra la proteína en el vacío no se ve afectada por el solvente, ni tampoco por el medio dieléctrico, por lo cual la energía que se ve involucrada es la energía de Coulomb, la cual es únicamente atribuida a la distribución de cargas puntuales ubicadas en el soluto, esta energía se calcula vía la siguiente ecuación

$$G_{\text{Coulomb}} = \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{|r_i - r_j|} \quad (2.34)$$

Donde q corresponde a la carga puntual en el soluto, r es el vector que contiene la ubicación de la carga, medido desde el origen. La energía de solvatación trae la contribución de diversos términos como la presencia del medio dieléctrico en el soluto, la presencia de un solvente con su propio medio dieléctrico, además de la distribución de cargas de este que se encuentran alrededor del soluto que a su vez polarizan el medio dieléctrico en el solvente. Para calcular ello se ocupa la expresión de mínima energía obtenida en la ecuación (2.32)

en conjunto con la identidad mostrada en la ecuación (2.28), desarrollando como sigue

$$\begin{aligned}
 G &= \int_{\Omega} \left\{ -\frac{\varepsilon(x)}{2} |\nabla\phi|^2 + \rho_f\phi - \frac{1}{2}\varepsilon\kappa^2\phi^2 \right\} d\Omega \\
 &= \int_{\Omega} \left\{ \frac{1}{2} (\phi\nabla \cdot (\varepsilon(x)\nabla\phi)) + \rho_f\phi - \frac{1}{2}\varepsilon\kappa^2\phi^2 \right\} d\Omega
 \end{aligned} \tag{2.35}$$

Donde al agrupar términos de forma conveniente, se desarrolla hasta lograr una expresión simplificada

$$\begin{aligned}
 G &= \int_{\Omega} \left\{ \frac{1}{2}\phi(-\rho_f + \varepsilon\kappa^2\phi) + \rho_f\phi - \frac{1}{2}\varepsilon\kappa^2\phi^2 \right\} d\Omega \\
 &= \int_{\Omega} \left\{ -\frac{1}{2}\rho_f\phi + \frac{1}{2}\varepsilon\kappa^2\phi^2 + \rho_f\phi - \frac{1}{2}\varepsilon\kappa^2\phi^2 \right\} d\Omega \\
 &= \int_{\Omega} \frac{1}{2}\rho_f\phi d\Omega
 \end{aligned} \tag{2.36}$$

Luego para el caso de la energía de solvatación se ocupa la siguiente expresión:

$$G_{\text{solv}} = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \rho_f \phi_{\text{reac}} d\Omega = \frac{1}{2} \sum_{k=0}^{N_q} q_k \phi_{\text{reac}}(r_k) \tag{2.37}$$

Donde la ultima equivalencia es posible debido a que la distribución de cargas son consideradas como cargas puntuales. Se considera un potencial electrostático ϕ_{reac} , el cual es la resta entre el potencial obtenido considerando la proteína disuelta con el potencial con la proteína en el vacío, donde únicamente influye la interacción de Coulomb entre cargas

$$\phi_{\text{reac}} = \phi_{\text{total}} - \phi_{\text{Coulomb}} \tag{2.38}$$

La energía de enlace se entiende como la diferencia entre la energía de solvatación de dos moléculas enlazadas o lo suficientemente cerca y las mismas dos moléculas separadas. Esta se calcula como:

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{solv},1-2} - \Delta G_{\text{solv},1} - \Delta G_{\text{solv},2} \tag{2.39}$$

Con $\Delta G_{\text{solv},1-2}$ la energía de solvatación del complejo con las dos moléculas, $\Delta G_{\text{solv},1}$ la energía de solvatación de la primera sola y $\Delta G_{\text{solv},2}$ la segunda sola

2.3. Método de elementos de frontera

El método de elementos de frontera (BEM) es un método numérico para resolver ecuaciones diferenciales parciales (EDP), las cuales previamente requieren que estas sean transformadas a su forma integral en la frontera [20]. Uno de los principales atractivos que en la actualidad surgen de este método es su eficiencia respecto a otros métodos numéricos como el método de elementos finitos, debido a que necesitan solo hacer un mallado de la frontera y no de todo el dominio del problema, haciéndolo muy atractivo para problemas donde se tiene un dominio muy grande o que no es necesario obtener los valores en el dominio salvo ciertos puntos en particular como lo es el problema del cálculo de energía de solvatación en una molécula, pero tienen la desventaja que en el sistema lineal que se debe resolver para encontrar los valores a la frontera resulta ser más intenso computacionalmente que en el método FEM al ser no nulo en cada uno de los elementos de la matriz del sistema lineal

2.3.1. Operadores

Se define el operador de capa simple (Single-Layer) para una función $\phi(x)$ bajo la siguiente definición

$$V[\phi] = \int_{\Gamma} G(x, x') \phi(x') d\Gamma' \quad (2.40)$$

Además se define de la misma manera el operador de capa doble (Doble Layer)

$$K[\phi] = \int_{\Gamma} \frac{\partial}{\partial n} (G(x, x')) \phi(x') d\Gamma' \quad (2.41)$$

Ambos operadores son dependientes de la función de Green G la cual se trabaje, además de la frontera la cual se realice la integración por lo que serán distintos según la ecuación y frontera la cual se trabaje

2.3.2. Ecuaciones integrales de frontera para el soluto

La ecuación diferencial para el soluto (2.10), se puede expresar de forma integral para luego aplicar el método de elementos de frontera [21]. En una primera etapa se procede a hacer el producto interno de esta ecuación con su función de Green, como se muestra a

continuación

$$\int_{\Omega} \nabla^2 \phi_1(x') G_L(x, x') d\Omega' = - \int_{\Omega} \sum_k \frac{q_k}{\epsilon_1} \delta(x', x_k) G_L(x, x') d\Omega' \quad (2.42)$$

Considerando que la función de Green que aplica en este problema es la correspondiente a una ecuación de Laplace, la cual es la siguiente:

$$G_L(x, x') = \frac{1}{4\pi |x - x'|} \quad (2.43)$$

Se observa que en el lado derecho de la ecuación (2.42) se puede resolver directamente la integral, resultando

$$- \int_{\Omega} \sum_k \frac{q_k}{\epsilon_1} \delta(x', x_k) G_L(x, x') d\Omega' = - \sum_k \frac{q_k}{\epsilon_1} G_L(x, x_k) \quad (2.44)$$

Donde se ocupa la propiedad del delta de Dirac cuando es evaluado en una integral. Si se tiene en consideración la segunda identidad de Green:

$$\int_{\Omega} (\phi \nabla^2 G_L - G_L \nabla^2 \phi) d\Omega = \int_{\Gamma} \left(\phi \frac{\partial G_L}{\partial n} - G_L \frac{\partial \phi}{\partial n} \right) d\Gamma \quad (2.45)$$

Es aplicable esta identidad en el lado izquierdo de la ecuación (2.42), reexpresando en base a lo siguiente

$$\int_{\Omega} \phi_1(x') \nabla^2 G_L(x, x') d\Omega' + \int_{\Gamma} G_L(x, x') \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(x') d\Gamma' - \int_{\Gamma} \frac{\partial G_L}{\partial n}(x, x') \phi_1(x') d\Gamma' \quad (2.46)$$

Al agrupar ambos lados de la ecuación, se llega a la ecuación diferencial en su forma integral para cualquier valor $x \in \Omega_1$

$$-\phi_1(x) + \int_{\Gamma} G_L(x, x') \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(x') d\Gamma' - \int_{\Gamma} \frac{\partial G_L}{\partial n}(x, x') \phi_1(x') d\Gamma' = - \sum_k \frac{q_k}{\epsilon_1} G_L(x, x_k) \quad (2.47)$$

Esta ecuación permite calcular cualquier punto interior de la función ϕ_1 en el dominio Ω_1 a través de la integración en la frontera, la cual solo requiere valores de la función ϕ y su derivada en dirección normal en la frontera Γ , esto es sumamente útil si tuviéramos esos valores a priori, lo cual en este caso no sucede. Para encontrar una ecuación integral

la cual involucre solo valores de la función ϕ_1 usando únicamente valores en Γ hay que considerar evaluar la ecuación (2.47) en la misma frontera, esto es evaluar cuando $x \rightarrow x'$. En este limite las integrales de esta ecuación se indefinen por como se definió la función de Green, por lo que se debe realizar un análisis de esta indefinición bajo una nueva frontera Γ_ϵ , la cual es la frontera Γ unida con una semiesfera de radio ϵ en el punto en el cual se indefine la integral. Esta nueva superficie Γ_ϵ se puede relacionar con la antigua superficie Γ , en el limite el cual la semiesfera tiene superficie nula con $\epsilon \rightarrow 0$

$$\begin{aligned} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left[\int_{\Gamma_\epsilon} G_L(x, x') \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(x') d\Gamma'_\epsilon \right] &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left[\int_{\Gamma_\epsilon} \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(x') d\Gamma'_\epsilon \right] \\ &= \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(x_\Gamma) \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{2\pi\epsilon^2}{4\pi\epsilon} \\ &= 0 \end{aligned} \quad (2.48)$$

Siguiendo el mismo razonamiento ahora para el segundo término que involucra una integral a la frontera de la ecuación (2.47)

$$\begin{aligned} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left[\int_{\Gamma_\epsilon} \frac{\partial G_L}{\partial n}(x, x') \phi_1(x') d\Gamma'_\epsilon \right] &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left[\int_{\Gamma_\epsilon} \frac{\partial}{\partial \epsilon} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon} \right) \phi_1(x') d\Gamma'_\epsilon \right] \\ &= \phi_1(x_\Gamma) \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left[\frac{2\pi\epsilon^2}{-4\pi\epsilon^2} \right] \\ &= -\frac{\phi_1}{2}(x_\Gamma) \end{aligned} \quad (2.49)$$

Debido a la aparición de un término libre en el limite cuando $x \rightarrow x'$, se expresa la ecuación integral de la forma siguiente, considerando que el valor de x ahora esta en la frontera, expresándose como x_Γ

$$\frac{1}{2}\phi_1(x_\Gamma) - \int_{\Gamma} G_L(x_\Gamma, x') \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(x') d\Gamma' + \int_{\Gamma} \frac{\partial G_L}{\partial n}(x_\Gamma, x') \phi_1(x') d\Gamma' = \sum_k \frac{q_k}{\epsilon_1} G_L(x_\Gamma, x_k) \quad (2.50)$$

Para tener la expresión de forma compacta, se hace uso de los operadores Single-Layer y Double-Layer:

$$\frac{1}{2}\phi_1(x_\Gamma) - V_L^\Gamma \left[\frac{\partial \phi_1}{\partial n} \right] + K_L^\Gamma[\phi_1] = \sum_k \frac{q_k}{4\pi\epsilon_1 |x_\Gamma - x_k|} \quad (2.51)$$

2.3.3. Ecuaciones integrales de frontera para el solvente

Para la ecuación diferencial en el solvente, se dispone de la ecuación de Poisson-Boltzmann linealizada, la cual se puede expresar de la siguiente forma

$$\begin{aligned}\nabla^2 \phi &= \kappa^2 \phi \\ (\nabla^2 - \kappa^2) \phi &= 0\end{aligned}\tag{2.52}$$

Donde luego haciendo un producto interno con la función de Green de Yukawa:

$$G_Y(x, x') = \frac{\exp(-\kappa |x - x'|)}{4\pi |x - x'|}\tag{2.53}$$

Queda la siguiente ecuación integral

$$\int_{\Omega} (\nabla^2 - \kappa^2) \phi_2(x') G_Y(x, x') d\Omega' = 0\tag{2.54}$$

Se sigue una estrategia similar a la ecuación integral para el soluto, usando la segunda identidad de Green (Ecuación 2.45)

$$\begin{aligned}\int_{\Omega} \phi_2(x') \nabla^2 G_Y(x, x') d\Omega' - \int_{\Gamma} G_Y(x, x') \frac{\partial \phi_2}{\partial n}(x') d\Gamma' + \int_{\Gamma} \frac{\partial G_Y}{\partial n}(x, x') \phi_2(x') d\Gamma' \\ - \int_{\Omega} \kappa^2 \phi_2(x') G_Y(x, x') d\Omega' = 0\end{aligned}\tag{2.55}$$

Donde las integrales a la frontera están evaluadas con una normal que apunta hacia el soluto, lo cual invierte el signo de las derivadas direccionales que hay en estas integrales al estar en dirección opuesta a las definidas para la ecuación del soluto. Luego se agrupa el primer y último término de modo de encontrar una ecuación de Green

$$\begin{aligned}\int_{\Omega} \phi_2(x') \nabla^2 G_Y(x, x') d\Omega' - \int_{\Omega} \kappa^2 \phi_2(x') G_Y(x, x') d\Omega' = \int_{\Omega} \phi_2(x') (\nabla^2 - \kappa^2) G_Y(x, x') d\Omega' \\ = -\phi_2(x)\end{aligned}\tag{2.56}$$

Dejando luego una ecuación integral en el dominio como la que sigue

$$-\phi_2(x) - \int_{\Gamma} G_Y(x, x') \frac{\partial \phi_2}{\partial n}(x') d\Gamma' + \int_{\Gamma} \frac{\partial G_Y}{\partial n}(x, x') \phi_2(x') d\Gamma' = 0\tag{2.57}$$

De forma similar a la ecuación integral para el soluto, resulta atractivo tener una ecuación en función únicamente de valores en la frontera Γ , lo cual trae a evaluar cuando $x \rightarrow x'$, donde nuevamente se indefinen en ese punto las integrales a la frontera, en base a esto se analiza en la misma frontera Γ_ε , la cual es la frontera Γ con una semiesfera de radio ε en el punto donde $x \rightarrow x'$, así se analiza el valor de las integrales a medida que se acercan a la indefinición:

$$\begin{aligned}
 \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\Gamma_\varepsilon} G_Y(x_\Gamma, x'_\Gamma) \frac{\partial \phi_2}{\partial \mathbf{n}}(x'_\Gamma) d\Gamma' &= \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\Gamma_\varepsilon} \frac{\partial \phi_2}{\partial \mathbf{n}}(x'_\Gamma) \frac{e^{-\kappa|x-x'|}}{4\pi|x-x'|} d\Gamma' \\
 &= \frac{\partial \phi_2}{\partial \mathbf{n}}(x_\Gamma) \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{e^{-\kappa\varepsilon}}{4\pi\varepsilon} (x_\Gamma) \int_{\Gamma_\varepsilon} d\Gamma' \\
 &= \frac{\partial \phi_2}{\partial \mathbf{n}}(x_\Gamma) \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{e^{-\kappa\varepsilon}}{4\pi\varepsilon} 2\pi\varepsilon^2 \\
 &= 0
 \end{aligned} \tag{2.58}$$

$$\begin{aligned}
 \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\Gamma_\varepsilon} \phi_2(x'_\Gamma) \frac{\partial G_Y}{\partial \mathbf{n}}(x_\Gamma, x'_\Gamma) d\Gamma' &= \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\Gamma_\varepsilon} \phi_2(x'_\Gamma) \frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{e^{-\kappa|x-x'|}}{4\pi|x-x'|} \right) d\Gamma' \\
 &= \phi_2(x_\Gamma) \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \left(\frac{-\kappa e^{-\kappa\varepsilon}}{4\pi\varepsilon} + \frac{e^{-\kappa\varepsilon}}{4\pi\varepsilon^2} \right) \int_{\Gamma_\varepsilon} d\Gamma' \\
 &= \phi_2(x_\Gamma) \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \left(\frac{-\kappa e^{-\kappa\varepsilon}}{4\pi\varepsilon} + \frac{e^{-\kappa\varepsilon}}{4\pi\varepsilon^2} \right) 2\pi\varepsilon^2 \\
 &= \phi_2(x_\Gamma) \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \left(\frac{-\kappa\varepsilon e^{-\kappa\varepsilon}}{2} + \frac{e^{-\kappa\varepsilon}}{2} \right) \\
 &= \frac{\phi_2(x_\Gamma)}{2}
 \end{aligned} \tag{2.59}$$

Luego en base al análisis en el punto donde se indefinen las integrales, se encuentra un término libre que se debe incluir si se evalúan estas en la frontera Γ , con esto se obtienen las ecuaciones integrales de frontera para el solvente

$$\frac{1}{2} \phi_2(x) + \int_{\Gamma} G_Y(x, x') \frac{\partial \phi_2}{\partial \mathbf{n}}(x') d\Gamma' - \int_{\Gamma} \frac{\partial G_Y}{\partial \mathbf{n}}(x, x') \phi_2(x') d\Gamma' = 0 \tag{2.60}$$

Donde expresando a través de los operadores Single-Layer y Double-Layer se llega

$$\frac{\phi_2(x_\Gamma)}{2} - K_Y^\Gamma[\phi_2] + V_Y^\Gamma \left[\frac{\partial \phi_2}{\partial \mathbf{n}} \right] = 0 \tag{2.61}$$

2.3.4. Ecuaciones integrales de frontera para la interacción de dos superficies

En el caso de dos superficies inmersas en el mismo solvente hay que volver a las ecuaciones integrales en el dominio para el soluto y el solvente, considerando ahora la presencia de una frontera $\Gamma = \Gamma_1 + \Gamma_2$ compuesta por ambos solutos como se muestra en la Figura 2.4

En el caso de la ecuación correspondiente al soluto, se mantiene el análisis hecho. Esto debido a que ambas son ecuaciones independientes que están ligadas bajo un mismo solvente en común (Ω_3), pero que sus fronteras se mantienen independientes entre si. Para el caso de la segunda ecuación correspondiente al solvente hay que observar que la frontera que hace referencia ahora seria dos fronteras distintas compuesta por cada una de las superficies de las proteínas a evaluar, esto se reexpresa bajo las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned}
 \phi_1(x) - \int_{\Gamma_1} G_L(x, x') \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(x') d\Gamma' + \int_{\Gamma_1} \frac{\partial G_L}{\partial n}(x, x') \phi_1(x') d\Gamma' &= \sum_k \frac{q_k}{\epsilon_1} G_L(x, x_k) \\
 \phi_2(x) - \int_{\Gamma_2} G_L(x, x') \frac{\partial \phi_2}{\partial n}(x') d\Gamma' + \int_{\Gamma_2} \frac{\partial G_L}{\partial n}(x, x') \phi_2(x') d\Gamma' &= \sum_k \frac{q_k}{\epsilon_2} G_L(x, x_k) \\
 \phi_3(x) + \int_{\Gamma_1 + \Gamma_2} G_Y(x, x') \frac{\partial \phi_3}{\partial n}(x') d\Gamma' - \int_{\Gamma_1 + \Gamma_2} \frac{\partial G_Y}{\partial n}(x, x') \phi_3(x') d\Gamma' &= 0
 \end{aligned} \tag{2.62}$$

Las ecuaciones para el soluto luego se pueden reducir a su forma integral a la frontera haciendo el análisis con $x \rightarrow x_\Gamma$ mostrado en la sección anterior, quedando las siguientes ecuaciones en funciones de operadores de capa simple y doble

$$\begin{aligned}
 \frac{\phi_1(x_{\Gamma_1})}{2} + K_{L, \Gamma_1}^{\Gamma_1}[\phi_1] - V_{L, \Gamma_1}^{\Gamma_1} \left[\frac{\partial \phi_1}{\partial \mathbf{n}} \right] &= \sum_k \frac{q_k}{4\pi\epsilon_1 |x_{\Gamma_1} - x_k|} \\
 \frac{\phi_2(x_{\Gamma_2})}{2} + K_{L, \Gamma_2}^{\Gamma_2}[\phi_2] - V_{L, \Gamma_2}^{\Gamma_2} \left[\frac{\partial \phi_2}{\partial \mathbf{n}} \right] &= \sum_k \frac{q_k}{4\pi\epsilon_2 |x_{\Gamma_2} - x_k|}
 \end{aligned} \tag{2.63}$$

Donde en el operador se indica en el subíndice la superficie la cual se integra y en el superíndice la variable la cual queda libre dentro del operador. Para el solvente la ecuación integral a la frontera dependerá de cual frontera se decida evaluar las integrales (Γ_1, Γ_2). Esto produce dos ecuaciones distintas, donde los operadores además recorren distintas superficies según sea el caso, lo cual sera especificado en los índices del operador. Aplicando

directamente las condiciones de borde resultan las siguientes ecuaciones para el solvente

$$\begin{aligned} \frac{\phi_1(x_{\Gamma_1})}{2} - K_{Y,\Gamma_1}^{\Gamma_1}[\phi_1] + \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3} V_{Y,\Gamma_1}^{\Gamma_1} \left[\frac{\partial \phi_1}{\partial \mathbf{n}} \right] - K_{Y,\Gamma_1}^{\Gamma_2}[\phi_2] + \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3} V_{Y,\Gamma_1}^{\Gamma_2} \left[\frac{\partial \phi_2}{\partial \mathbf{n}} \right] &= 0 \\ -K_{Y,\Gamma_2}^{\Gamma_1}[\phi_1] + \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3} V_{Y,\Gamma_2}^{\Gamma_1} \left[\frac{\partial \phi_1}{\partial \mathbf{n}} \right] + \frac{\phi_2(x_{\Gamma_2})}{2} - K_{Y,\Gamma_2}^{\Gamma_2}[\phi_2] + \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3} V_{Y,\Gamma_2}^{\Gamma_2} \left[\frac{\partial \phi_2}{\partial \mathbf{n}} \right] &= 0 \end{aligned} \quad (2.64)$$

Con estas ecuaciones se puede resolver el potencial y su derivada normal en la superficie de la proteína, acoplado adecuadamente el solvente en cada una de las ecuaciones

2.3.5. Sistema de ecuaciones para una superficie

Considerando las ecuaciones (2.51), (2.61), estas hacen un sistema de ecuaciones acopladas entre si, el cual aplicando las condiciones de borde queda:

$$\begin{aligned} \frac{\phi_1(x_\Gamma)}{2} + K_L^\Gamma[\phi_1] - V_L^\Gamma \left[\frac{\partial \phi_1}{\partial \mathbf{n}} \right] &= \sum_k \frac{q_k}{4\pi\epsilon_1 |x_\Gamma - x_k|} \\ \frac{\phi_1(x_\Gamma)}{2} - K_Y^\Gamma[\phi_1] + \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2} V_Y^\Gamma \left[\frac{\partial \phi_1}{\partial \mathbf{n}} \right] &= 0 \end{aligned} \quad (2.65)$$

Equivalentemente, de forma matricial:

$$\begin{bmatrix} \frac{1}{2} + K_L^\Gamma & -V_L^\Gamma \\ \frac{1}{2} - K_Y^\Gamma & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2} V_Y^\Gamma \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \phi_1 \\ \frac{\partial \phi_1}{\partial \mathbf{n}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_k \frac{q_k}{4\pi\epsilon_1 |x_\Gamma - x_k|} \\ 0 \end{bmatrix} \quad (2.66)$$

Esta es la formulación de Yoon-Lenhoff para el fenómeno físico [21]. Esta no es la única formulación ya que existen otras formulaciones para el problema en BEM como la de Juffer et. al [22], la cual soluciona el problema de mal condicionamiento de la matriz a medida que el número de incógnitas crece.

2.3.6. Sistema de ecuaciones para dos superficies

Considerando las ecuaciones (2.63), (2.64), se puede expresar bajo un sistema de ecuaciones bajo el mismo enfoque con una proteína, dejando los valores que tomen los operadores en la matriz de coeficientes, el potencial y su derivada normal como incógnita y el término libre de las cargas en el lado derecho del sistema. En este caso se aumenta el tamaño del

sistema al tener dos solutos y que además el solvente tiene que resolver la ecuación integral de frontera para cada una de las superficies

$$\begin{bmatrix} \frac{1}{2} + K_{L,\Gamma_1}^{\Gamma_1} & -V_{L,\Gamma_1}^{\Gamma_1} & 0 & 0 \\ \frac{1}{2} - K_{Y,\Gamma_1}^{\Gamma_1} & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3} V_{Y,\Gamma_1}^{\Gamma_1} & -K_{Y,\Gamma_1}^{\Gamma_2} & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3} V_{Y,\Gamma_1}^{\Gamma_2} \\ -K_{Y,\Gamma_2}^{\Gamma_1} & \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_3} V_{Y,\Gamma_2}^{\Gamma_1} & \frac{1}{2} - K_{Y,\Gamma_2}^{\Gamma_2} & \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_3} V_{Y,\Gamma_2}^{\Gamma_2} \\ 0 & 0 & \frac{1}{2} + K_{L,\Gamma_2}^{\Gamma_2} & -V_{L,\Gamma_2}^{\Gamma_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \phi_1 \\ \frac{\partial \phi_1}{\partial n} \\ \phi_2 \\ \frac{\partial \phi_2}{\partial n} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{k=1}^N \frac{q_k}{4\pi\varepsilon_1 |x_{\Gamma_1} - x_k|} \\ 0 \\ 0 \\ \sum_{k=1}^N \frac{q_k}{4\pi\varepsilon_2 |x_{\Gamma_2} - x_k|} \end{bmatrix} \quad (2.67)$$

Capítulo 3

Metodología

3.1. Expresiones teóricas para la fuerza electrostática

3.1.1. Forma diferencial de la fuerza electrostática

La energía libre de un sistema usando el modelo de solvente implícito en conjunto por la ecuación de Poisson-Boltzmann viene dado por

$$G(\phi, \rho_f, \varepsilon, \lambda) = \int_{\Omega} \left\{ \rho_f \phi - \frac{\varepsilon(x)}{2} |\nabla \phi|^2 - kT \sum_{j=1}^M c_j^{\infty} (e^{-q_j \phi / kT} - 1) \lambda \right\} d\Omega \quad (3.1)$$

Se considera $\beta^{-1} = kT$ como la energía térmica del sistema y λ un coeficiente de ponderación de los iones sobre el soluto, siendo 0 dentro del soluto o en una zona de exclusión iónica como una capa de Stern y 1 en cualquier otro lugar. Se asumirá que λ es el mismo sin importar la especie de iones que hace referencia. Esta expresión es coherente con la ecuación 2.29, donde la diferencia recae en el coeficiente λ que proviene de hacer la separación entre el soluto y solvente en el sistema.

Para encontrar fuerzas a partir de energía libre [6], hay que calcular la derivada total de la energía libre, la cual se asumirá que solo depende con respecto al potencial electrostático ϕ , la densidad volumétrica de cargas en el soluto ρ_f , la permitividad del medio dieléctrico

ε y el coeficiente de ponderación de iones λ , así se desarrolla a lo siguiente

$$\delta G = \int_{\Omega} \left(\phi \delta \rho^f - \frac{1}{2} \nabla \phi \cdot \nabla \phi \delta \varepsilon - kT \sum_i^N c_i^{\infty} (e^{-q_i \phi / kT} - 1) \delta \lambda + \right. \\ \left. \rho^f \delta \phi - \underbrace{\varepsilon \nabla \phi \cdot \nabla (\delta \phi)}_{(**)} + \lambda \sum_i^N q_i c_i e^{-q_i \phi / kT} \delta \phi \right) d\Omega \quad (3.2)$$

Usando la siguiente relación para el término (**)

$$\int_{\Omega} (\varepsilon \nabla \phi) \cdot (\nabla \delta \phi) d\Omega = \int_{\Omega} \nabla \cdot (\varepsilon \delta \phi \nabla \phi) d\Omega - \int_{\Omega} (\delta \phi) \nabla \cdot (\varepsilon \nabla \phi) d\Omega \\ = \int_{\Gamma} \varepsilon \delta \phi \nabla \phi d\Gamma - \int_{\Omega} (\delta \phi) \nabla \cdot (\varepsilon \nabla \phi) d\Omega \quad (3.3) \\ = - \int_{\Omega} (\delta \phi) \nabla \cdot (\varepsilon \nabla \phi) d\Omega$$

Donde en el primer término se usa el teorema de la divergencia para expresar esa integral lejos del soluto, la cual al integrar el potencial eléctrico ϕ se hace nulo y así a la vez la integral. Luego reemplazando en la derivada total se tiene:

$$\delta G = \int_{\Omega} \left(\phi \delta \rho^f - \frac{1}{2} \nabla \phi \cdot \nabla \phi \delta \varepsilon - kT \sum_i^N [(e^{-q_i \phi / kT} - 1) c_i] \delta \lambda + \right. \\ \left. \left\{ \rho^f + \nabla \cdot (\varepsilon \nabla \phi) + \lambda \sum_i^N q_i c_i e^{-q_i \phi / kT} \right\} \delta \phi \right) d\Omega \quad (3.4)$$

Agrupando términos se puede anular lo escrito en los corchetes gracias a la ecuación de Poisson-Boltzmann, con esto queda la siguiente variación total de energía libre:

$$\delta G = \int_{\Omega} \left(\phi \delta \rho^f - \frac{1}{2} \nabla \phi \cdot \nabla \phi \delta \varepsilon - kT \sum_i^N [(e^{-q_i \phi / kT} - 1) c_i] \delta \lambda \right) d\Omega \quad (3.5)$$

Para relacionar la variación total de energía libre con fuerza se tiene el principio de los desplazamientos virtuales con $s(r)$ un desplazamiento virtual en el sistema, como se señala a continuación

$$- \delta G = \int_{\Omega} f(r) \cdot s(r) d\Omega \quad (3.6)$$

Con el fin de usar esta definición se deben relacionar los desplazamientos virtuales $s(r)$ con las variaciones en el sistema dadas por $\delta\rho^f$, $\delta\varepsilon$ y $\delta\lambda$. Al primer término de la variación total de energía libre se puede desarrollar en base a relacionar con variaciones de carga en el soluto [6], se establece que:

$$\begin{aligned}
 \int_{\Omega} \phi \delta\rho^f d\Omega &= - \int_{\Omega} \phi \nabla \cdot (\rho^f s) d\Omega \\
 &= - \int_{\Omega} \nabla \cdot (\phi \rho^f s) d\Omega + \int_{\Omega} \rho^f s \cdot \nabla \phi d\Omega \\
 &= - \underbrace{\int_{\partial\Omega} \phi \rho^f s d\Gamma}_0 - \int_{\Omega} s \cdot (\rho^f E) d\Omega
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

Donde el primer término se hace nulo debido a que el potencial eléctrico lejos del soluto se hace cero, con esto solo queda el segundo término. Para las demás variaciones se tiene la aproximación siguiente

$$\begin{aligned}
 \delta\varepsilon &= -s \cdot \nabla \varepsilon + \frac{\partial \varepsilon}{\partial \tau} d\tau \\
 \delta\lambda &= -s \cdot \nabla \lambda + \frac{\partial \lambda}{\partial \tau} d\tau
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

Considerando τ una densidad de masa en función de la posición. En los modelos continuos ε y λ son independientes de la densidad, lo cual hace despreciables los aportes de la variación de densidad en la variación total. Esto luego se puede sustituir en la energía libre:

$$\begin{aligned}
 -\delta G &= \int_{\Omega} \left(\rho^f E - \frac{1}{2} (\nabla \phi \cdot \nabla \phi) \nabla \varepsilon - kT \sum_i^N [(e^{-q_i \phi / kT} - 1) c_i] \nabla \lambda \right) \cdot s d\Omega \\
 &= \int_{\Omega} \left(\rho^f E - \frac{1}{2} E^2 \nabla \varepsilon - kT \sum_i^N [(e^{-q_i \phi / kT} - 1) c_i] \nabla \lambda \right) \cdot s d\Omega
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

Usando la aproximación lineal mostrada en la ecuación (2.31) para el término relacionado a las concentraciones de iones

$$\begin{aligned}
 -\delta G &= \int_{\Omega} \left(\rho^f E - \frac{1}{2} E^2 \nabla \varepsilon - \frac{1}{2} \frac{1}{kT} \phi^2 \sum_{j=1}^M c_j^{\infty} q_j^2 \nabla \lambda \right) \cdot s d\Omega \\
 &= \int_{\Omega} \left(\rho^f E - \frac{1}{2} E^2 \nabla \varepsilon - \frac{1}{2} \epsilon \kappa^2 \phi^2 \nabla \lambda \right) \cdot s d\Omega
 \end{aligned} \tag{3.10}$$

Se identifica la densidad volumétrica de fuerza electrostática, la cual también es llamada la forma diferencial de las fuerzas electrostáticas

$$f = \rho^f E - \frac{1}{2} E^2 \nabla \epsilon - \frac{1}{2} \epsilon \kappa^2 \phi^2 \nabla \lambda \quad (3.11)$$

Esta expresión es coherente a la obtenida por Gilson et. al[6], aunque esta a diferencia del último se encuentra bajo unidades SI en vez de CGS. De esta se puede extraer que en el primer término la fuerza tiene origen por las cargas puntuales puestas en el soluto, en el segundo término viene provocado por las variaciones del medio dieléctrico producto de la polarización de este en presencia de un campo eléctrico y un tercer término asociado a la presión que ejercen los iones del solvente en la frontera que los separa con el soluto

3.1.2. Forma integral de las fuerzas electrostáticas

Existe además de la forma presentada, otra en base a considerar la integración sobre una superficie en vez de un volumen, considerando que la integración sobre el volumen es complicado de aplicar cuando se tiene discontinuidades como un cambio abrupto de permisividad dieléctrica ϵ . Siguiendo la idea del cambio de integración, esta formulación debe relacionar de la siguiente forma la fuerza por unidad de volumen ya obtenida

$$F = \int f d\Omega = \int \nabla \cdot P d\Omega = \oint P \cdot n d\Gamma \quad (3.12)$$

Donde la ultima equivalencia busca establecer una forma integral de las fuerzas, con un tensor de esfuerzos P que cambia la integración en un volumen por una integración en la frontera, lo cual generaliza el cálculo de las fuerzas a dominios los cuales tengan singularidades o discontinuidades puntuales en alguna de las variables. Esto deja así la integración en el volumen solo cuando en el volumen de integración todas las propiedades sean continuas o se tenga una interpolación adecuada [23]. Esta forma integral es la que se abordara en mayor profundidad para el uso en el método de elementos de frontera (BEM).

Siguiendo el razonamiento Xiao et. al [7] a través de un análisis por trabajo virtual de un elemento diferencial en la frontera entre el soluto y el solvente se puede encontrar una expresión para este tensor de esfuerzos, que resulta similar al tensor de Maxwell para un

campo electrostático más una componente correspondiente a los iones que se encuentran rodeando el soluto, como se aprecia en las componentes rectangulares T_{ij} del tensor P

$$P = T_{ij} = \underbrace{\varepsilon E_i E_j - \frac{1}{2} \varepsilon E^2 \delta_{ij}}_{\text{Maxwell}} - \underbrace{\frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \delta_{ij}}_{\text{Ionic}} \quad (3.13)$$

Este tensor de esfuerzos debe ser coherente con la expresión de fuerza encontrada en la parte anterior, lo cual significa que debe cumplir la condición de que la divergencia de este tensor debe ser igual a la fuerza por volumen, como se señala a continuación

$$\nabla \cdot P = f \quad (3.14)$$

Lo cual se puede verificar de manera rigurosa usando notación indicial

$$\begin{aligned} \text{div}(P) &= \frac{\partial T_{ij}}{\partial x_l} \cdot \hat{e}_l \\ &= \frac{\partial}{\partial x_l} \left(\varepsilon E_i E_j - \frac{1}{2} \varepsilon E^2 \delta_{ij} - \frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \lambda \delta_{ij} \right) (\hat{e}_i \otimes \hat{e}_j) \cdot \hat{e}_l \\ &= \left\{ \frac{\partial}{\partial x_l} (\varepsilon E_i E_j) - \frac{1}{2} \left(2\varepsilon E_k \frac{\partial E_k}{\partial x_l} + E_k E_k \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_l} \right) \delta_{ij} - \frac{\partial}{\partial x_l} \left(\frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \lambda \delta_{ij} \right) \right\} \delta_{jl} \hat{e}_i \\ &= \left\{ \left(\varepsilon E_j \frac{\partial E_i}{\partial x_j} + \underbrace{E_i \frac{\partial \varepsilon E_j}{\partial x_j}}_{(*)} \right) - \frac{1}{2} \left(\underbrace{2\varepsilon E_k \frac{\partial E_k}{\partial x_i} + E_k E_k \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i}}_{(**)} - \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \lambda \right) \right) \right\} \hat{e}_i \end{aligned} \quad (3.15)$$

En esta ecuación los términos denotados con asteriscos, se analizan por separado de manera detallada. Respecto al término (*), se tiene que:

$$E_i \frac{\partial \varepsilon E_j}{\partial x_j} = -E_i (-\rho_f + \varepsilon \kappa^2 \phi) \quad (3.16)$$

Se hace aparecer la Ecuación de Poisson-Boltzmann por definición. Luego para el segundo término (**):

$$2\varepsilon E_k \frac{\partial E_k}{\partial x_i} = \varepsilon \frac{\partial (E_k E_k)}{\partial x_i} = 2\varepsilon E_j \frac{\partial E_i}{\partial x_j} \quad (3.17)$$

Donde se ocupa la siguiente identidad vectorial para el campo eléctrico E

$$\frac{1}{2}\nabla(A \cdot A) = A \times (\nabla \times A) + (A \cdot \nabla)A \quad (3.18)$$

Donde para un campo electrostático el primer termino del lado derecho es nulo, dejando solo el segundo termino. Siguiendo el análisis para las componentes de la fuerza, una vez desarrollados los términos (*) y (**)

$$\begin{aligned} \text{div}(T_{ij}) &= \left(\varepsilon E_j \frac{\partial E_i}{\partial x_j} - E_i(-\rho_f + \varepsilon \kappa^2 \phi) \right) - \frac{1}{2} \left(2\varepsilon E_j \frac{\partial E_i}{\partial x_j} + E_k E_k \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i} \right) \\ &\quad - \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \lambda \right) \\ &= E_i \rho_f - E_i \varepsilon \kappa^2 \phi \lambda - \frac{1}{2} E_k E_k \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i} - \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \right) \\ &= E_i \rho_f - \frac{1}{2} E_k E_k \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i} + \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \varepsilon \kappa^2 \phi \lambda - \frac{1}{2} \kappa^2 \left(\frac{\partial \varepsilon \phi^2}{\partial x_i} \lambda + \varepsilon \phi^2 \frac{\partial \lambda}{\partial x_i} \right) \\ &= E_i \rho_f - \frac{1}{2} E_k E_k \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i} - \frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \frac{\partial \lambda}{\partial x_i} + \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \varepsilon \kappa^2 \phi \lambda - \frac{1}{2} \kappa^2 \varepsilon \left(2\phi \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \right) \lambda - \frac{1}{2} \kappa^2 \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i} \phi^2 \lambda \\ &= E_i \rho_f - \frac{1}{2} E_k E_k \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i} - \frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \frac{\partial \lambda}{\partial x_i} - \frac{1}{2} \kappa^2 \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i} \phi^2 \lambda \end{aligned} \quad (3.19)$$

Como la permitividad dieléctrico es del tipo escalón, esta varia únicamente en la interfaz del soluto y el solvente, siendo nulo el gradiente de este en la zona de exclusión iónica y así hace nulo el cuarto término de la expresión, logrando obtener la forma diferencial de las fuerzas electrostáticas

$$\nabla \cdot P = f = \rho_f E - \frac{1}{2} E^2 \nabla \varepsilon - \frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \nabla \lambda \quad (3.20)$$

Esto valida la equivalencia entre ocupar para el cálculo de la fuerza cualquiera de las dos expresiones

$$F_i = \int_{\Omega} \rho_f E_i - \frac{1}{2} E^2 \nabla \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i} - \frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \nabla \frac{\partial \lambda}{\partial x_i} d\Omega = \int_{\Gamma} \left(\varepsilon E_i E_j - \frac{1}{2} \varepsilon E^2 \delta_{ij} - \frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \delta_{ij} \right) n_j d\Gamma \quad (3.21)$$

Donde la ultima expresión es valida incluso cuando se tienen propiedades que no resultan continuas en el dominio Ω

3.2. Fuerzas en un sistema

Teniendo expresiones para el cálculo de fuerzas electrostáticas, se analiza la procedencia física de los distintos aportes a la fuerza total en un complejo soluto solvente como el mostrado en la Figura 2.2, con un soluto de dominio Ω_1 , permitividad dieléctrica ϵ_1 y un solvente de dominio Ω_2 y permitividad dieléctrica ϵ_2 .

3.2.1. Fuerza de Coulomb

La fuerza de Coulomb es la correspondiente a la interacción entre las distintas cargas del soluto entre si puestas en un medio dieléctrico similar en el soluto y solvente. Esta se calcula usando solo el primer termino de la formulación diferencial al no haber variaciones del medio dieléctrico, ni presión osmótica de los iones libres, como muestra la siguiente expresión

$$\begin{aligned} F_{coul} &= \int_V \rho_f E_{coul} dV \\ &= \int_V -q\delta(x_i) E_{coul} dV \\ &= - \sum_i^N q_i E_{coul} \end{aligned} \quad (3.22)$$

Donde el campo eléctrico E_{coul} es el correspondiente a la situación descrita. Esta ecuación determina la fuerza de Coulomb neta para las N cargas puestas en el soluto. Para el caso de estar interesado únicamente en la fuerza en una carga en particular existe la siguiente formula analítica para N cargas ubicadas en el vacío

$$F(r_i) = \frac{q_i}{4\pi\epsilon_0} \sum_{j=1}^N q_j \frac{r_i - r_j}{|r_i - r_j|^3} \quad (3.23)$$

Con q_i la carga, ϵ_0 la permitividad en el vacío y r el vector dirección en la ubicación de la carga

3.2.2. Fuerza de solvatación y fuerza de enlace

La fuerza de solvatación al igual que su equivalente energético corresponde a la fuerza que es causada por la diferencia entre la molécula en un medio disuelta y esta misma pero en

el vacío. Esta no se puede simplificar como la fuerza anterior, dejando solo la opción de evaluar directamente la forma diferencial o integral de las fuerzas.

$$\begin{aligned}
 F_{solv} &= \int_{\Omega} \left(\rho_f E_{reac} - \frac{1}{2} E^2 \nabla \varepsilon - \frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \nabla \lambda \right) d\Omega \\
 F_{solv} &= \int_{\Gamma} \left(\varepsilon E_i E_j - \frac{1}{2} \varepsilon E^2 \delta_{ij} - \frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \delta_{ij} \right) nd\Gamma - F_{coul}
 \end{aligned}
 \tag{3.24}$$

Donde en la primera ecuación es integrando el volumen y restando directamente la componente de Coulomb de las fuerzas, en cambio la segunda ecuación se integra sobre la frontera del medio dieléctrico pero la resta de la componente de Coulomb no es directa.

La fuerza de enlace se entiende como la diferencia entre la fuerza de solvatación de dos moléculas enlazadas o lo suficientemente cerca y las mismas dos moléculas separadas. Esta se calcula como:

$$F_{bind} = F_{solv,1-2} - F_{solv,1} - F_{solv,2} \tag{3.25}$$

Con $F_{solv,1-2}$ la fuerza de solvatación del complejo con las dos moléculas, $F_{solv,1}$ la fuerza de solvatación de la primera sola y $F_{solv,2}$ la segunda sola

3.3. Métodos de cálculo

Para el cálculo de las fuerzas en las cargas que dentro del soluto o las que ejerce una biomolécula a otra, se tienen las forma diferencial o integral ya descritas. Como en BEM se asume habitualmente un dieléctrico tipo salto entre el soluto y el solvente, no necesariamente ambas son posibles de aplicar en el cálculo. Dependiendo del método de resolución numérica y como se encuentre el mapeo del medio dieléctrico, es posible decantarse hacia una forma u otra. A continuación se presentan los distintos métodos de cálculo que se pueden aplicar para la obtención de fuerzas electrostáticas

3.3.1. Método de desplazamientos virtuales

Uno de los primeros métodos de cálculo de fuerzas electrostáticas fue el método de desplazamientos virtuales o también llamado trabajo virtual, descrito por Davis y McCammon [8]. En este método se calcula la fuerza electrostática a través de hacer

desplazamientos virtuales de los átomos que acompañan al que se desea encontrar su fuerza, o en el caso de interacción entre moléculas hacer un desplazamiento virtual de una molécula respecto a la otra. A pesar de su simpleza, es uno de los más sólidos teóricamente al provenir de una gradiente numérico de la energía libre, además este entrega buenos resultados [15] siempre y cuando los desplazamientos virtuales sean lo suficientemente pequeños y que las cargas estén correctamente ubicadas en el dominio numérico.

Las desventajas que tiene es que se requieren hacer cuatro cálculos de la energía libre G de la molécula, uno de referencia y los otros tres por cada una de las componentes de la fuerza, lo cual significa una tarea intensa computacionalmente, lo otro es que las mallas computacionales que se utilicen deben ser capaces de captar los pequeños desplazamientos virtuales que se produzcan en cada uno de los átomos

En base a lo descrito cada una de las fuerzas electrostáticas se puede encontrar en base a la siguiente expresión

$$F_i = -\frac{\Delta G}{\Delta x_i} \quad (3.26)$$

Donde ΔG es la variación de energía libre producto de un desplazamiento virtual de todos los átomos Δx_i de la biomolécula en la misma dirección

3.3.2. Método de las cargas de prueba

El método de las cargas de pruebas es un método para el calculo de fuerzas de enlace entre dos moléculas. Consiste en definir una molécula de referencia, la cual mantendrá sus cargas en el soluto prendidas y la molécula objetivo que apagara sus cargas, así se procede a resolver la ecuación de Poisson-Boltzmann, donde después se calcula el campo eléctrico en las ubicaciones de las cargas de la molécula objetivo, las cuales como se menciono, se mantuvieron en todo momento apagadas. Luego se obtiene la fuerza en la molécula objetivo al sumar para todas las cargas de esta el producto del campo eléctrico en la ubicación de las cargas por el valor de la carga correspondiente. Se presenta un esquema del problema físico a resolver en la Figura 3.1

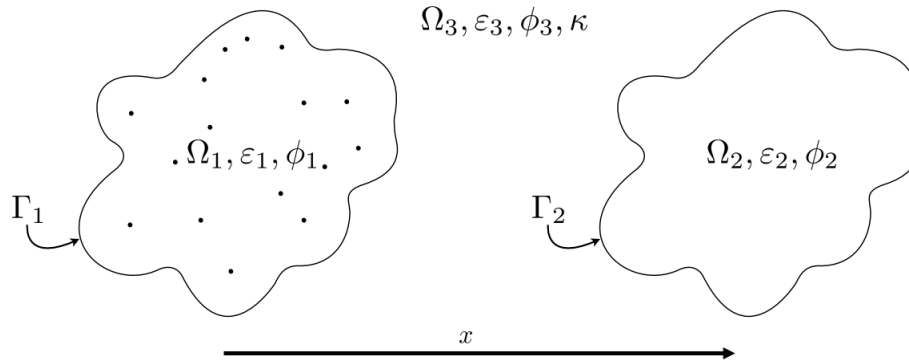


Figura 3.1: Esquema de dos proteínas interactuando con la segunda con cargas apagadas

En este caso el dominio Ω_2 es el cual se le procede a calcular las fuerzas, por lo tanto se le apagan las cargas para hacer los cálculos de potencial eléctrico. Habiendo resuelto el problema físico en todo el dominio, queda solo evaluar la fuerza de enlace por medio de la siguiente ecuación

$$F_{bind} = \sum_{i=1}^N q_i E_{nocharges,i} \quad (3.27)$$

Donde q_i son las cargas de la molécula objetivo y $E_{charges,i}$ es el campo eléctrico en las cargas de la molécula objetivo obtenido al resolver el problema físico.

Este método fue descrito al igual que el de los desplazamientos virtuales por Davis y McCammon [8], donde entrega resultados similares a este método a distancias lejanas entre los cuerpos. Una de las mayores desventajas de este método es que no se describe de forma correcta la interacción electrostática, al resolver un cuerpo con las cargas en el soluto y el otro no, despreciando así el efecto de polarización que tiene el solvente sobre el cuerpo que posee las cargas apagadas. Desde el punto de vista numérico mejora al hacer solo hacer un cálculo por molécula, a diferencia de los 4 cálculos de energía libre requeridos por cada molécula para el método de desplazamientos virtuales

3.3.3. Evaluación directa de los términos que componen la fuerza total

La fuerza ejercida sobre una molécula se puede descomponer en base a la procedencia de sus términos, como se muestra para la formulación diferencial de la fuerza:

$$\begin{aligned}
 f &= f_{qf} + f_{db} + f_{ib} \\
 f_{qf} &= \rho_f E \\
 f_{db} &= -\frac{1}{2} E^2 \nabla \varepsilon \\
 f_{ib} &= -\frac{1}{2} \varepsilon \kappa^2 \phi^2 \nabla \lambda
 \end{aligned} \tag{3.28}$$

Donde el término f_{qf} se entiende como las cargas fijas en el soluto, f_{db} es el término asociado a la diferencia de medios dieléctricos en la interfaz dieléctrica y f_{ib} es la presión iónica ejercida por los iones del solvente.

Usando las expresiones de fuerzas obtenidas, se puede intentar evaluar directamente al problema a resolver siempre y cuando se cumplan las condiciones de continuidad y diferenciabilidad de las variables o se haga una interpolación adecuada de ellas. Partiendo con el primer término f_{qf} aplicado a un medio dieléctrico tipo salto e integrando en todo el dominio se obtiene

$$\begin{aligned}
 F_{qf} &= \int_V \rho_f E dV \\
 &= \int_V -q \delta(x_i) \nabla \phi dV \\
 &= - \sum_i^N q_i \nabla \phi_i
 \end{aligned} \tag{3.29}$$

Esta componente al ser descompuesta por cada uno de los átomos es la fuerza reconocida en electrostática por qE , pero sumada con el aporte de cada una de las cargas del soluto.

Para la evaluación de la componente dieléctrica f_{db} se reconoce que esta mayoritariamente esta orientada normal hacia afuera del soluto [4]. Con esto, se usa un sistema de referencia auxiliar (ξ, η, τ) el cual tiene la coordenada ξ normal hacia el solvente como se muestra en la Figura 3.2

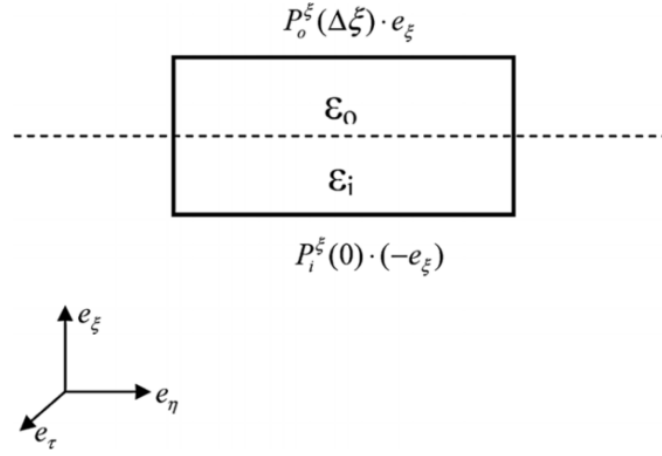


Figura 3.2: Sistema de coordenadas auxiliar en la frontera del soluto y el solvente [4]

Como la forma diferencial no resulta posible de evaluar en la interfaz dieléctrica al ser el gradiente de la permitividad dieléctrica $\nabla\varepsilon$ indefinido, esta la alternativa de usar la formulación integral únicamente en esta interfaz. Si además esta interfaz es del tipo cascarón queda solo evaluar el tensor de esfuerzos dentro y fuera del soluto. Usando esta idea únicamente para los términos de Maxwell del tensor de esfuerzos

$$f_{db} = (P_o - P_i)_{\text{Maxwell}} \cdot n = \left[\left(\varepsilon E_i E_j - \frac{1}{2} \varepsilon E^2 \delta_{ij} \right)_o - \left(\varepsilon E_i E_j - \frac{1}{2} \varepsilon E^2 \delta_{ij} \right)_i \right] \cdot n \quad (3.30)$$

Se puede expandir en base a considerar que se tiene un sistema de referencia ortogonal para el tensor de esfuerzos, desarrollando hasta la siguiente expresión

$$f_{db} = \left(\varepsilon_o E_{o\xi}^2 - \frac{1}{2} \varepsilon_o E_o^2 \right) \mathbf{e}_\xi + (\varepsilon_o E_{o\xi} E_{o\eta}) \mathbf{e}_\eta + (\varepsilon_o E_{o\xi} E_{o\tau}) \mathbf{e}_\tau - \left[\left(\varepsilon_i E_{i\xi}^2 - \frac{1}{2} \varepsilon_i E_i^2 \right) \mathbf{e}_\xi + (\varepsilon_i E_{i\xi} E_{i\eta}) \mathbf{e}_\eta + (\varepsilon_i E_{i\xi} E_{i\tau}) \mathbf{e}_\tau \right] \quad (3.31)$$

Considerando las condiciones de continuidad para el campo eléctrico, aplicadas al sistema ortogonal como se muestra a continuación:

$$\begin{aligned} \varepsilon_i E_{i\xi} &= \varepsilon_o E_{o\xi} \\ E_{i\eta} &= E_{o\eta} \\ E_{i\tau} &= E_{o\tau} \end{aligned} \quad (3.32)$$

Simplificando términos de la siguiente expresión y aplicando las condiciones de borde del problema como en el desarrollo de Cai et. al. [4], se puede llegar a la siguiente expresión de la fuerza debido a la componente dieléctrica

$$\begin{aligned}
 f_{db} &= \left(\left(\varepsilon_o E_{o\xi}^2 - \frac{1}{2} \varepsilon_o E_o^2 \right) - \left(\varepsilon_i E_{i\xi}^2 - \frac{1}{2} \varepsilon_i E_i^2 \right) \right) \mathbf{e}_\xi \\
 &= \frac{1}{2} \left(\varepsilon_o (E_{o\xi}^2 - E_{o\eta}^2 - E_{o\tau}^2) - \varepsilon_i (E_{i\xi}^2 - E_{i\eta}^2 - E_{i\tau}^2) \right) \mathbf{e}_\xi \\
 &= \frac{1}{2} \left(\frac{\varepsilon_i^2}{\varepsilon_o} E_{i\xi}^2 - \varepsilon_o (E_{o\eta} E_{i\eta} + E_{o\tau} E_{i\tau}) - \varepsilon_i E_{i\xi}^2 + \varepsilon_i (E_{o\eta} E_{i\eta} + E_{o\tau} E_{i\tau}) \right) \mathbf{e}_\xi \\
 &= \frac{1}{2} (\varepsilon_i - \varepsilon_o) \left(\frac{\varepsilon_i}{\varepsilon_o} E_{i\xi}^2 + E_{o\eta} E_{i\eta} + E_{o\tau} E_{i\tau} \right) \\
 &= \frac{1}{2} (\varepsilon_i - \varepsilon_o) (E_{i\xi} E_{o\xi} + E_{o\eta} E_{i\eta} + E_{o\tau} E_{i\tau}) \\
 &= -\frac{1}{2} (\varepsilon_o - \varepsilon_i) (E_o \cdot E_i)
 \end{aligned} \tag{3.33}$$

Lo cual llega a una expresión coherente con las obtenidas por Davis y McCammon [8], pero en unidades SI. Esta expresión se puede seguir desarrollando en función de dejar el potencial eléctrico como incógnita

$$\begin{aligned}
 F_{db} &= \int_{\Gamma} -\frac{1}{2} (\varepsilon_o - \varepsilon_i) (E_o \cdot E_i) n d\Gamma \\
 &= -\frac{1}{2} (\varepsilon_o - \varepsilon_i) \int_{\Gamma} ((-\nabla\phi n)_o \cdot (-\nabla\phi n)_i) n d\Gamma \\
 &= -\frac{1}{2} (\varepsilon_o - \varepsilon_i) \int_{\Gamma} \left(\frac{\varepsilon_i}{\varepsilon_o} \frac{\partial\phi}{\partial n} \cdot \frac{\partial\phi}{\partial n} \right) n d\Gamma \\
 &= -\frac{1}{2} (\varepsilon_o - \varepsilon_i) \frac{\varepsilon_i}{\varepsilon_o} \int_{\Gamma} \left(\frac{\partial\phi}{\partial n} \right)^2 n d\Gamma
 \end{aligned} \tag{3.34}$$

Luego siguiendo la misma estrategia anterior se evalúa ahora el tensor de esfuerzos tomando solo los términos asociados a los iones libres en el solvente, asociando esta fuerza así únicamente a estos iones libres

$$f_{ib} = (P_o - P_i)_{\text{Ionic}} \cdot n \tag{3.35}$$

Para este termino consideramos el mismo sistema de referencia ortogonal usado para la

componente anterior

$$f_{ib} = \left(-\frac{1}{2}\varepsilon_o\kappa^2\phi_o^2\lambda + \frac{1}{2}\varepsilon_i\kappa^2\phi_i^2\lambda \right) e_\xi$$

$$f_{ib} = -\frac{1}{2}\varepsilon_o\kappa^2\phi_o^2\lambda e_\xi$$
(3.36)

Esta expresión hay que integrarla por sobre toda la superficie para tener la fuerza total debido a la presencia de iones en el solvente

$$F_{ib} = -\frac{1}{2}\kappa^2\varepsilon_o \int_\Gamma \phi^2 n d\Gamma$$
(3.37)

Dejando así, el siguiente set de ecuaciones para encontrar la fuerza electrostática ejercida sobre una molécula

$$F = F_{qf} + F_{db} + F_{ib}$$

$$F_{qf} = -\sum_i^N q_i \nabla \phi$$

$$F_{db} = -\frac{1}{2}(\varepsilon_o - \varepsilon_i) \frac{\varepsilon_i}{\varepsilon_o} \int_\Gamma \left(\frac{\partial \phi}{\partial n} \right)^2 n d\Gamma$$

$$F_{ib} = -\frac{1}{2}\kappa^2\varepsilon_o \int_\Gamma \phi^2 n d\Gamma$$
(3.38)

3.3.4. Evaluación de la forma integral de la fuerza electrostática

Para el uso directo de la forma integral de la fuerza no se ha desarrollado aun una estrategia general para el cálculo. Esto debido a que recordando la expresión del tensor de esfuerzos, este involucra el calculo de derivadas del potencial eléctrico en las tres direcciones en la frontera, lo cual para BEM involucra derivar con respecto a x_i cada uno de los términos de la ecuación integral a la frontera del soluto:

$$\frac{1}{2}\phi_1(x_\Gamma) - \int_\Gamma G_L(x_\Gamma, x') \frac{\partial \phi_1}{\partial n}(x') d\Gamma' + \int_\Gamma \frac{\partial G_L}{\partial n}(x_\Gamma, x') \phi_1(x') d\Gamma' = \sum_k \frac{q_k}{\varepsilon_1} G_L(x_\Gamma, x_k)$$

$$\frac{1}{2}\phi_2(x_\Gamma) + \int_\Gamma G_Y(x_\Gamma, x') \frac{\partial \phi_2}{\partial n}(x') d\Gamma' - \int_\Gamma \frac{\partial G_Y}{\partial n}(x_\Gamma, x') \phi_2(x') d\Gamma' = 0$$
(3.39)

En base a las expresiones mostradas, encontrar las derivadas del potencial electrico implica una singularidad fuerte de orden 2 por parte del operador de capa simple, y una singularidad de orden 3 para el operador de capa doble. Ambas condiciones involucran el cálculo de

integrales hipersingulares sobre la frontera, donde influye fuertemente el tipo de geometría de los elementos en la precisión del resultado final. Bajo esta línea Lu et al. [12] describió y aplicó una estrategia para resolver las integrales hipersingulares en BEM en elementos triangulares planos o lineales, la cual entrega resultados similares en magnitud en un caso sencillo de dos cargas puntuales acercándose en la dirección que las une, pero no necesariamente en otras direcciones. Nuevamente Lu et al. [13] reformuló el método de resolución de estas integrales interpolando la forma de los elementos con el objetivo de reducir los errores encontrados en el trabajo anterior, obteniendo resultados mejores que en los elementos planos

Para las aplicaciones Lu et al. [14] desarrollo aplicaciones de su método de cálculo directo del tensor de esfuerzos para la interacción electrostática de la unión entre las dos proteínas AChE-Fas2 mostrando resultados coherentes con lo logrado usando dinámica browniana, así verificando la utilidad del método para el cálculo de fuerzas de solvatación

3.4. Software de cálculo computacional

Para todas las simulaciones hechas se necesita un archivo .pdb obtenido de rcbs.org [24], el cual contiene toda la información de la estructura de la biomolécula usada como soluto. Estas estructuras son obtenidas de forma experimental por medio de métodos experimentales como cristalografía con rayos X, entre algunas alternativas. En el caso de este trabajo se pueden encontrar en el repositorio [25]

Esta información obtenida del archivo .pdb, la cual se le aplica un campo de fuerza definido para todos los casos por un tipo AMBER usando el software PDB2PQR [26], produce un archivo .pqr el cual contiene la ubicación en el espacio de las cargas del soluto, su magnitud y el radio de van der Waals asociado al átomo. Desde este archivo se puede aplicar cualquier de los software siguiente que modela la interacción electrostática

3.4.1. Bempp

Bempp corresponde a un software de código abierto para la aplicación del método de elementos de frontera en la resolución de problemas físicos [27]. Este software está integrado con Python por medio de las librerías que contiene, así facilitando el uso del método. El

mallado de las superficies moleculares fue hecho con el software NanoShaper [28] usando la superficie molecular SES. El calculo de fuerzas electrostáticas usando ambos software se pueden encontrar en el repositorio [25]

3.4.2. APBS

APBS (Adaptative Poisson-Boltzmann Solver) es un software de código abierto para la resolución de las ecuaciones del soluto y el solvente usando el modelo de solvente implícito con la ecuación de Poisson-Boltzmann [29]. Este software ocupa el método de diferencias finitas (FDM) para el calculo de fuerzas sobre cada átomo o en toda la molécula usando interpolación con splines de grado 4 para la interfaz y la formulación diferencial de las fuerzas electrostáticas. También se puede usar una superficie molecular para la interfaz, pero esta solo calcula la energía libre y no la fuerzas en el sistema.

Este software al ocupar FDM, presenta ciertas diferencias con BEM tales como que FDM tiene una representación limitada del solvente, teniendo que forzar numéricamente las condiciones de borde en el infinito para el potencial eléctrico. Otro aspecto de diferencia es la ubicación de las cargas en el soluto, las cuales deben ser interpoladas en cada una de las celdas numéricas, lo cual no es del todo exacto si la malla no es lo suficientemente fina

3.4.3. DelphiForce

DelPhiForce es un script basado en DelPhi que permite calcular las fuerzas electrostáticas entre dos cuerpos, como proteínas, pequeñas moléculas, lípidos, etc. Este software ocupa el método de diferencias finitas al igual que APBS heredando todas las diferencias que tiene este método respecto al uso de BEM. Li et. al [30] usando soluciones analíticas de la ecuación de Poisson-Boltzmann ha verificado algunas aplicaciones de este software a casos de interés de solvatación de moléculas, y además ha sido ocupado para la caracterización de las interacciones entre distintas macromoléculas de forma cualitativa [15], de forma de identificar los distintos regímenes de interacción entre cuerpos que se puede encontrar en el enlace de una proteína y un ligando

Capítulo 4

Resultados y Discusión

4.1. Fuerzas de solvatación en una superficie

En el cálculo de fuerza de solvatación para una superficie se utilizó tanto Bempp con el método de evaluación directa y APBS con la formulación diferencial de la fuerza. En este último se utilizó dos alternativas para la modelación de la frontera dieléctrica, una que interpola los valores de la permitividad de la interfaz por medio de splines de grado 4 (spl4) y otra que representa la interfaz por medio de una permitividad dieléctrica tipo salto entre el soluto y el solvente (mol).

La descripción de la interfaz con los splines entrega la fuerza y sus componentes en una biomolécula pero debido a que no es similar en su descripción a Bempp, se usa la interfaz tipo salto como segunda alternativa, esta no calcula fuerzas pero usando los valores del potencial en la malla numérica se puede obtener un equivalente al término de las fuerzas en las cargas F_{qf} por medio de un esquema de diferencias centradas de orden 2.

Se fijó la constante dieléctrica dentro del soluto $\epsilon_1 = 4$, la constante dieléctrica en el solvente $\epsilon_2 = 80$, la longitud inversa de Debye como $\kappa = 0,125$ y para la resolución del sistema lineal el método GMRES con tolerancia 10^{-9}

4.1.1. Carga centrada

Se trabaja con una carga centrada de $+1e$ centrada en una cavidad esférica de radio 1 \AA como se muestra en la Figura 4.1b. La malla ocupando la superficie SES en NanoShaper se muestra en la Figura 4.1a

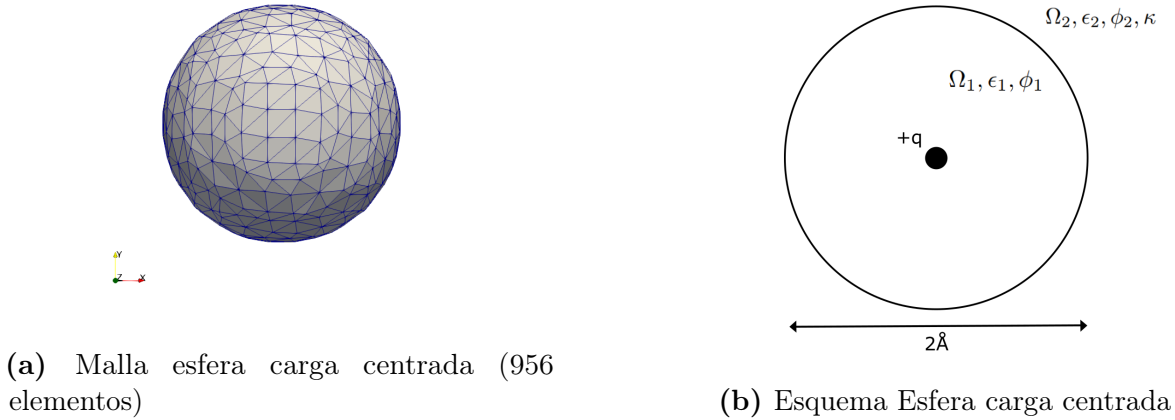


Figura 4.1: Esquema y mallado de esfera carga centrada

Para distintas cantidades de elementos sobre la superficie molecular se obtienen los siguientes resultados para la fuerza y energía de solvatación usando Bempp en la Tabla 4.1. Asimismo se realiza el mismo procedimiento de cálculo de fuerzas y energías usando APBS y variando la superficie dieléctrica con la interpolación de los splines de grado 4 (spl4) y la superficie molecular (mol) para un cubo de volumen de 20 \AA a cada lado, como muestra la Tabla 4.2

Tabla 4.1: Cálculo de fuerzas y energía de solvatación sobre la carga centrada usando Bempp

	140 elements (13 el/Å ²)			956 elements (78 el/Å ²)			5372 elements (429.58 el/Å ²)			15164 elements (685.51 el/Å ²)		
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Solvation force (kJ/molÅ)	0.01994	-0.0340	-0.0003	1.289e-3	-4.000e-3	-4.154e-3	5.503e-4	-8.152e-4	-6.401e-4	7.898e-5	-3.857e-4	-3.504e-4
Fixed charge (kJ/molÅ)	0.0734	-0.5003	-0.4281	1.555e-2	-7.038e-3	-7.588e-3	1.661e-2	3.203e-3	4.070e-4	2.136e-2	7.930e-3	3.369e-3
Dielectric boundary (kJ/molÅ)	-0.0535	0.4661	0.4276	-1.425e-2	3.035e-3	3.431e-3	-1.605e-2	-4.017e-3	-1.047e-3	-2.128e-2	-8.313e-3	-3.718e-3
Ionic boundary (kJ/molÅ)	-2.186e-5	1.409e-4	1.251e-4	-5.486e-6	2.373e-6	2.571e-6	-6.006e-6	-1.150e-6	-1.386e-7	-7.727e-6	-2.868e-6	-1.219e-6
ΔG_{solv}^* (kJ/mol)	-182.696			-168.548			-166.404			-166.113		

Tabla 4.2: Cálculo de fuerzas y energía de solvatación sobre la carga centrada usando APBS con malla $20 \times 20 \times 20 \text{ \AA}^3$

	$\Delta = 0.156 \text{ \AA} \text{ (129 nodes)}$			$\Delta = 0.104 \text{ \AA} \text{ (193 nodes)}$			$\Delta = 0.069 \text{ \AA} \text{ (225 nodes)}$			$\Delta = 0.062 \text{ \AA} \text{ (321 nodes)}$		
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Solvation force (kJ/molÅ) (spl4)	-1.706e-12	-4.559e-5	-9.028e-5	-3.945e-9	2.673e-6	5.620e-6	-2.379e-10	2.119e-6	3.661e-6	9.657e-12	6.996e-7	9.708e-7
Fixed charge (kJ/molÅ) (spl4)	-1.629e-12	-3.432e-5	-6.791e-5	1.198e-10	5.285e-6	1.095e-5	-7.151e-12	4.450e-6	8.349e-6	9.723e-12	2.293e-6	4.197e-6
Fixed charge (kJ/molÅ) (mol)	0	0	0	-1.011	0	0	0	0	0	0.079	0	0
Dielectric boundary (kJ/molÅ) (spl4)	-7.748e-14	-1.126e-5	-2.236e-05	-4.058e-9	-2.612e-6	-5.338e-6	-2.342e-10	-2.330e-6	-4.688e-6	-6.547e-14	-1.594e-06	-3.227e-06
Ionic boundary (kJ/molÅ) (spl4)	2.964e-17	-2.382e-10	-4.172e-10	-6.675e-12	3.894e-11	8.593e-11	3.504e-12	-1.083e-12	-5.030e-13	-1.675e-17	1.339e-10	2.679e-10
$\Delta G_{solv}^{\ddagger}$ (kJ/mol) (spl4)	-196.46			-196.57			-196.53			-196.53		
ΔG_{solv} (kJ/mol) (mol)	-166.74			-167.59			-166.83			-166.54		

Se observa en Bempp para la Tabla 4.1 que los resultados a medida que aumentan los elementos en la superficie molecular disminuye en magnitud la fuerza de solvatación acercándose al valor cero de todas las componentes, pero los términos que componen esta fuerza no necesariamente siguen el mismo comportamiento sino que se van haciéndose más similares en valor, como se aprecia por la fuerza debido a las cargas fijas F_{qf} con la fuerza debido a la polarización de la frontera dieléctrica F_{db} . Como todas las fuerzas de solvatación son cercanas a cero se tiene una cavidad en equilibrio estático con el solvente, esto es intuible físicamente al tener la cavidad simetría esférica con la carga centrada y un solvente que actúa de forma homogénea a lo largo de la superficie al verse atraído desde todos los puntos de la superficie de la misma forma. Para el caso de la energía de solvatación se observa que a pesar de que la fuerza de solvatación baja dos órdenes de magnitud durante el proceso de refinamiento, esta solo varía $\sim 1(kJ/mol)$.

Para los resultados usando APBS de la Tabla 4.2 considerando una superficie de splines de grado 4 se obtiene fuerzas de solvatación cercanas a cero en todas sus componentes, para la fuerza relacionada a las cargas fijas ambos resultados con splines y la superficie molecular entregan resultados ambos nulos. La energía de solvatación en cambio varía si se escoge los splines y la superficie molecular como se aprecia a medida que se va aumentando la cantidad de nodos en la malla numérica.

Finalmente se comparan ambos métodos usando como criterio de comparación el número N de elementos usados, donde para Bempp corresponde directamente a los elementos puestos en la superficie molecular, pero en APBS corresponde a la cantidad de nodos que

se tienen en la caja numérica que se usa para el cálculo. Como se había comentado en secciones anteriores APBS necesitara una mayor cantidad de nodos en el dominio al tener que no solo mallar la superficie molecular, sino también el interior del soluto y el solvente.

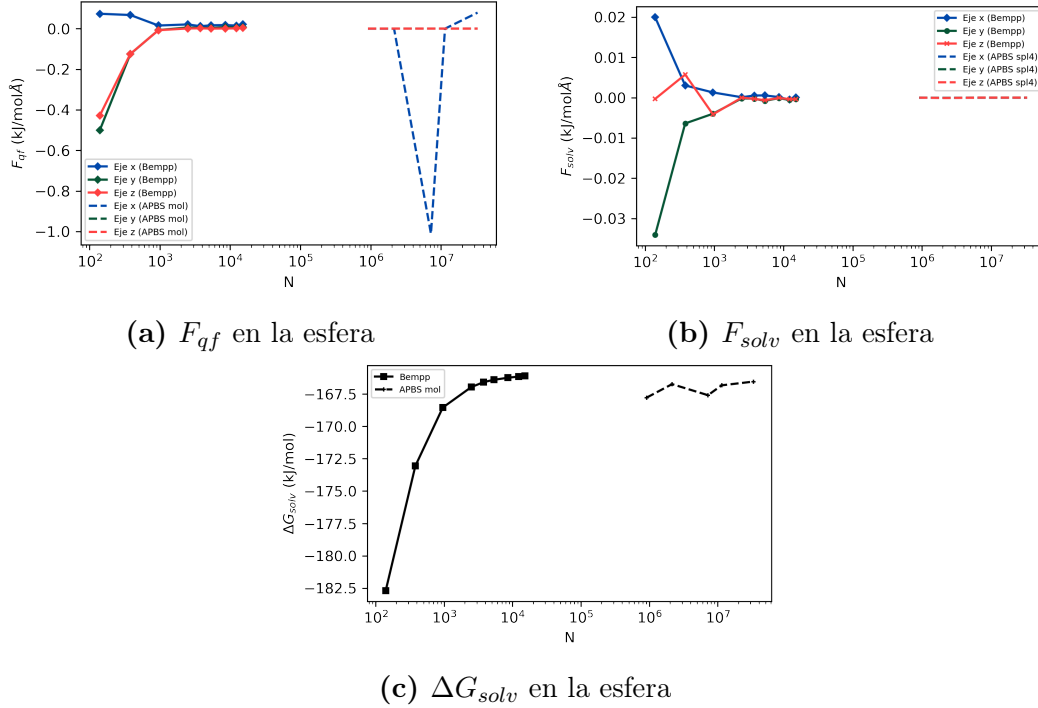


Figura 4.2: Fuerzas y energías de solvatación para la carga centrada

Para la comparación de ambos métodos se tiene para la Figura 4.2b que las fuerzas de solvatación en APBS convergen a valores prácticamente nulos a diferencia de Bempp que baja aproximadamente tres órdenes de magnitud los resultados. En la comparación entre la fuerza por las cargas fijas F_{qf} entre Bempp y APBS en la Figura 4.2a se aprecia que APBS no es monótono en su convergencia a diferencia de Bempp, pero que ambos casos verifican una fuerza cercana a cero a medida que se aumenta la cantidad de elementos. Para la energía de solvatación mostrada en la Figura 4.2c se tiene que Bempp entrega una solución monótona que se acerca a un valor asintótico para la energía de solvatación, no así APBS que oscila en los primeros resultados, pero que en el final converge a un resultado similar a Bempp.

4.1.2. Cargas asimétricas

En este caso se muestra dos cargas similares en magnitud $+1e$ pero con radios distintos entre si de 2 \AA y 1 \AA produciendo dos esferas asimétricas como se muestra en la Figura 4.3b. Un ejemplo de mallado de la superficie SES se muestra en la Figura 4.3a



(a) Malla cargas asimétricas (9132 elementos)

(b) Esquema cargas asimétricas

Figura 4.3: Esquema y mallado de cargas asimétricas

A continuación en la siguiente Tabla 4.3 se muestra la fuerza y energía de solvatación usando Bempp y en la Tabla 4.4 los resultados con APBS

Tabla 4.3: Cálculo de fuerzas y energía de solvatación sobre las cargas asimétricas usando Bempp

	3244 elements (108 el/ \AA^2)			5836 elements (194 el/ \AA^2)			9132 elements (303.59 el/ \AA^2)			20476 elements (679.58 el/ \AA^2)		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z
Solvation force (kJ/mol \AA)	-0.9948	-0.0270	0.0353	-0.9484	-0.0110	0.0094	-0.9347	-0.0111	0.0085	-0.9160	-0.0048	0.0049
Fixed charge (kJ/mol \AA)	114.7302	-0.1526	0.1465	-113.6622	-0.0489	0.0492	-113.2201	-0.0284	0.04623	-112.7700	-0.0121	0.0271
Dielectric boundary (kJ/mol \AA)	-113.6445	0.1255	-0.1110	112.6232	0.0379	-0.0398	112.1949	0.0172	-0.0376	111.7635	0.0073	-0.0221
Ionic boundary (kJ/mol \AA)	9.078e-02	9.499e-05	-8.172e-5	9.055e-2	3.112e-5	-2.822e-5	9.048e-02	1.870e-05	-2.862e-05	9.0400e-2	6.947e-6	-1.606e-5
ΔG_{solv} (kJ/mol)	-459.31			-458.32			-457.91			-457.50		

Tabla 4.4: Cálculo de fuerzas y energías de solvatación sobre la esfera carga centrada usando APBS y una malla $20 \times 20 \times 20 \text{ \AA}^3$

	$\Delta = 0.156 \text{ \AA}$ (129 nodes)			$\Delta = 0.104 \text{ \AA}$ (193 nodes)			$\Delta = 0.089 \text{ \AA}$ (225 nodes)			$\Delta = 0.069 \text{ \AA}$ (289 nodes)		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z
Solvation force (kJ/molÅ) (spl4)	-2.611	-7.429e-6	-1.568e-5	-0.0881	1.845e-6	2.765e-6	-0.1341	-2.083e-6	-4.338e-6	0.0058	1.668e-6	1.311e-6
Fixed charge (kJ/molÅ) (spl4)	-150.779	2.901e-6	5.215e-6	-150.358	6.661e-6	1.260e-5	-150.392	5.711e-6	1.103e-5	-150.239	8.479e-6	1.499e-5
Fixed charge (kJ/molÅ) (mol)	-119.813	0	0	-112.367	0	0	-110.218	0	0	-114.366	0	0
Dielectric boundary (kJ/molÅ) (spl4)	148.125	-1.033e-5	-2.090e-5	150.227	-4.816e-6	-9.835e-6	150.215	-7.795e-6	-1.537e-5	150.202	-6.811e-6	-1.368e-5
Ionic boundary (kJ/molÅ) (spl4)	4.281e-2	-8.058e-11	-1.817e-10	4.285e-2	3.503e-10	7.725e-10	4.287e-2	4.897e-10	1.069e-9	4.288e-2	6.932e-10	1.378e-9
ΔG_{solv} (kJ/mol) (spl4)	-510.19			-510.03			-510.01			-510.00		
ΔG_{solv} (kJ/mol) (mol)	-462.24			-459.21			-458.83			-458.04		

Ahora en este caso con Bempp en la Tabla 4.3, las fuerzas de solvatación indican una dirección preferencial hacia el eje $-x$, esto se distingue del caso de la carga centrada al ser este un cuerpo que no es totalmente simétrico y que además su polarización en la frontera no resulta homogénea. Estas dos razones producen que existe una fuerza de mayor magnitud en una componente por sobre las demás. Revisando como aporta cada uno de los términos a las componentes de las fuerzas de solvatación se aprecia que las mayores contribuciones vienen de las cargas fijas y de la polarización de la frontera dieléctrica por sobre lo que es la presión osmótica de los iones, como se había discutido en secciones anteriores, la fuerza de los iones es habitualmente varios órdenes de magnitud por bajo los otros términos. En el caso de la energía de solvatación como las mallas presentadas son muy finas, solo varía unos cuantos kJ/mol en los distintos resultados que se presentan.

Con APBS para la Tabla 4.4, las fuerzas de solvatación sobre la molécula nuevamente convergen hacia una dirección preferencial en el eje x pero no se puede comentar en el sentido al ser los valores alternantes a medida que se fue refinando la malla, se evidencia que la magnitud de valores entre ocupar splines de grado 4 (spl4) y superficie molecular (mol) hace diferencia en las fuerzas y sus términos asociados, observando como ejemplo la fuerza por las cargas fijas entre spl4 y mol, donde aunque mantienen el mismo sentido de la fuerza neta, existen diferencias en la magnitud de esta. Para los demás términos que componen la fuerza de solvatación se aprecia que la fuerza de las cargas fijas y la ejercida en la interfaz dieléctrica son los que se asemejan en magnitud y la resta de ellos acaba determinando la magnitud de la fuerza en las distintas componentes. La energía de

solvatación se mantuvo monótona en su cálculo a diferencia de la fuerza, obteniendo solo en el caso de la superficie molar un valor similar al obtenido usando Bempp

Se comparan Bempp y APBS bajo el mismo criterio de número de elementos N que se presento en la sección anterior

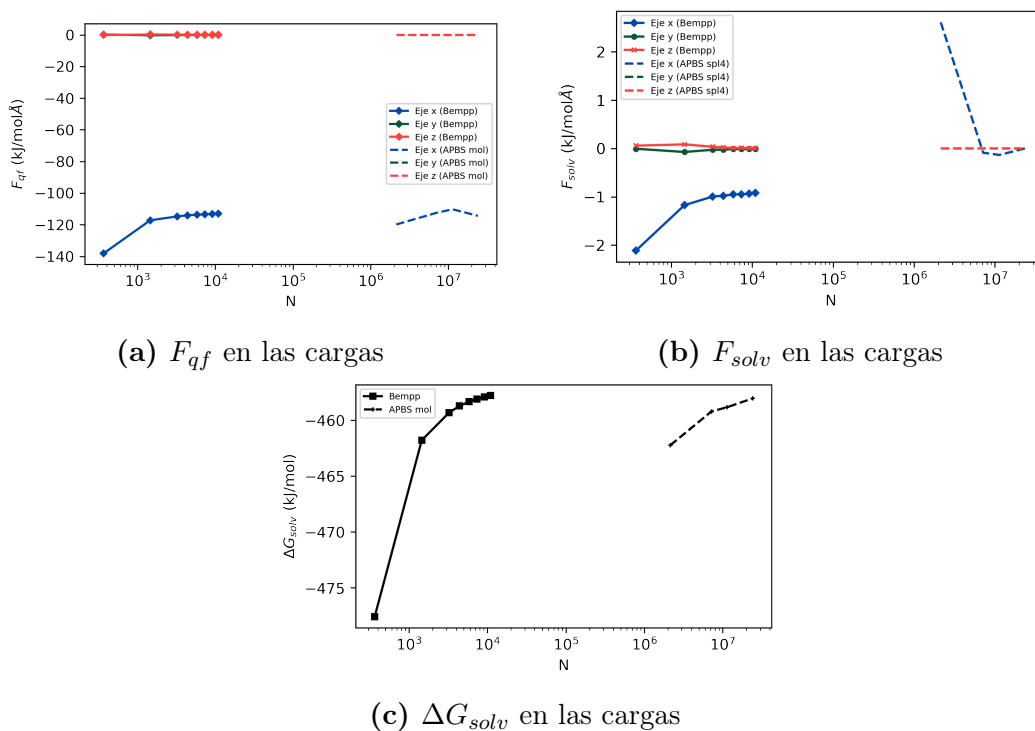


Figura 4.4: Fuerzas y energías de solvatación para las cargas asimétricas

Con las comparaciones entre fuerzas en las cargas asimétricas para la Figura 4.4a se observa que Bempp y APBS con superficie molar presentan resultados similares, siendo Bempp monótono en su convergencia al resultado a diferencia de lo que muestra APBS. Respecto a las fuerzas de solvatación de la Figura 4.4b se aprecia que a pesar de que ambos presentan fuerzas cercanas a 0 en el eje y e z , en Bempp se muestra con mayor magnitud la fuerza en el eje x a diferencia de APBS el cual es más cercano a cero, probablemente debido a la diferencia que provoca la interfaz definida con splines. Finalmente para la energía de solvatación ambas convergen de forma monótona hacia el mismo valor.

4.1.3. Metanol

Como primer acercamiento a una molécula real se usa el metanol el cual se presenta en la Figura 4.5b y el mallado de referencia en la Figura 4.5a



(a) Malla Metanol (2536 elementos)

(b) Estructura molecular del metanol

Figura 4.5: Esquema y mallado del metanol

Se muestran los cálculos de fuerzas y energía de solvatación con Bempp en la Tabla 4.5 y en la Tabla 4.6 se presentan los cálculos de fuerzas y energías de solvatación usando APBS

Tabla 4.5: Cálculo de fuerzas y energía de solvatación sobre el metanol usando Bempp

	620 elements (12.26 el/Å ²)			1416 elements (27.27 el/Å ²)			3986 elements (74.071 el/Å ²)			10104 elements (191 el/Å ²)		
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Solvation force (kJ/molÅ)	-0.3864	-0.1760	0.0520	0.2064	-0.0340	-0.3688	0.4245	-0.0033	-0.4278	0.4926	-0.0030	-0.4464
Fixed charge (kJ/molÅ)	19.465	0.1163	-17.152	17.478	0.0208	-13.736	16.001	-0.0068	-12.709	15.536	-5.932e-5	-12.296
Dielectric boundary (kJ/molÅ)	-19.849	-0.2924	17.199	-17.269	-0.0548	13.363	-15.575	0.0034	12.278	-15.041	-0.0029	11.846
Ionic boundary (kJ/molÅ)	-0.0022	-2.406e-5	0.0041	-0.0021	-7.979e-6	0.0036	-0.0020	-8.208e-8	0.0035	-0.0019	-6.942e-8	0.0034
ΔG_{solv} (kJ/mol)	-13.146			-12.159			-11.669			-11.505		

Tabla 4.6: Cálculo de fuerzas y energías de solvatación sobre el metanol usando APBS y una malla 20x20x20 Å³

	$\Delta = 0.156 \text{ \AA}$ (129 nodes)			$\Delta = 0.104 \text{ \AA}$ (193 nodes)			$\Delta = 0.089 \text{ \AA}$ (225 nodes)			$\Delta = 0.062 \text{ \AA}$ (321 nodes)		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z
Solvation force (kJ/molÅ) (spl4)	-0.1886	4.776e-7	-4.650e-2	0.1017	5.002e-7	-7.122e-2	0.0571	5.426e-07	6.414e-2	0.0256	2.849e-6	-2.009e-2
Fixed charge (kJ/molÅ) (spl4)	39.166	6.616e-7	-25.773	38.556	7.952e-7	-25.694	38.465	1.008e-6	-25.541	38.422	3.161e-6	-25.642
Fixed charge (kJ/molÅ) (mol)	63.203	0	-18.081	38.291	0	-16.244	35.527	0	-12.035	37.572	0	-17.983
Dielectric boundary (kJ/molÅ) (spl4)	-39.355	-1.839e-7	25.726	-38.454	-2.950e-7	25.622	-38.408	-4.661e-7	25.604	-38.397	-3.118e-7	25.621
Ionic boundary (kJ/molÅ) (spl4)	-1.788e-5	6.379e-13	7.235e-4	-1.631e-5	1.096e-13	7.233e-4	-1.600e-5	6.074e-12	7.234e-4	-1.556e-5	1.782e-12	7.234e-4
ΔG_{sol}^{sol} (kJ/mol) (spl4)	-18.304			-18.236			-18.227			-18.222		
ΔG_{sol}^{sol} (kJ/mol) (mol)	-11.739			-11.619			-11.579			-11.521		

El resultado de la fuerza de solvatación en Bempp en la Tabla 4.5, se tiene que esta vez resulta nuevamente cercano al valor nulo, aunque alternante en sentido en las primeras iteraciones, esto a pesar de que la estructura del metanol se captura desde su estado en equilibrio, la cual debería entregar fuerzas nulas. En cambio para la energía de solvatación se aprecia un comportamiento monótono el cual a medida que se refina la superficie esta va aumentando su valor, pero en menor proporción a lo que se observa con las distintas componentes de la fuerza.

En el caso de APBS de la Tabla 4.6, se aprecia también que las fuerzas de solvatación son cercanas a cero, pero no exactamente llegan a este valor debido a las fuentes de error procedentes de la estructura experimental, además se suma que en APBS es necesario hacer una interpolación de la ubicación de las cargas. Respecto a los términos que componen la fuerza se aprecia que se cumple que los términos de mayor orden de magnitud son la fuerza de las cargas fijas y la correspondiente a la frontera dieléctrica, los cuales además están en el mismo orden de magnitud.

Se compara Bempp y APBS manteniendo bajo el número de elementos N , en los siguientes gráficos

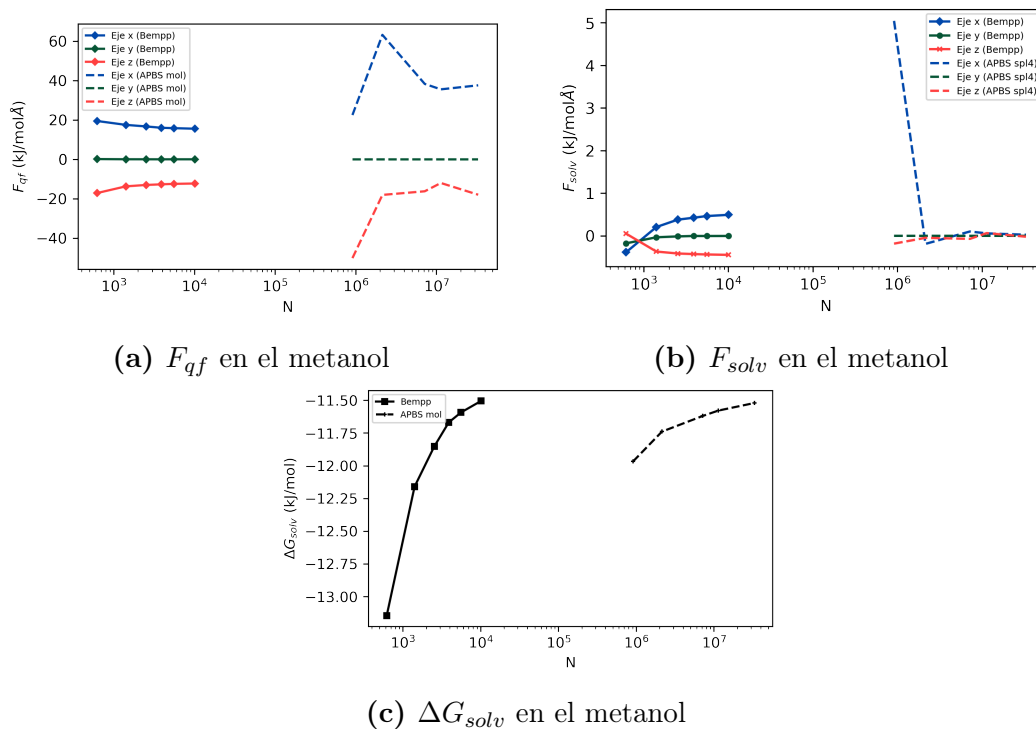


Figura 4.6: Fuerzas y energías de solvatación para el metanol

Se tiene que la fuerzas por las cargas fijas, mostrada en la Figura 4.6a no es necesariamente similar entre Bempp y APBS con superficie molecular, donde este ultimo no es del todo estable en sus valores a medida que se fue refinando la cantidad de nodos en el dominio numérico. En el caso de las fuerzas de solvatación aunque ambos casos son cercanos a cero, presentan diferencias debido a que en APBS el cálculo se hace interpolando la superficie dieléctrica con splines. Finalmente para la energía de solvatación ambos métodos llegan a valores parecidos.

4.1.4. Arginina

La arginina es la molécula de mayor tamaño de los cuales son presentadas, consta con un total de 36 cargas distribuidas en el soluto, como se muestra en su estructura atómica en la Figura 4.7b. Posee además la geometría más irregular respecto a las demás moléculas trabajadas, siendo así uno de los casos más grandes de los trabajados dentro de esta investigación, un ejemplo de la malla SES es la mostrada en la Figura 4.7a



(a) Malla arginina (2612 elementos)

(b) Estructura atómica de la arginina

Figura 4.7: Esquema y mallado de la arginina

A continuación sigue los resultados de fuerzas y energías de solvatación usando Bempp, mostrado en la Tabla 4.7 y también el cálculo de fuerzas y energías de solvatación usando APBS en la Tabla 4.8

Tabla 4.7: Cálculo de fuerzas y energía de solvatación sobre la arginina usando Bempp

	896 elements (4 el/Å ²)			1688 elements(7.91 el/Å ²)			2612 elements (12.08 el/Å ²)			6020 elements (27.43 el/Å ²)		
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Solvation force (kJ/molÅ)	-4.153	-0.3924	-3.302	-0.8471	-1.325	-0.2488	-0.2707	-0.2343	-0.2906	0.2848	-0.3238	0.1498
Fixed charge (kJ/molÅ)	59.306	-15.128	13.781	36.353	-7.975	13.499	31.572	-7.810	12.082	26.096	-6.535	10.792
Dielectric boundary (kJ/molÅ)	-63.440	14.736	-17.070	-37.185	6.653	-13.734	-31.829	7.578	-12.358	-25.799	6.213	-10.628
Ionic boundary (kJ/molÅ)	-1.913e-2	-2.113e-05	-1.395e-2	-1.488e-2	-2.559e-3	-1.424e-2	-1.381e-2	-2.318e-3	-1.402e-2	-1.237e-2	-2.254e-3	-1.388e-2
ΔG_{solv} (kJ/mol)	-118.552			-108.442			-105.121			-102.497		

Tabla 4.8: Cálculo de fuerzas y energía de solvatación sobre la arginina usando APBS con malla 30x30x30 Å³

	$\Delta = 0.312 \text{ \AA}$ (97 nodes)			$\Delta = 0.234 \text{ \AA}$ (129 nodes)			$\Delta = 0.156 \text{ \AA}$ (193 nodes)			$\Delta = 0.104 \text{ \AA}$ (289 nodes)		
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Solvation force (kJ/molÅ) (spl4)	-7.142	7.096	-0.0444	-9.653	-4.110	0.3053	2.964	3.255	0.0952	-0.1477	-0.0472	-0.03481
Fixed charge (kJ/molÅ) (spl4)	29.0941	-2.3501	16.3109	32.749	-2.612	15.910	31.627	-2.793	14.545	31.239	-2.834	14.5399
Fixed charge (kJ/molÅ) (mol)	28.1950	-7.6505	12.1113	23.344	-29.737	16.854	18.405	-5.980	8.339	23.054	-4.578	9.993
Dielectric boundary (kJ/molÅ) (spl4)	-36.2308	9.4504	-16.3397	-42.397	-1.4948	-15.589	-28.657	6.052	-14.434	-31.381	2.7900	-14.559
Ionic boundary (kJ/molÅ) (spl4)	-5.648e-3	-3.312e-3	-1.566e-2	-5.761e-3	-3.243e-3	-1.565e-2	-5.75e-3	-3.231e-3	-1.571e-2	-5.760e-3	-3.242e-3	-1.571e-2
ΔG_{solv} (kJ/mol) (spl4)	-131.74			-130.69			-130.505			-130.422		
ΔG_{solv} (kJ/mol) (mol)	-105.04			-103.08			-101.24			-101.04		

Para Bempp señalado en la Tabla 4.7, a diferencia de las otras moléculas anteriores se realiza un mallado más grueso al ser esta una molécula de mayor tamaño. En el caso de la fuerza de solvatación se obtiene nuevamente que las componentes son cercanas a cero al ser esta una estructura que se extrae experimentalmente de una conformación en equilibrio. Se vuelve a obtener que los términos de mayor magnitud son los asociados a las cargas fijas y el correspondiente a la polarización del medio dieléctrico como sucedió en los anteriores casos y que la energía de solvatación converge de manera monótona a medida que se refina la superficie molecular

Para los resultados con APBS de la Tabla 4.8 a medida que se fue refinando la malla, se reencontró que las componentes de la fuerza de solvatación se igualan a valores cercanos a cero. También verifica que los términos se van asemejando entre sí como sucede con la fuerza por las cargas y la fuerza debido a la diferencias de permitividades dieléctricas a medida la cantidad de nodos en la malla. En la energía de solvatación varía más al usar una malla molecular (mol) por sobre la interpolada por splines (spl4).

A continuación se muestran gráficos comparativos entre Bempp y APBS para el cálculo de fuerzas y energías de solvatación

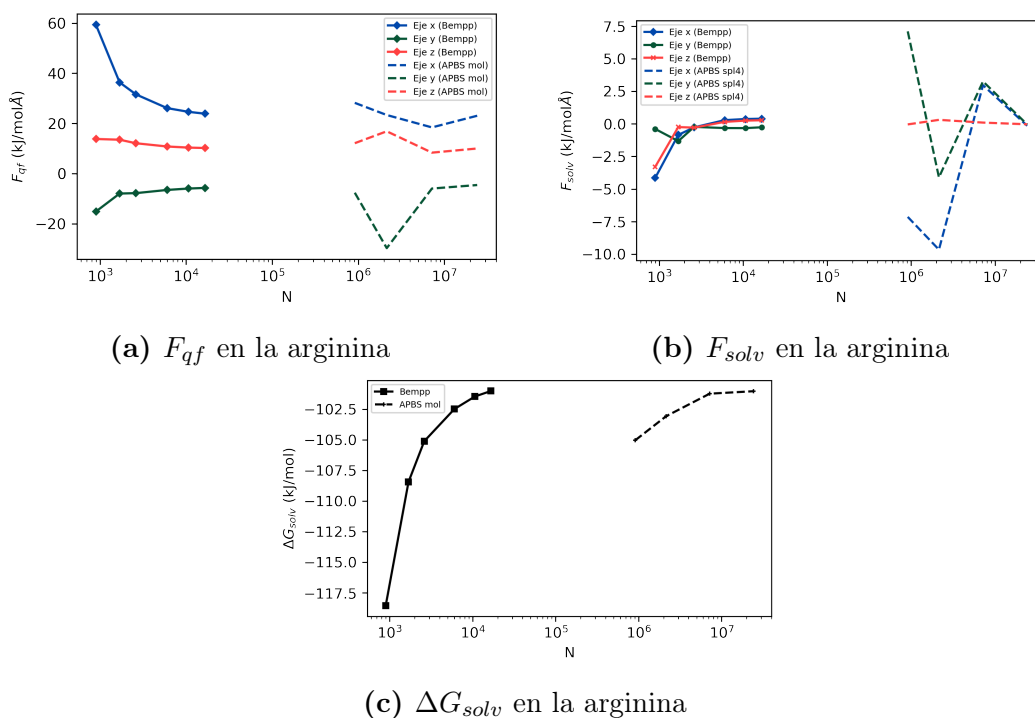


Figura 4.8: Fuerzas y energías de solvatación para la arginina

En los gráficos comparativos para la fuerza a las cargas fijas F_{qf} de la Figura 4.8a, ambos métodos convergen a medida que se aumenta la cantidad N a resultados semejantes, teniendo una mayor estabilidad entre resultados para Bempp a diferencia de APBS con el esquema centrado de diferencias finitas, contrario de lo que paso con el metanol. Para la fuerza de solvatación de la Figura 4.8b se comporta de manera más estable Bempp por sobre APBS pero ambos convergen a un valor en equilibrio a medida que se refina la malla. Finalmente para la energía de solvatación de la Figura 4.8c, ambos resultados nuevamente se asimilan en valores a medida que se fue refinando la cantidad de elementos en la malla.

4.2. Fuerzas de enlace entre superficies

Para la interacción de moléculas se usara la estrategia ya usada en Bempp y además se agrega los métodos de desplazamientos virtuales y cargas de prueba en conjunto del software DelphiForce. Como referencia se tiene el siguiente esquema de la situación física a resolver

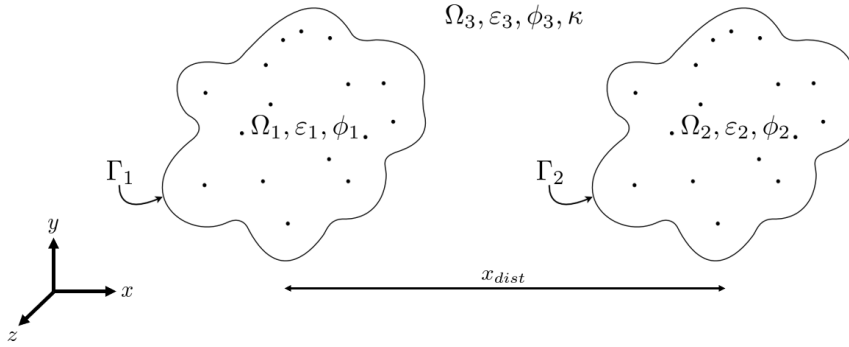


Figura 4.9: Esquema de dos proteínas interactuando

Donde será la proteína con el índice 1 la que se encontrará fija y será la proteína con el índice 2 la cual se va a desplazar en el eje x , la separación x_{dist} se entenderá como la distancia que se mueven la estructura completa de la proteína de la superficie Γ_2 con respecto a su posición en el origen, se deberá verificar que ambas superficies no deben colisionar entre si.

Se fija la constante dieléctrica dentro del soluto $\varepsilon_1 = \varepsilon_2 = 2$ y la constante dieléctrica del solvente $\varepsilon_3 = 80$, la longitud inversa de Debye $\kappa = 0,125$ y la tolerancia del GMRES para la resolución del sistema lineal como 10^{-9} . En el método de los desplazamientos virtuales se calcula con desplazamiento sobre el eje x de 1 \AA . Para DelPhiForce se define los mismos parámetros descritos más una densidad de nodos de 30 el/\AA

4.2.1. Carga centrada con carga centrada

Se define la primera situación física a analizar como una carga centrada ubicada en Ω_1 y otra carga centrada ubicada en Ω_2 . Para verificar la independencia de malla de los resultados se ocupa dos mallas distintas:

- Malla gruesa: Carga centrada (ambas) 380 elementos ($32,53 \text{ el/\AA}^2$)
- Malla fina: Carga centrada (ambas) 956 elementos ($78,20 \text{ el/\AA}^2$)

Se muestra a continuación en la Tabla 4.9, las fuerzas y energías de enlace a medida que la carga centrada en Ω_2 se va acercando a la otra carga en Ω_1 , usando Bempp para la resolución

Tabla 4.9: Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre cargas usando evaluación directa de expresiones en Bempp

Bempp (Cargas encendidas)									
Carga centrada (956 elementos)				Carga centrada (956 elementos)					
x_{dist}	F_{bind} (kJ/molÅ)			ΔG_{solv} (kJ/mol)	F_{bind} (kJ/molÅ)			ΔG_{solv} (kJ/mol)	ΔG_{bind} (kJ/mol)
	x	y	z		x	y	z		
40 Å	-0.0004	0.0000	0.0000	-344.951	0.0004	0.0000	0.0000	-344.951	0.0030
20 Å	-0.0126	0.0000	0.0000	-344.917	0.0126	0.0000	0.0000	-344.917	0.0723
10 Å	-0.1130	0.0000	0.0000	-344.700	0.1130	0.0000	0.0000	-344.700	0.5050
9 Å	-0.1493	0.0000	0.0000	-344.635	0.1493	0.0000	0.0000	-344.635	0.6361
8 Å	-0.2017	0.0000	0.0000	-344.547	0.2017	0.0000	0.0000	-344.547	0.8112
7 Å	-0.2801	0.0000	0.0000	-344.427	0.2802	0.0000	0.0000	-344.427	1.0513
6 Å	-0.4040	0.0000	0.0000	-344.257	0.4041	0.0000	0.0000	-344.257	1.3917
5 Å	-0.6146	0.0000	0.0000	-344.004	0.6146	0.0000	0.0000	-344.004	1.8971
4 Å	-1.0137	0.0000	0.0000	-343.602	1.0138	0.0000	0.0000	-343.602	2.7022

Se hace de nuevo el cálculo pero apagando las cargas del cuerpo en Ω_2 de forma de aplicar el método de las cargas de pruebas en Bempp y a la vez usar el software DelphiForce para cada distancia x_{dist} , a continuación en la Tabla 4.10.

Tabla 4.10: Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre cargas usando el método de las cargas de prueba y DelPhiForce

Bempp (Apagando cargas)							DelPhiForce (30 el/Å)						
Carga centrada (956 elementos)				Carga centrada (956 elementos)			Carga centrada			Carga centrada			ΔG_{bind} (kJ/mol)
x_{dist}	F_{bind} (kJ/molÅ)			F_{bind} (kJ/molÅ)			F_{bind} (kJ/molÅ)			F_{bind} (kJ/molÅ)			
	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z	
40 Å	-6.557e-4	1.585e-10	-3.138e-8	6.557e-4	1.585e-10	-3.138e-8	-	-	-	-	-	-	-
20 Å	-1.864e-2	8.698e-7	6.734e-7	1.864e-2	8.698e-7	6.734e-7	-	-	-	-	-	-	-
10 Å	-0.1673	0.0000	0.0000	0.1673	0.0000	0.0000	-0.1803	0.0000	0.0000	-0.1803	0.0000	0.0000	0.5370
9 Å	-0.2210	0.0000	0.0000	0.2210	0.0000	0.0000	-0.2414	0.0000	0.0000	0.2414	0.0000	0.0000	0.6739
8 Å	-0.2983	0.0000	0.0000	0.2983	0.0000	0.0000	-0.3170	0.0000	0.0000	0.3170	0.0000	0.0000	0.8560
7 Å	-0.4139	0.0000	0.0000	0.4139	0.0000	0.0000	-0.4467	0.0000	0.0000	0.4467	0.0000	0.0000	1.1119
6 Å	-0.5958	0.0000	0.0000	0.5958	0.0000	0.0000	-0.6410	0.0000	0.0000	0.6410	0.0000	0.0000	1.4703
5 Å	-0.9028	0.0000	0.0000	0.9028	0.0000	0.0000	-0.9680	0.0000	0.0000	0.9680	0.0000	0.0000	1.9951
4 Å	-1.4760	0.0001	0.0000	1.4760	0.0001	0.0000	-1.5152	0.0000	0.0000	1.5152	0.0000	0.0000	2.7858

De modo de comparación se grafican los distintos métodos en las siguientes figuras para la carga centrada en Ω_1

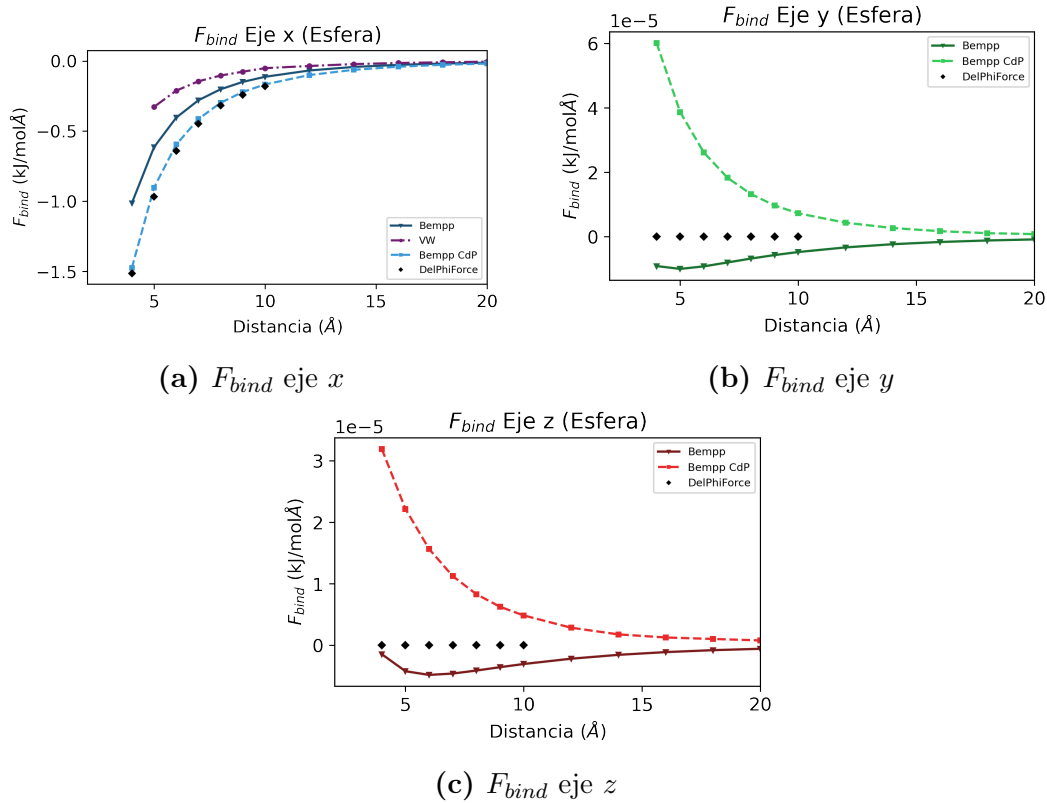


Figura 4.10: Fuerzas de enlace para la carga 1 en el complejo de cargas centradas

Se aprecia que la carga en Ω_1 tiene un perfil de fuerza no lineal preferentemente dirigido hacia el eje $-x$ como se muestra en la Figura 4.10a, al revisar los distintos métodos todos cumplen seguir la dirección del menos gradiente de la energía de solvatación representado por el trabajo virtual (VW). Existen diferencias entre métodos, esto debido a en el caso del VW el desplazamiento virtual de los átomos no fue lo suficientemente pequeño como para poder captar de forma correcto el gradiente de energía de solvatación, en el caso de las cargas de prueba este muestra un gran parecido a los resultados con DelPhiForce y para el caso de la evaluación directa de expresiones se observa que para las dos mallas usadas no existe diferencia en la magnitud de las fuerzas obtenidas. Para los demás ejes y e z , representados por las Figuras 4.10b y 4.13c se verifica una fuerza muy cercana a un valor cero, debido a que en esas direcciones no existe otro cuerpo que ejerza fuerza sobre la carga, y la polarización es simétrica sobre la superficie de la cavidad.

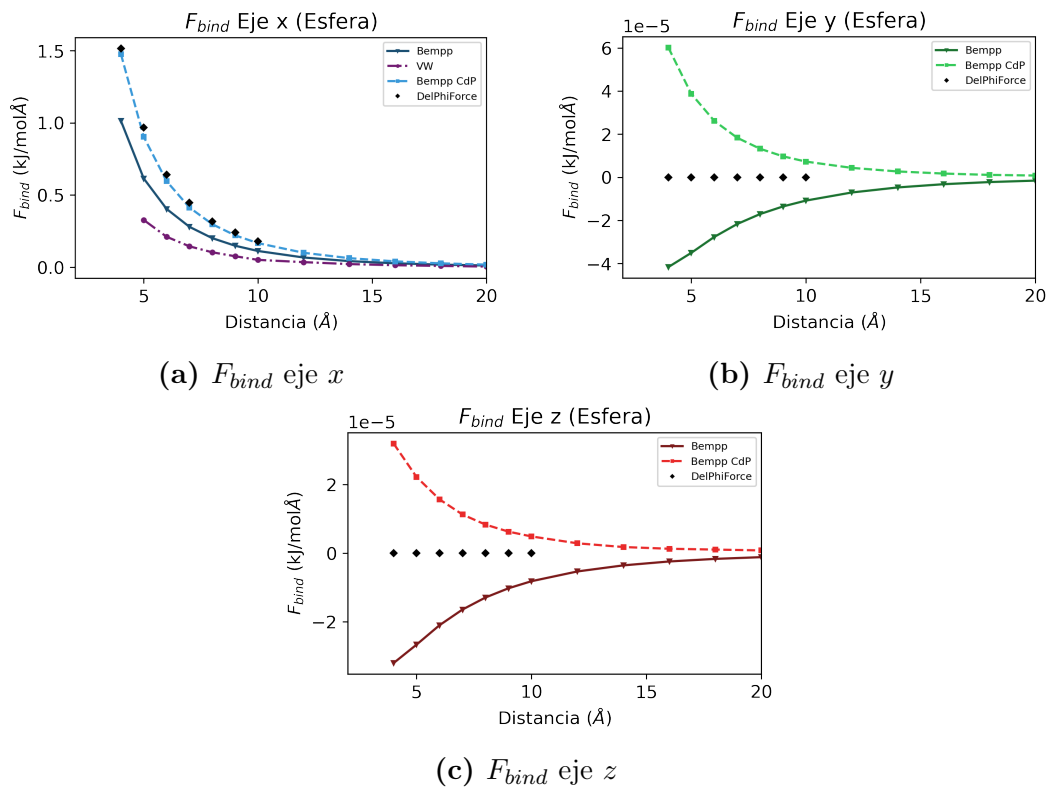


Figura 4.11: Fuerzas de enlace para la carga 2 para el complejo de cargas centradas

Para el segundo cuerpo se obtiene el mismo perfil no lineal de la fuerza preferente sobre el eje $+x$, indicando que entre cargas se ejerce la misma fuerza pero que difiere en sentido como señala la Figura 4.11a. Sobre los otros ejes y y z representados por las Figuras 4.11b y 4.11c se verifica igualmente una fuerza nula sobre el segundo cuerpo.

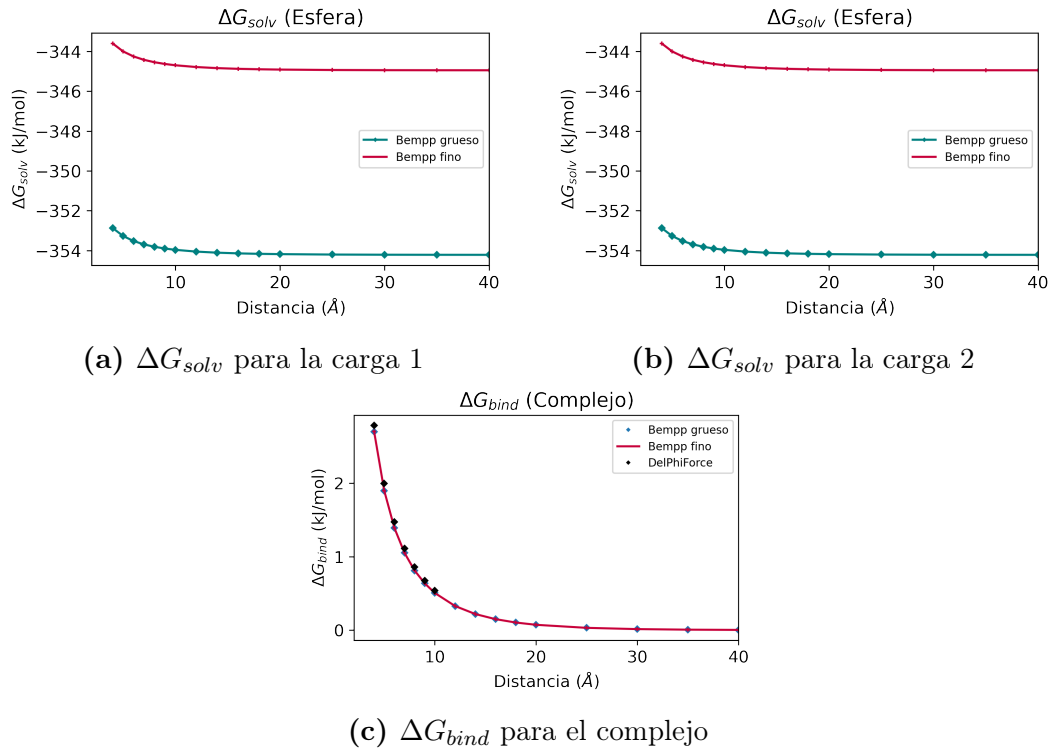


Figura 4.12: Energías de solvatación y enlace para el complejo de cargas centradas

En la energía de solvatación de la carga 1 y la carga 2, mostradas por la Figura 4.12a y la Figura 4.12b, se visualiza que ambos resultados se mantienen constantes cuando ambos se encuentran lejos, y luego cuando se van acercando aumentan la energía de solvatación en conjunto con la fuerza de repulsión mostrada. Existe una diferencia en la energía de solvatación usando distintas mallas, pero esa diferencia no repercute en las fuerzas de enlace para los cálculos. Para la energía de enlace del complejo en la Figura 4.12c se tiene que es siempre positiva, ratificando lo señalado por las fuerzas en que la unión de las cargas es una configuración que requiere trabajo externo para que ocurra debido a la repulsión que se ejerce entre ambas cargas, respecto a las mallas tanto la malla gruesa como la fina en Bempp logran resultados similares a DelPhiForce, siendo consistente con lo obtenido para fuerzas de enlace con Bempp aplicado al método de las cargas de prueba y DelPhiForce

4.2.2. Arginina con carga centrada

Se tiene una segunda situación física a analizar con la arginina en Ω_1 y otra carga centrada en Ω_2 . Hay dos refinamientos de las mallas para los dos cuerpos

- Malla gruesa: Arginina 6020 elementos (27,42 el/ \AA^2) / Carga centrada 380 elementos (32,53 el/ \AA^2)
- Malla fina: Arginina 10660 elementos (48,29 el/ \AA^2) / Carga centrada 956 elementos (78,20 el/ \AA^2)

En la siguiente Tabla 4.11 se muestra los resultados para las fuerzas de enlace entre la arginina y la carga centrada

Tabla 4.11: Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre la arginina y la carga centrada usando evaluación directa de expresiones en Bempp

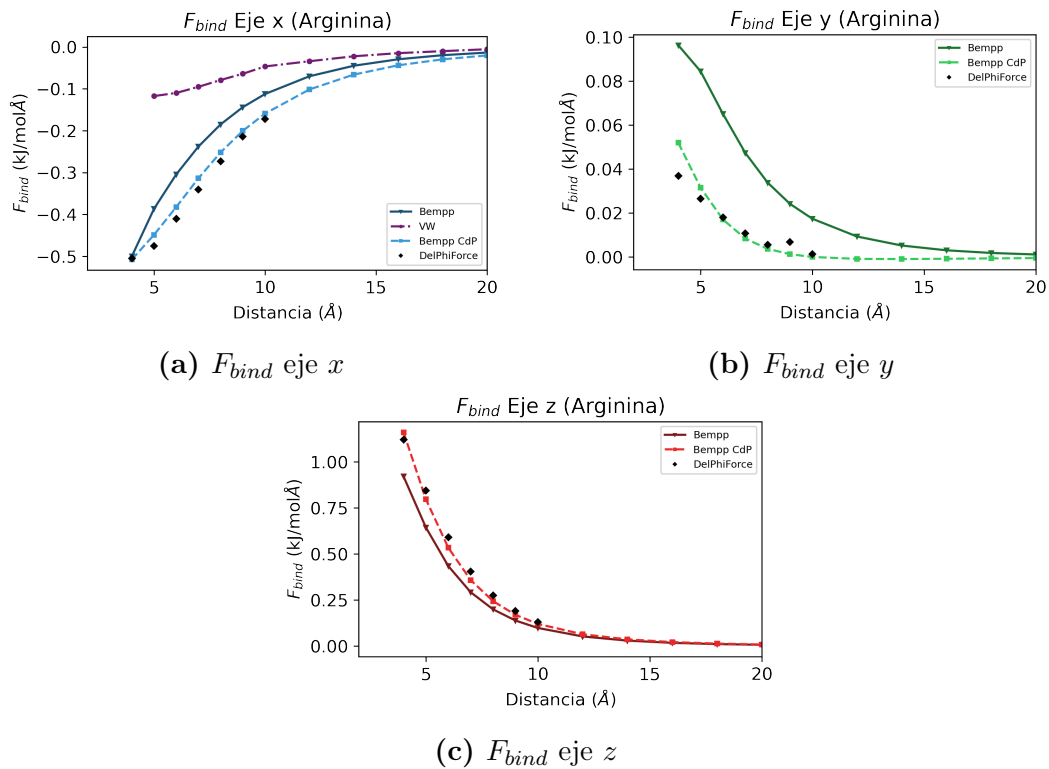
Bempp (Cargas encendidas)									
Arginina (10660 elementos)				Carga centrada (956 elementos)					
x_{dist}	F_{bind} (kJ/mol \AA)			ΔG_{solv} (kJ/mol)	F_{bind} (kJ/mol \AA)			ΔG_{solv} (kJ/mol)	ΔG_{bind} (kJ/mol)
	x	y	z		x	y	z		
40 \AA	0.0000	0.0000	0.0000	-209.009	0.0000	0.0000	0.0000	-344.951	0.0032
20 \AA	-0.0129	0.0011	0.0067	-208.972	0.0128	-0.0004	-0.0035	-344.913	0.0776
10 \AA	-0.1119	0.0174	0.0981	-208.760	0.1077	-0.0066	-0.0637	-344.689	0.5143
9 \AA	-0.1434	0.0241	0.1384	-208.703	0.1380	-0.0095	-0.0918	-344.623	0.6378
8 \AA	-0.1844	0.0338	0.1992	-208.632	0.1788	-0.0140	-0.1349	-344.534	0.7970
7 \AA	-0.2373	0.0473	0.2921	-208.545	0.2352	-0.0211	-0.2013	-344.414	1.0047
6 \AA	-0.3039	0.0650	0.4341	-208.441	0.3194	-0.0322	-0.3022	-344.240	1.2821
5 \AA	-0.3860	0.0844	0.6435	-208.325	0.4704	-0.0482	-0.4452	-343.965	1.6732
4 \AA	-0.4996	0.0962	0.9210	-208.207	0.8527	-0.0656	-0.6036	-343.447	2.3099

Se muestra a continuación las fuerzas y energías de enlace a medida que la carga centrada se va acercando a la arginina, ahora usando el método de las cargas de prueba y DelPhiForce en la Tabla 4.12

Tabla 4.12: Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre la arginina y la carga centrada usando el método de las cargas de prueba y DelPhiForce

x_{dist}	Bempp (Apagando cargas)						DelPhiForce (30 el/Å)						ΔG_{bind} (kJ/mol)
	Arginina (10660 el)			Carga centrada (956 el)			Arginina			Carga centrada			
	F_{bind} (kJ/molÅ)			F_{bind} (kJ/molÅ)			F_{bind} (kJ/molÅ)			F_{bind} (kJ/molÅ)			
	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z	
40 Å	-0.0007	0.0000	0.0002	0.0007	0.0000	-0.0001	-	-	-	-	-	-	-
20 Å	-0.0203	-0.0005	0.0085	0.0197	-0.0006	-0.0052	-	-	-	-	-	-	-
10 Å	-0.1593	0.0000	0.1201	0.1501	-0.0096	-0.0942	-0.1721	0.0012	0.1294	0.1791	-0.0110	-0.1038	0.5430
9 Å	-0.2004	0.0013	0.1694	0.1867	-0.0138	-0.1358	-0.2143	0.0067	0.1906	0.2140	-0.0175	-0.1363	0.6642
8 Å	-0.2517	0.0037	0.2438	0.2305	-0.0202	-0.1992	-0.2731	0.0055	0.2744	0.2641	-0.0242	-0.2023	0.8169
7 Å	-0.3137	0.0084	0.3580	0.2789	-0.0304	-0.2967	-0.3410	0.0107	0.4043	0.3178	-0.0267	-0.2951	1.0027
6 Å	-0.3824	0.0170	0.5338	0.3230	-0.0464	-0.4444	-0.4108	0.0180	0.5911	0.3577	-0.0531	-0.4482	1.2157
5 Å	-0.4488	0.0315	0.7968	0.3448	-0.0690	-0.6549	-0.4756	0.0264	0.8453	0.4100	-0.0731	-0.6714	1.4661
4 Å	-0.5077	0.0519	1.1610	0.3283	-0.0922	-0.9113	-0.5053	0.0369	1.1204	0.2449	-0.1983	-1.0027	1.6953

Se comparan las fuerzas con cada uno de los metodos para la arginina


Figura 4.13: Fuerzas de enlace para la arginina en el complejo arginina y esfera

Existe una fuerza de repulsión entre la arginina y la carga centrada, aunque a diferencia del caso anterior, no todas las componentes son nulas debido a que la geometría de la arginina

no es simétrica y que distintas cargas en su volumen. Se valida que la fuerza calculada con la evaluación directa esta en el mismo sentido que el VW, y que además la fuerza con las cargas de prueba esta en la misma magnitud que DelPhiForce como se muestra en la Figura 4.13a. Se aprecia que en el eje z de la Figura 4.13c es donde el método de evaluación directa se acerca al de las cargas de prueba y al software DelPhiForce.

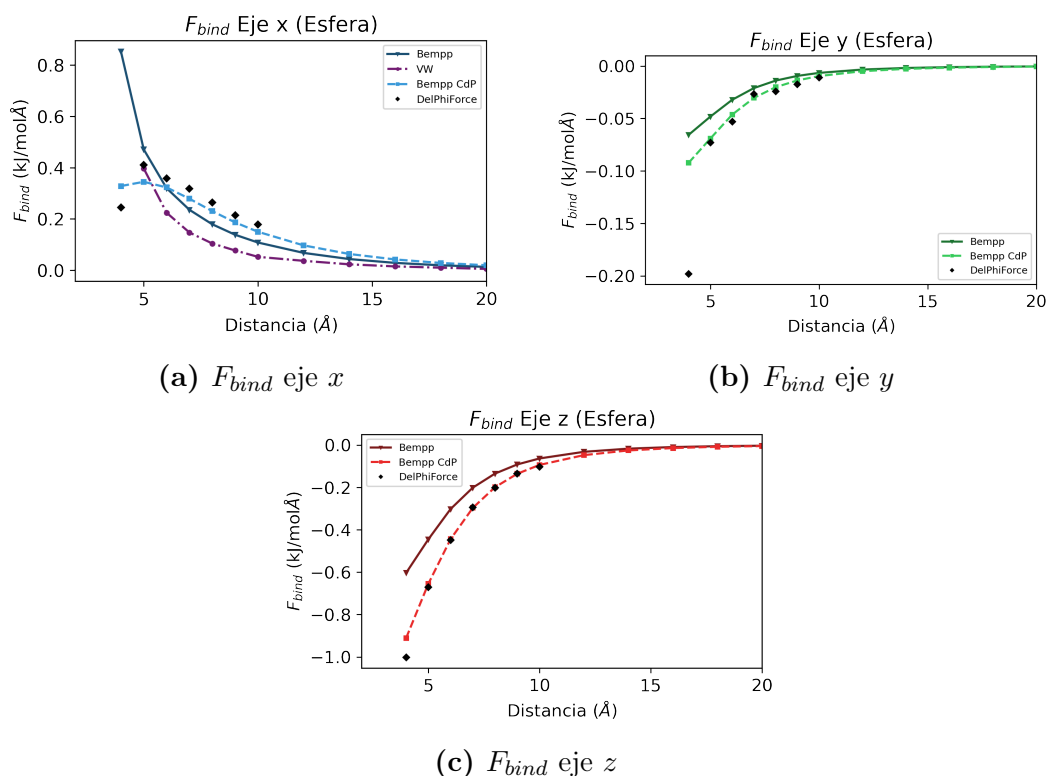


Figura 4.14: Fuerzas de enlace para la esfera en el complejo arginina y esfera

Para la Figura 4.14a donde se muestran las fuerzas en el eje x de la carga centrada en la cavidad esférica, se observa que todos los métodos evolucionan bajo resultados similares hasta los 5 Å, pasado este punto sucede que el método de las cargas de prueba y DelphiForce predicen un decaimiento en la fuerza pero la evaluación directa señala un aumento de la fuerza repulsiva entre átomos. Para los otros ejes en las Figuras 4.14b y 4.14c no se observa nuevamente esta discrepancia, pero si se observa que la fuerza por el método de las cargas de prueba y DelPhiForce dejan de resultar parecidas justamente también desde los 5 Å

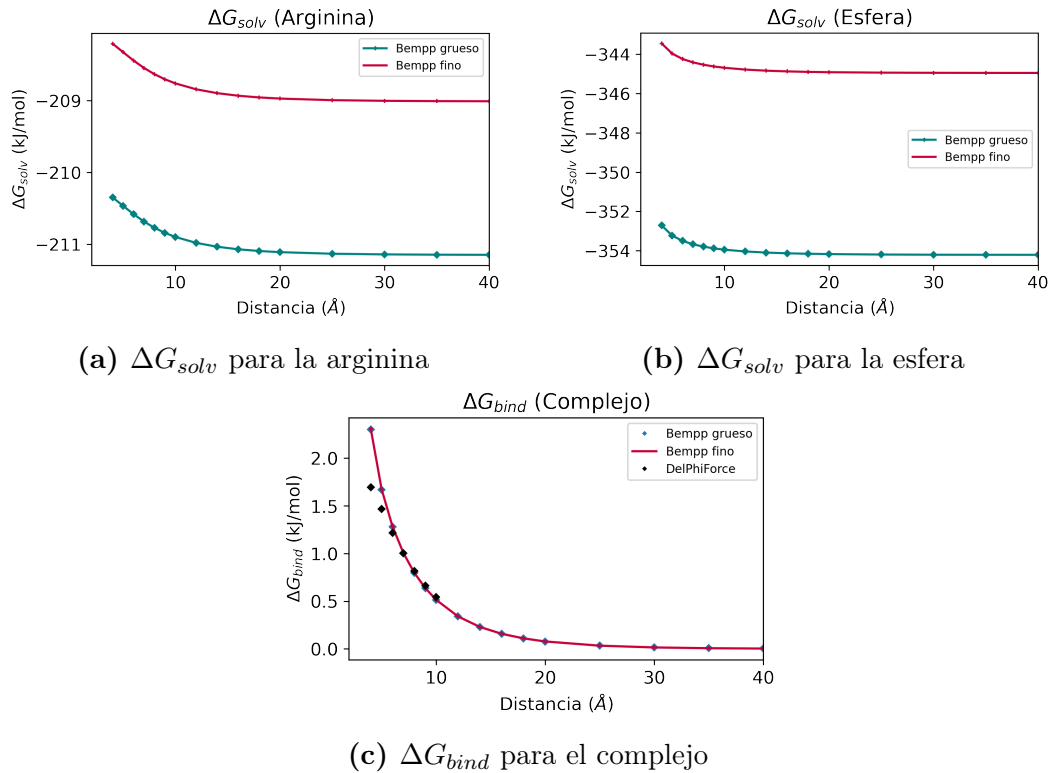


Figura 4.15: Energías de solvatación y enlace para el complejo arginina y esfera

En las energías de solvatación se aprecia que son distintas entre sí, al ser diferentes moléculas las cuales se encuentran cerca, además de presentar diferentes variaciones a medida que se van acercando. Las diferentes mallas producen distintas energías de solvatación pero que no producen influencia en el cálculo en la fuerza de enlace, ni tampoco en la energía de enlace en la Figura 4.15c. Para las energías de enlace se obtienen resultados siempre positivos, indicando que es una configuración que necesita trabajo externo para ocurrir físicamente, también se ve que en la distancia de 4 Å donde se producía la diferencia entre fuerzas entre Bempp con cargas de prueba y DelPhiForce, las energías de enlace muestran resultados distintos entre sí.

4.2.3. Arginina con metanol

Finalmente la tercera situación física corresponde a la arginina nuevamente en Ω_1 y ahora el metanol en Ω_2 , donde se tienen distintas mallas que se definen como

- Malla gruesa: Arginina 6020 elementos (27,42 el/Å²) / Metanol 1416 elementos

(27,27 el/Å²)

- Malla fina: Arginina 10660 elementos (48,29 el/Å²) / Metanol 3896 elementos (74,08 el/Å²)

Además únicamente en este caso se usaran dos mallas para DelPhi, las cuales son:

- DelPhiForce grueso: 30 el/Å
- DelPhiForce fino: 39 el/Å

Se muestra a continuación en la Tabla 4.13, las fuerzas y energías de enlace a medida que el metano se acerca a la arginina usando Bempp y manteniendo las cargas encendidas

Tabla 4.13: Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre la arginina y el metanol usando evaluación directa de expresiones en Bempp

Bempp (Cargas encendidas)									
Arginina (10660 elementos)				Metanol (3896 elementos)					
x_{dist}	F_{bind} (kJ/molÅ)			ΔG_{solv} (kJ/mol)	F_{bind} (kJ/molÅ)			ΔG_{solv} (kJ/mol)	ΔG_{bind} (kJ/mol)
	x	y	z		x	y	z		
40	0.0000	0.0000	0.0000	-209.011	-0.0001	0.0000	0.0001	-24.343	-0.0003
20	0.0013	-0.0002	-0.0013	-209.015	-0.0023	0.0000	0.0023	-24.346	-0.0066
10	0.0050	-0.0018	-0.0212	-209.025	-0.0142	0.0004	0.0226	-24.358	-0.0293
9	0.0030	-0.0019	-0.0292	-209.024	-0.0156	0.0006	0.0294	-24.359	-0.0277
8	-0.0027	-0.0010	-0.0399	-209.019	-0.0154	0.0007	0.0382	-24.356	-0.0186
7	-0.0155	0.0024	-0.0530	-209.007	-0.0114	0.0005	0.0492	-24.348	0.0060
6	-0.0410	0.0130	-0.0664	-208.981	0.0005	-0.0016	0.0625	-24.327	0.0558
5	-0.0818	0.0422	-0.0788	-208.931	0.0294	-0.0104	0.0829	-24.280	0.1556

Los resultados de fuerzas y energías de enlace para el método de las cargas de prueba y DelPhiForce en la Tabla 4.14

Tabla 4.14: Cálculo de fuerzas y energías de enlace entre la arginina y el metanol usando el método de las cargas de prueba y DelPhiForce

Bempp (Apagando cargas)							DelPhiForce (30 el/Å)						
Arginina (10660 elementos)				Metanol (3896 elementos)			Arginina			Metanol			ΔG_{bind} (kJ/mol)
F_{bind} (kJ/molÅ)			F_{bind} (kJ/molÅ)			F_{bind} (kJ/molÅ)			F_{bind} (kJ/molÅ)				
x_{dist}	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z	
40 Å	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	-	-	-	-	-	-	-
20 Å	0.0019	0.0000	-0.0015	-0.0011	0.0001	0.0012	-	-	-	-	-	-	-
10 Å	0.0089	-0.0012	-0.0263	-0.0021	0.0017	0.0179	-	-	-	-	-	-	-
9 Å	0.0075	-0.0019	-0.0373	0.0011	0.0023	0.0248	0.0322	0.0117	0.0215	-0.0237	-0.0032	-0.0192	0.1028
8 Å	0.0026	-0.0028	-0.0535	0.0083	0.0031	0.0346	0.0474	0.0264	0.0232	-0.0347	-0.0112	-0.0190	0.1312
7 Å	-0.0089	-0.0039	-0.0769	0.0225	0.0033	0.0481	0.0454	0.0289	0.0519	-0.0434	-0.0234	-0.0229	0.1599
6 Å	-0.0298	-0.0035	-0.1118	0.0472	0.0006	0.0677	0.1429	0.0706	0.1085	-0.0402	-0.0584	-0.0417	0.1751
5 Å	-0.0548	0.0041	-0.1709	0.0795	-0.0129	0.1028	0.2946	0.4110	0.0419	-0.6158	-0.2596	-0.3774	0.6178

A continuación se gráfica las fuerzas de solvatación para la arginina

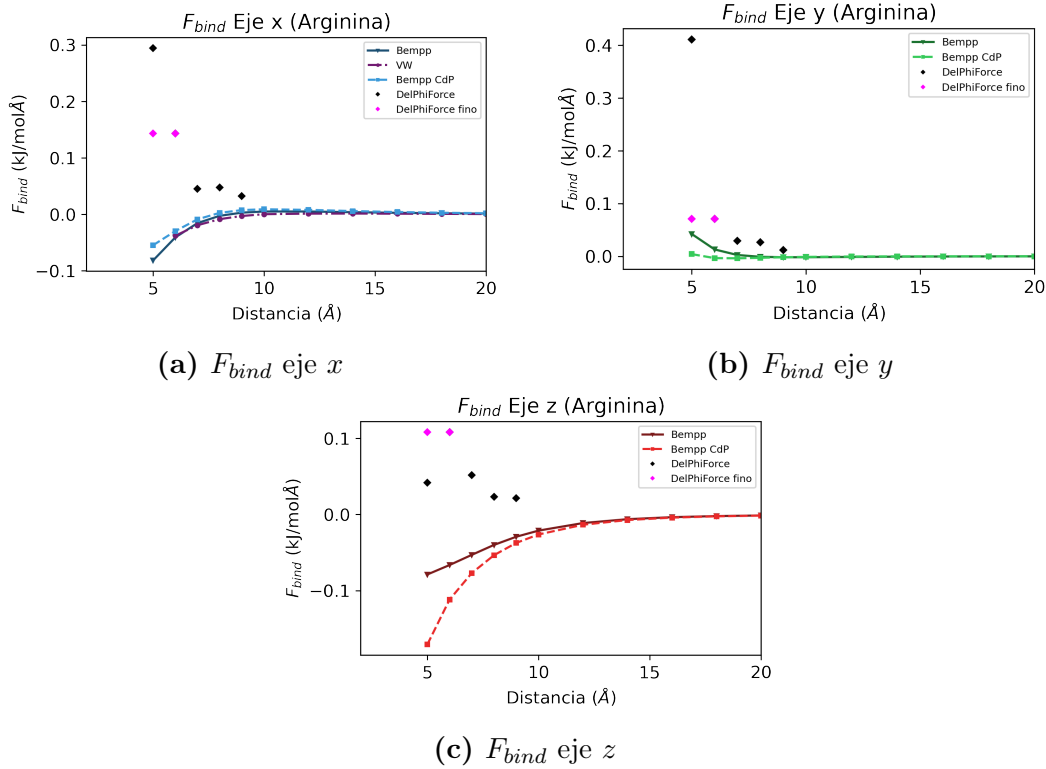


Figura 4.16: Fuerzas de enlace para la arginina en el complejo arginina metanol

Se observa para la fuerza en el eje x de la Figura 4.16a existe un tramo desde los 20 Å hasta los 9 Å aproximadamente que la fuerza es atractiva en la arginina hacia el metanol, pero muy baja en magnitud y luego un segundo tramo partiendo en los 8 Å que la fuerza es repulsiva entre cuerpos, en DelPhiForce solo se logra visualizar fuerzas repulsivas en ambas mallas. En cambio sobre el eje y de la Figura 4.16b, se obtiene una semejanza entre los distintos métodos y DelPhiForce. Sobre el eje z mostrado en la Figura 4.16c, las fuerzas con métodos distintos vuelven a dar resultados alejados entre si, indicando sentidos opuestos en su dirección.

En las siguientes figuras se muestran las fuerzas de enlace para el metanol

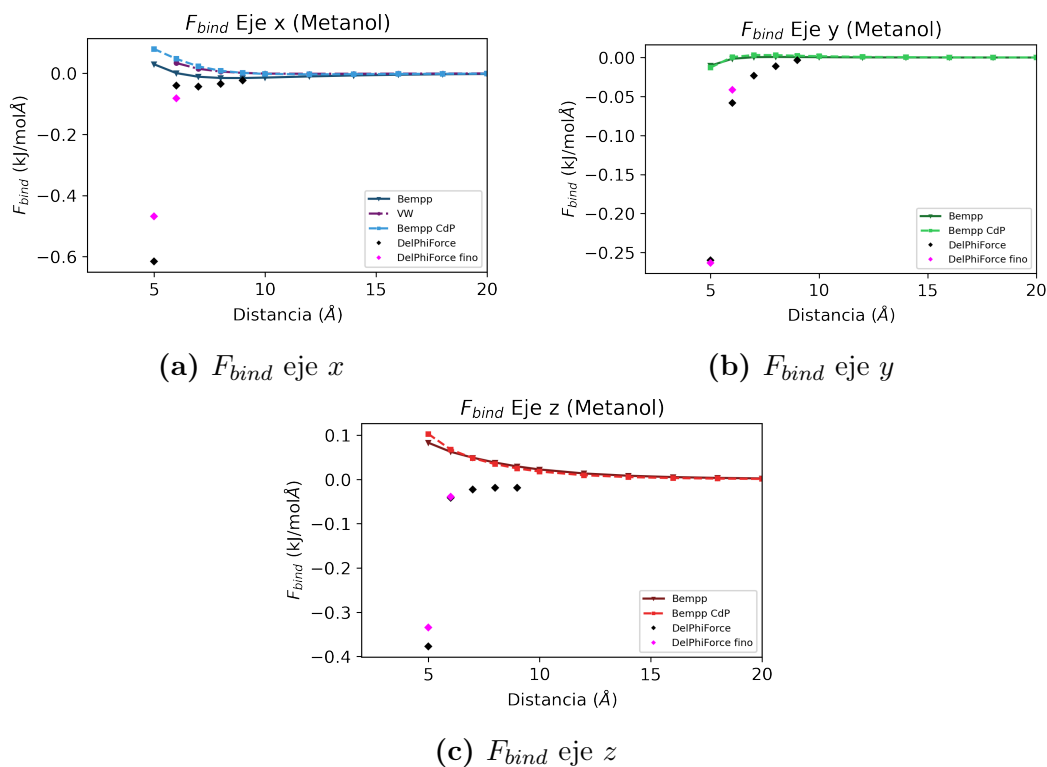


Figura 4.17: Fuerzas de enlace para la esfera en el complejo arginina metanol

Para el metanol nuevamente existe diferencias en sentido y magnitud entre los distintos métodos, manteniéndose que las cargas de prueba, el trabajo virtual y la evaluación directa de las expresiones llevan a resultados semejantes entre si, no así con DelPhiForce donde las fuerzas empiezan a aumentar su valor a todo distancia. Como se ve en las distintas figuras, el refinamiento del software mejora los resultados acercándose a los determinados con Bempp pero no logra ser del todo igual a diferencia de los casos anteriores donde se había logrado reencontrar los mismos valores.

Se sigue con las energías de solvatación y enlace de las moléculas estudiadas

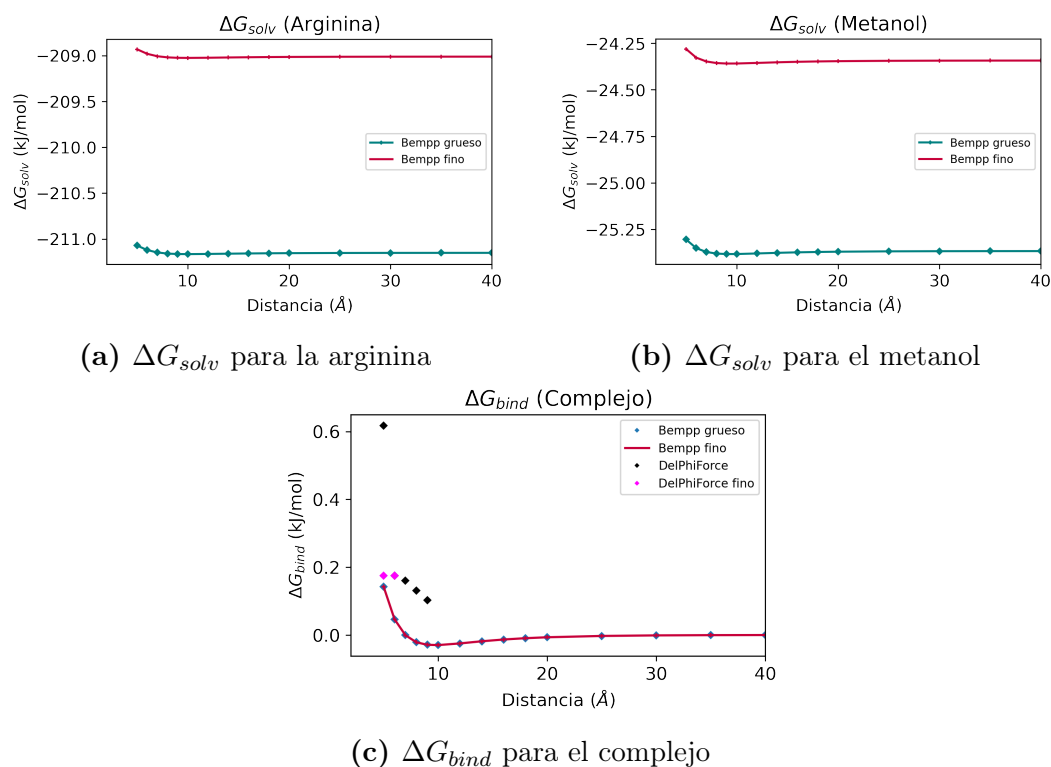


Figura 4.18: Energías de solvatación y enlace para el complejo arginina y metanol

Aquí se aprecia que el refinamiento de malla produce diferencias entre las energías de solvatación, como se ve en las Figuras 4.18a y 4.18b. También en la energía de enlace de la Figura 4.18c en el cálculo de Bempp con respecto a DelPhiForce se aprecian diferencias, donde en el primero se predice la zona de atracción por los valores negativos y luego repulsión por el cambio de signo de la energía pero en el segundo únicamente se tiene repulsión entre cuerpos, incluso con un refinamiento de malla se observó que se acercaron los valores entre sí pero no fue posible captar la zona de atracción entre moléculas de todas maneras.

Capítulo 5

Conclusión

En el presente trabajo se logra implementar y aplicar para distintos casos de creciente tamaño un nuevo método de cálculo de fuerzas electrostáticas en BEM usando Bempp, el cual evalúa los términos de forma separada y reconstruye la fuerza total haciendo la suma de estos. Se logra verificar la coherencia de los resultados obtenidos en simulaciones de una proteína por medio de APBS, y para casos de dos proteínas por medio de métodos distintos como los desplazamientos virtuales y las cargas de pruebas y software computacional validado como DelphiForce, logrando en la mayoría de los casos semejanza con lo entregado por estos.

Se identifica que en la estrategia propuesta para el cálculo de fuerza electrostáticas, la fuerza de solvatación en los casos propuestos proviene principalmente de la suma de la fuerza producto de las cargas puestas en el soluto F_{qf} y de la otra correspondiente a la polarización en la interfaz con el solvente F_{db} por sobre la fuerza producto de los iones libres en el solvente F_{ib} . Como las primeras dos cantidades en la mayoría de los casos resultaban de similar magnitud pero de sentidos opuestos, en la suma total no es posible asumir que se pueda extrapolar a más casos que la fuerza por los iones libres no sea relevante. Desde el punto de vista numérico, este método al tener una resta de números grandes similares entre sí es dependiente de la cantidad de cifras significativas la cual se obtengan en el cálculo, lo cual obliga de forma preliminar a pensar hacia el uso de mallas más finas que las usadas actualmente en la literatura para el cálculo de energía de solvatación.

Dentro de los métodos actuales se aprecia con los desplazamientos virtuales y las cargas de prueba la necesidad del desarrollo de métodos que optimicen el costo computacional sin perder detalles en la descripción física. En esta parte los software con MDF tenían además la complejidad de la representación completa del dominio físico, en cambio el método desarrollado al ser trabajado en BEM permite reducir costo computacional al solo mallar la frontera, y además calcular fuerzas con únicamente los valores como el potencial eléctrico, su derivada normal en la frontera y el potencial en las cargas del soluto

Uno de los trabajos que queda por resolver es revisar el refinamiento de malla de forma de identificar como se ha hecho con la energía de solvatación por Cooper et. al. [2], cuando resulta conveniente computacionalmente para el cálculo de fuerzas aplicar FDM con DelphiForce o APBS y cuando es mejor Bempp y bajo que parámetros esto sucede. También es atractivo aplicar los cálculos de fuerzas para guiar el enlazamiento entre un ligando y un receptor, de forma de predecir de forma dinámica la trayectoria la cual sigue el ligando para llegar a su receptor y como varía la fuerza a medida que se va acercando a este.

Bibliografía

- [1] Vicente Ramm. Estimación de error en la malla superficial para la ecuación de poisson boltzmann aplicado al método de elementos de borde. UTFSM, 2019.
- [2] Christopher Cooper. *Biomolecular electrostatics with continuum models: a boundary integral implementation and applications to biosensors*. PhD thesis, Boston University, 2015.
- [3] Christopher D. Cooper and Jaydeep P. Bardhan. A simple electrostatic model for the hard-sphere solute component of nonpolar solvation, 2020.
- [4] Qin Cai, Xiang Ye, and Ray Luo. Dielectric pressure in continuum electrostatic solvation of biomolecules. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14(45):15917–15925, 2012.
- [5] 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(3):720–729, 2014.
- [6] Michael K. Gilson, Malcolm E. Davis, Brock A. Luty, and J. Andrew McCammon. Computation of electrostatic forces on solvated molecules using the Poisson-Boltzmann equation. *Journal of Physical Chemistry*, 97(14):3591–3600, 1993.
- [7] Li Xiao, Qin Cai, Xiang Ye, Jun Wang, and Ray Luo. Electrostatic forces in the Poisson-Boltzmann systems. *Journal of Chemical Physics*, 139(9), 2013.
- [8] M. E. Davis and J. A. McCammon. Calculating electrostatic forces from grid-calculated potentials. *Journal of Computational Chemistry*, 11(3):401–409, 1990.
- [9] Wonpil Im, Dmitrii Beglov, and Benoît Roux. Continuum solvation model: Computation of electrostatic forces from numerical solutions to the Poisson-Boltzmann equation. *Computer Physics Communications*, 111(1-3):59–75, 1998.
- [10] R. J. Zauhar. The incorporation of hydration forces determined by continuum electrostatics into molecular mechanics simulations. *Journal of Computational Chemistry*, 12(5):575–583, 1991.

-
- [11] Benzhuo Lu, Deqiang Zhang, and J. Andrew McCammon. Computation of electrostatic forces between solvated molecules determined by the Poisson-Boltzmann equation using a boundary element method. *Journal of Chemical Physics*, 122(21), 2005.
- [12] Benzhuo Lu, Xiaolin Cheng, Tingjun Hou, and J. Andrew McCammon. Calculation of the Maxwell stress tensor and the Poisson-Boltzmann force on a solvated molecular surface using hypersingular boundary integrals. *Journal of Chemical Physics*, 123(8), 2005.
- [13] Benzhuo Lu and J. Andrew McCammon. Improved Boundary Element Methods for Poisson-Boltzmann Electrostatic Potential and Force Calculations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 3(3):1134–1142, 2007. PMID: 26627432.
- [14] Benzhuo Lu, Xiaolin Cheng, Jingfang Huang, and J. Andrew McCammon. Order N algorithm for computation of electrostatic interactions in biomolecular systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(51):19314–19319, 2006.
- [15] H. B. Mihiri Shashikala, Arghya Chakravorty, and Emil Alexov. Modeling electrostatic force in protein-protein recognition. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 6(SEP):1–11, 2019.
- [16] Ben Zhuo Lu, Wei Zu Chen, Cun Xin Wang, and Xiao-jie Xu. Protein molecular dynamics with electrostatic force entirely determined by a single poisson-boltzmann calculation. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 48(3):497–504, 2002.
- [17] C. Cortis and R. Friesner. Numerical solution of the poisson-boltzmann equation using tetrahedral finite-element meshes. *J. Comput. Chem.*, 18:1591–1608, 1997.
- [18] Nathan A. Baker. Poisson-boltzmann methods for biomolecular electrostatics. In *Numerical Computer Methods, Part D*, volume 383 of *Methods in Enzymology*, pages 94–118. Academic Press, 2004.
- [19] Jianwei Che, Joachim Dzubiella, Bo Li, and J. Andrew McCammon. Electrostatic free energy and its variations in implicit solvent models. *Journal of Physical Chemistry B*, 112(10):3058–3069, 2008.
- [20] C. Brebbia, J. Domínguez, and J. Tassoulas. *Boundary Elements: An Introductory Course*. WIT Press, 1989.
- [21] Byung Jun Yoon and A. M. Lenhoff. A boundary element method for molecular electrostatics with electrolyte effects. *Journal of Computational Chemistry*, 11(9):1080–1086, 1990.
- [22] AndréH Juffer, Eugen F.F Botta, Bert A.M van Keulen, Auke van der Ploeg, and Herman J.C Berendsen. The electric potential of a macromolecule in a solvent: A fundamental approach. *Journal of Computational Physics*, 97(1):144–171, 1991.

- [23] Li Xiao, Changhao Wang, and Ray Luo. Recent progress in adapting poisson–boltzmann methods to molecular simulations. *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, 13(03):1430001, 2014.
- [24] Helen M. Berman, John Westbrook, Zukang Feng, Gary Gilliland, T. N. Bhat, Helge Weissig, Ilya N. Shindyalov, and Philip E. Bourne. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1):235–242, 01 2000.
- [25] Ian Addison-Smith. Electrostatics forces calculation - Bempp. https://github.com/iaddison-smith/forces_calculation, 2022.
- [26] Todd J. Dolinsky, Jens E. Nielsen, J. Andrew McCammon, and Nathan A. Baker. PDB2PQR: an automated pipeline for the setup of Poisson–Boltzmann electrostatics calculations. *Nucleic Acids Research*, 32:W665–W667, 07 2004.
- [27] Timo Betcke and Matthew W. Scroggs. Bempp-cl: A fast python based just-in-time compiling boundary element library. *Journal of Open Source Software*, 6(59):2879, 2021.
- [28] Sergio Decherchi and Walter Rocchia. A general and Robust Ray-Casting-Based Algorithm for Triangulating Surfaces at the Nanoscale. *PLOS ONE*, 8(4):1–15, 2013.
- [29] Elizabeth Jurrus, Dave Engel, Keith Star, Kyle Monson, Juan Brandi, Lisa E. Felberg, David H. Brookes, Leighton Wilson, Jiahui Chen, Karina Liles, Minju Chun, Peter Li, David W. Gohara, Todd Dolinsky, Robert Konecny, David R. Koes, Jens Erik Nielsen, Teresa Head-Gordon, Weihua Geng, Robert Krasny, Guo-Wei Wei, Michael J. Holst, J. Andrew McCammon, and Nathan A. Baker. Improvements to the apbs biomolecular solvation software suite. *Protein Science*, 27(1):112–128, 2018.
- [30] Lin Li, Arghya Chakravorty, and Emil Alexov. DelPhiForce, a tool for electrostatic force calculations: Applications to macromolecular binding. *Journal of Computational Chemistry*, 38(9):584–593, 2017.