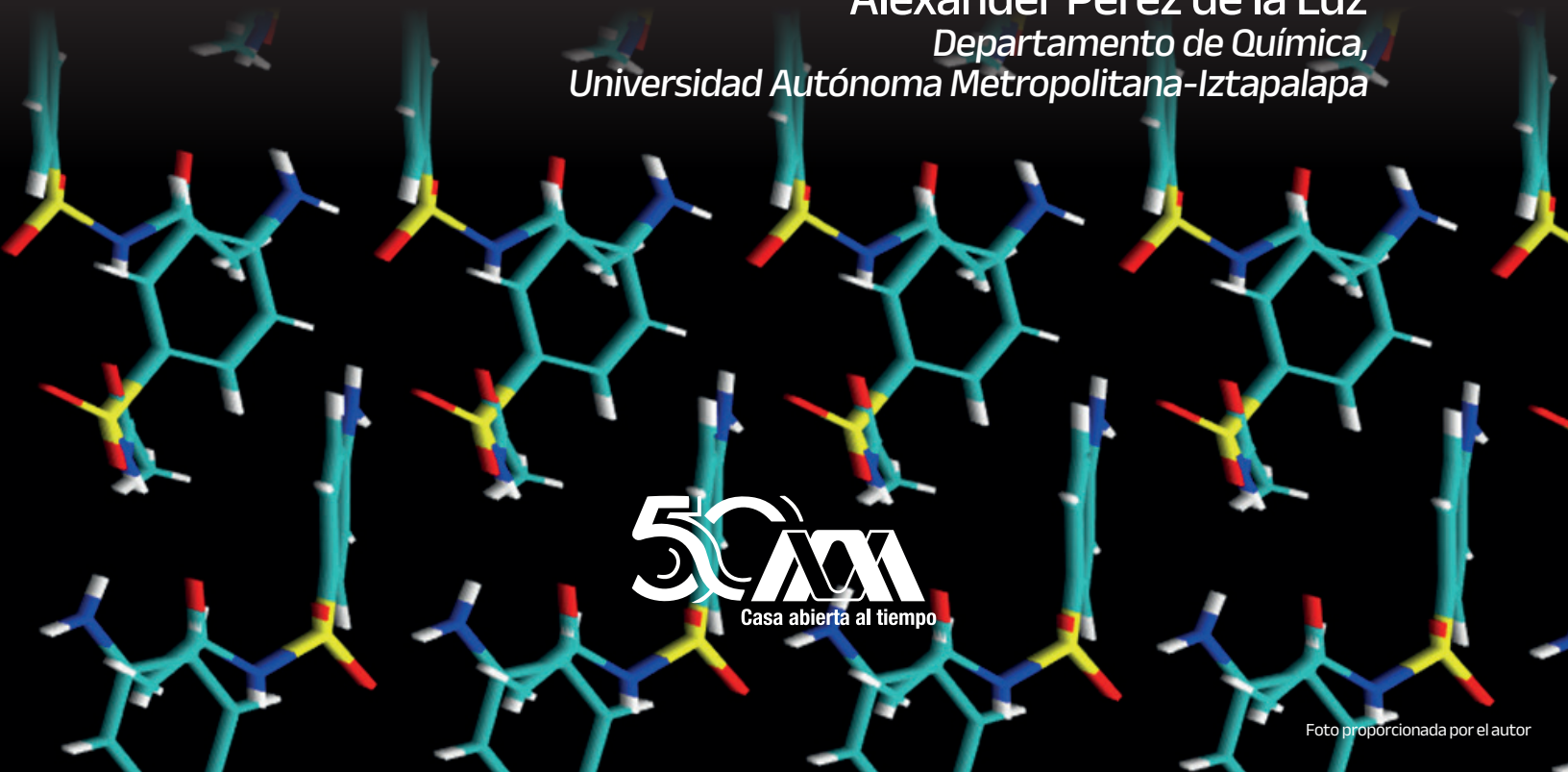


# La importancia de la metodología en el desarrollo de campos de fuerza utilizados en Dinámica Molecular

Alexander Pérez de la Luz  
*Departamento de Química,  
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa*



Casa abierta al tiempo

**Abstract**

Currently, simulations of systems with a large number of atoms are carried out, this has allowed us to have a better understanding of the physicochemical phenomena, giving a better understanding of the molecular factors involved in the different systems. This article describes in practical terms the importance of developing methodologies that allow improving the force fields used in Molecular Dynamics. Molecular simulation has become a valuable tool in the compression of molecular ordering where molecular interactions can be relevant, such as: the miscibility between liquids of different chemical compositions, the solubility of solids in aqueous media or organic solvents as in the case of the drugs, the study of physical phenomena such as absorption and adsorption, the folding of small biomolecules, among others.

**Keywords:** Molecular Simulation, Molecular dynamics, Force Field, Molecular Interactions.

**Resumen**

Actualmente se realizan simulaciones de sistemas con una gran cantidad de átomos, esto ha permitido tener una mejor comprensión de los fenómenos fisicoquímicos, dando una mejor comprensión de los factores moleculares involucrados en los diferentes sistemas. Este artículo describe en términos prácticos la importancia de desarrollar metodologías que permitan mejorar los campos de fuerza utilizados en Dinámica Molecular. La simulación molecular se ha convertido en una herramienta valiosa en la comprensión del ordenamiento molecular donde las interacciones moleculares pueden ser relevantes, tales como: la miscibilidad en-

tre líquidos de diferentes composiciones químicas, la solubilidad de sólidos en medios acuosos o solventes orgánicos como en el caso de los fármacos, el estudio de fenómenos físicos como la absorción y adsorción, el plegamiento de pequeñas biomoléculas, entre otros.

**Introducción**

Los líquidos y sólidos difieren de los gases debido a que sus moléculas se mantienen unidas por fuerzas intermoleculares. En una solución binaria, las fuerzas entre las moléculas del disolvente compiten con las del soluto, la solubilidad se favorece cuando las atracciones entre las moléculas de los dos componentes son similares (Irwin y Fernandez-Berridi 2019), si las atracciones son lo suficientemente diferentes las moléculas de cada especie se mantienen juntas con exclusión de las moléculas de la otra especie, por lo tanto, se observa que las moléculas de un componente no se mezclan con las del otro. Un ejemplo de inmiscibilidad cotidiano es el de aceite y agua, los cuales no se mezclan porque las fuerzas intermoleculares entre las moléculas del agua son más fuertes que las existentes entre las moléculas agua y aceite.

Las fuerzas intermoleculares (interacciones que existen entre moléculas) o enlaces intermoleculares pueden ser catalogadas en dos tipos: electrostáticas y de Van der Waals (o de dispersión), aunque son considerablemente más débiles que los enlaces iónicos, covalentes y metálicos. Estas fuerzas son las que determinan las propiedades fisicoquímicas de las sustancias como son: el estado de agregación (ver Figura 1), punto de fusión y de ebullición, solubilidad, miscibilidad, constante dieléctrica o permitividad relativa<sup>1</sup>, tensión superficial, densidad, etc. Además, estas fuerzas apa-

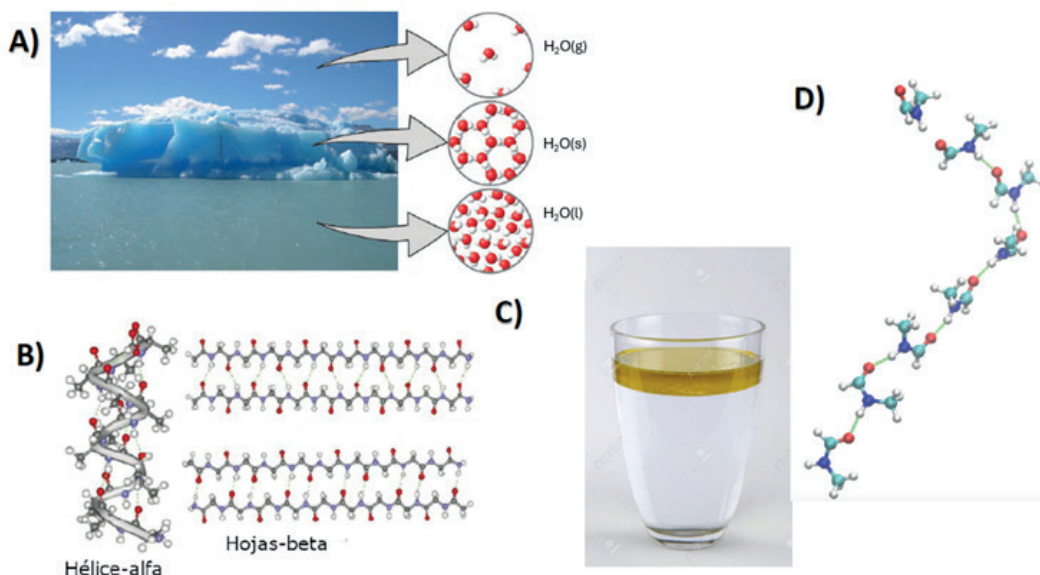


Figura 1 Ejemplos de sistemas donde están presentes las fuerzas intermoleculares. A) Estados de agregación del agua. B) Conformación molecular de sistemas biológicos. C) Inmiscibilidad entre líquidos. D) Auto ensamblado molecular.

recen en fenómenos físicos como son: la adsorción y absorción e interacciones moleculares en sistemas biológicos (plegamiento de proteínas). Por ejemplo, una forma de conocer la intensidad de las fuerzas intermoleculares en un líquido es la utilización de la entalpía de vaporización de un líquido, ya que esta propiedad fisicoquímica indica la cantidad de energía molar (comúnmente reportada en kcal/mol) requerida para llevar a las moléculas de la fase líquida a la fase gas (Callen y Callen 1985).

Durante las últimas décadas existe un gran interés por desarrollar modelado o simulación molecular, un término que integra métodos teóricos y técnicas computacionales para estudiar, reproducir o predecir propiedades fisicoquímicas experimentales, estructurales de fluidos y sólidos en un amplio rango de temperaturas, presiones y composición química. La técnica de modelado molecular más usada en la actualidad

es la que se conoce como: **Dinámica Molecular** (DM) (Frenkel y Smit 2002). Para saber la importancia de esta herramienta computacional, se hizo una búsqueda de artículos publicados usando las palabras “Molecular Dynamics y México” en la página *web of Science* (Acceso abril 2024) desde los años 1984 hasta 2023 (ver Figura 2), esta búsqueda nos da una noción de qué tan importante se ha vuelto el uso de esta herramienta computacional en muchas áreas de investigación en nuestro país; ya que el número de publicaciones pareciera que va en aumento de manera exponencial. Esto va de la mano con el desarrollo de computadoras más rápidas y potentes, por lo que ahora se pueden tratar sistemas de gran tamaño como son los sistemas biológicos.

**Dinámica Molecular:** es una técnica de simulación por computadora en la que se permite que átomos o moléculas interactúen por un período de tiempo, permitiendo una descrip-

<sup>1</sup> Es una propiedad macroscópica que mide la facilidad con la que un campo eléctrico puede polarizar un material, se reporta con unidades adimensionales, puesto que se divide con el valor de la constante dieléctrica del aire ( $\epsilon = 1.00059$ ).



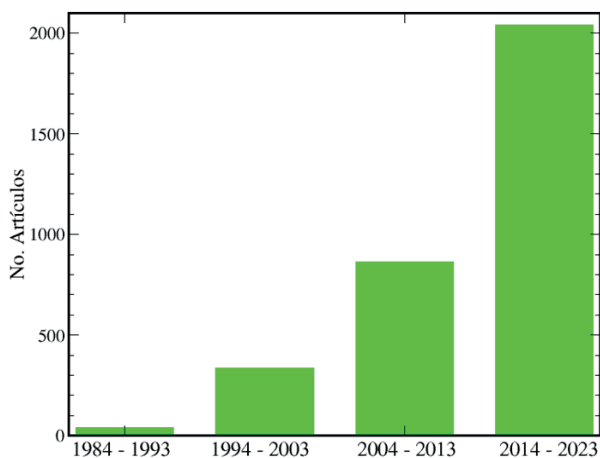


Figura 2. Número de artículos publicados por década. Las búsquedas se realizaron usando las palabras “Molecular Dynamics y México” en Web of Science.

ción del movimiento de éstas. Esta metodología implica el uso de las ecuaciones de la mecánica clásica o Newtoniana. Las ecuaciones de Newton de las  $N$  partículas interactuantes del sistema se resuelven numéricamente, lo que permite generar las configuraciones sucesivas del sistema, es decir, las posiciones ( $\mathbf{r}_i = (r_x, r_y, r_z)$ ) y velocidades ( $\mathbf{v}_i = (v_x, v_y, v_z)$ ) de las partículas en instantes de tiempo sucesivos.

Dadas las posiciones iniciales ( $\mathbf{r}_i(0)$ ) y velocidades iniciales  $\mathbf{v}_i(0)$  de las  $N$  partículas, la evolución temporal de cada una se describe por medio de la segunda ley de Newton:

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i) = m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2}, \quad i = 1, 2 \dots N \quad (1)$$

donde  $\mathbf{F}_i$  es la fuerza que actúa sobre la partícula  $i$ ,  $m_i$  es la masa ubicada en la posición  $\mathbf{r}_i$ . Suponiendo que la fuerza es conservativa, está se obtiene a través del gradiente de la energía potencial total del sistema  $U(\mathbf{r}_i)$ .

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}_i) = -\nabla U(\mathbf{r}_i) \quad (2)$$

donde  $\nabla$  es el operador diferencial en las tres direcciones y se considera que  $U(\mathbf{r}_i)$  es aditivo a pares, es decir  $\sum_{ij}^N u_{ij}(\mathbf{r}_{ij})$ , donde  $u_{ij}(\mathbf{r}_{ij})$  es el potencial de interacción entre el par de partículas  $i$  y  $j$ , colocadas en las posiciones  $\mathbf{r}_i$  y  $\mathbf{r}_j$ , separadas una distancia  $\mathbf{r} = |\mathbf{r}_{ij}| = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$ . De esta manera, el éxito de una simulación de DM depende de una descripción adecuada del sistema en términos del **potencial de interacción por pares** o también llamado **campo de fuerza**. Para incluir temperatura y presión en la DM se utilizan un termóstato y baróstato, que son métodos que permiten mantener la temperatura y presión alrededor de un promedio. (Frenkel y Smit 2002).

### Campo de Fuerza

El término campo de fuerza se refiere a los parámetros del potencial utilizado para calcular las fuerzas y resolver las ecuaciones de movimiento clásicas en simulaciones de DM. Las fuerzas que actúan entre los átomos se conocen como **fuerzas de interacción**, las cuales permiten determinar propiedades fisicoquímicas y estructurales de la materia en sus diferentes fases. Estas fuerzas pueden ser debidas a las **interacciones intramoleculares**, las cuales se producen entre los átomos que componen una molécula y a las **interacciones intermoleculares**, las cuales se producen entre átomos de diferentes moléculas o entre átomos de la misma molécula separados por más de tres enlaces. A continuación, se muestra la forma matemática de un campo de fuerza:

$$U(r) = \sum_{\text{enlace}} \frac{1}{2} k_r (r_{ij} - r_o)^2 + \sum_{\text{angulo}} \frac{1}{2} k_\theta (\theta_{ijk} - \theta_o)^2 + \sum_{n=0}^5 C_n (\cos(\varphi_{ijkl}))^n + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=j+1}^N \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{16} \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\}$$

donde el primer sumando describe la contribución de los enlaces,  $r_0$  representa las distancias de enlace de equilibrio,  $k_r$  es la constante del resorte y  $r_{ij}$  es la distancia entre átomos  $i$  y  $j$  en las moléculas. El segundo sumando describe la contribución de los ángulos de enlace, donde  $\theta_0$  representa el ángulo de enlace en equilibrio,  $k_\theta$  la constante del resorte,  $\theta_{ijk}$  es el ángulo que forman los átomos  $i$ ,  $j$  y  $k$ . El tercero sumando describe la contribución de los ángulos de torsión, donde la constante  $C_n$  define la amplitud y  $\varphi_{ijkl}$  es el ángulo diedro entre los átomos  $i$ ,  $j$ ,  $k$  y  $l$  que están enlazados consecutivamente, comúnmente llamado potencial de Ryckaert-Bellemans. El cuarto sumando corresponde a las interacciones intermoleculares con  $\sigma_{ij}$  y  $\varepsilon_{ij}$ , que son los parámetros del potencial de Lennard-Jones y están relacionados con el diámetro de los átomos y la energía de atracción entre ellos. El último sumando corresponde a la interacción electrostática descrita por la ley de Coulomb que involucra a las cargas  $q$  de los átomos  $i$  y  $j$ . Normalmente se usan campos de fuerza con cargas puntuales (núcleos y electrones en conjunto), puesto que son de bajo costo computacional, aunque existen campos de fuerza donde se agregan efectos de polarización (términos adicionales a la ecuación 3) a los que se les llama campos de fuerza polarizables y son más costosos computacionalmente que los campos de fuerza de cargas puntuales.

La DM se ocupa de los cambios en la energía de una molécula debido a los movimientos del enlace, ángulo de enlace, ángulos diedros, atracciones y repulsiones de Van der Waals e interacciones electrostáticas entre átomos. La suma de todas estas contribuciones es la energía potencial total del sistema:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{enlace}} + E_{\text{ángulo}} + E_{\text{diedro}} + E_{\text{coulómbica}} + E_{\text{vdW}} \quad (4)$$

Las propiedades fisicoquímicas que se calculan con DM dependen en gran medida de la calidad de los parámetros que se utilicen en el potencial (ver ecuación 3). Cuando empezó el desarrollo de los campos de fuerza, los parámetros del potencial (Geometría molecular, cargas atómicas, etc.) se obtenían reproduciendo datos experimentales en fase gas, por lo que se les llamó campos de fuerza empíricos. Es importante mencionar que las propiedades fisicoquímicas que se calculan en las simulaciones dependen en gran medida de la calidad de los parámetros del potencial, es importante saber que actualmente estos parámetros se obtienen empíricamente, de cálculos de estructura electrónica y machine learning.

Los primeros campos de fuerza aparecieron a finales de la década de 1970, estos modelos se probaron al reproducir resultados experimentales de geometrías moleculares en fase gaseosa, energía conformacional de moléculas pequeñas (Allinger 1977). En ese mismo año se realizó la primera simulación de una proteína (McCammon, Gelin, y Karplus 1977), posteriormente, conforme aparecieron mejores computadoras se pudieron reproducir densidades experimentales y calores de vaporización para líquidos orgánicos puros, por lo que aparecieron los campos de fuerza MM (Molecular Mechanics), OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations), CHARMM (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics) y GAFF (General Amber Force Fields) sólo por mencionar algunos. La densidad del líquido y la entalpía de vaporización son propiedades fisicoquímicas importantes, puesto que son representativas del tama-

ño molecular y las fuerzas intermoleculares. Posteriormente aparecieron versiones donde los campos de fuerza utilizaban la energía libre de hidratación, como una propiedad a predecir, como es el caso del campo de fuerza OPLS.

El problema de los campos de fuerza que reproducen estas propiedades experimentales en un componente puro, es que fallan en reproducir fenómenos físicos como es la miscibilidad en mezclas binarias (de la Luz et al. 2015). Esta deficiencia que tienen los campos de fuerza en predecir la miscibilidad en mezclas binarias se debe a los parámetros de interacción como son las *cargas atómicas* del potencial de Coulomb y los parámetros del potencial de Lennard-Jones. En los últimos años hay un gran interés en desarrollar metodologías sistemáticas que permitan encontrar parámetros de interacción de mejor calidad para el desarrollo de campos de fuerza ajustados a reproducir propiedades fisicoquímicas experimentales específicas y que estos sean capaces de predecir la mayor cantidad de propiedades fisicoquímicas, no sólo en componente puro como: líquidos y sólidos; sino en mezclas, distinta composición química y a distintas temperaturas.

### Desarrollo de campos de fuerza

Como se ha comentado anteriormente, el éxito de una simulación de DM depende de una descripción adecuada del sistema en términos del campo de fuerza. En DM la constante dieléctrica depende del dipolo total y las fluctuaciones del sistema de simulación.

Entonces nos podemos preguntar: ¿Cómo podemos mejorar un campo de fuerza en términos de los parámetros de interacción? En 2011 y 2014 Alejandro et al. (-Fuentes-Azcatl y Alejandro 2014) mos-

traron en los modelos del agua TIP4Q y TIP4P/ε que es posible relacionar propiedades fisicoquímicas experimentales como la constante dieléctrica o permitividad relativa, la máxima densidad del agua líquida y la temperatura de máxima densidad con los parámetros de los potenciales de interacción (Coulomb y Lennard-Jones). Uno de los éxitos de esta metodología fue reproducir la constante dieléctrica experimental, ya que sólo los campos de fuerza polarizables podían reproducir, además de recuperar propiedades que el modelo original ya reproducía como la densidad de líquido y la entalpía de vaporización. En 2012, *Caleman y et al.* (Caleman et al. 2012) hicieron una valoración de los campos de fuerza OPLS/AA, GAFF, CGenF usando DM, con el propósito de obtener propiedades termodinámicas de 146 líquidos orgánicos en fase líquida y en el equilibrio líquido-vapor a condiciones experimentales. Encontraron que los campos de fuerza mencionados no reproducen la tensión superficial y la constante dieléctrica de la mayor parte de los sistemas.

En 2015 Salas et al. (Salas et al. 2015) propusieron un procedimiento sistemático utilizando los campos de fuerza OPLS y TraPPE para líquidos de baja constante dieléctrica, el cual permitió relacionar parámetros de interacción originales (cargas atómicas y Lennard-Jones) de manera independiente con propiedades fisicoquímicas, tales como: la constante dieléctrica, tensión superficial y la densidad de líquido. La metodología consiste en tres pasos que se describen brevemente a continuación: el primer paso consiste comprobar si los modelos originales eran capaces de reproducir el valor experimental de la constante dieléctrica para sistemas como: piridina ( $\epsilon = 13$ ), diclorometano ( $\epsilon = 9$ ) y

metanol ( $\epsilon = 21$ ). Al no reproducir el valor experimental con los parámetros originales, se lleva a cabo la multiplicación por un mismo factor lineal a todas las cargas atómicas hasta encontrar un momento dipolar efectivo ( $\mu_{\text{efec}}$ ) que permita reproducir el valor experimental de la constante dieléctrica y permaneciendo fijos los parámetros originales de Lennard-Jones. El segundo paso consiste en escalar linealmente con un mismo factor los parámetros originales relacionados con la energía del potencial de Lennard-Jones ( $\epsilon_{LJ}$ ) de cada átomo hasta reproducir el valor experimental de la tensión superficial en el equilibrio líquido-vapor y permaneciendo fijas las cargas atómicas que reproducen el valor de la constante dieléctrica experimental y los parámetros originales relacionados al diámetro de los átomos ( $\sigma_{LJ}$ ). El tercer paso consiste en escalar linealmente con un mismo factor los parámetros originales relacionados con el diámetro de los átomos hasta reproducir el valor experimental de la densidad de líquido, permaneciendo fijas las cargas atómicas y los parámetros relacionados a la energía que reproducen el valor de la constante dieléctrica y tensión superficial experimental. La relevancia de usar esta metodología radica en que los parámetros de interacción son prácticamente independientes uno del otro. El problema de esta metodología es que no era capaz de reproducir el valor de constante dieléctrica experimental de la formamida ( $\epsilon = 109$ ) utilizando los parámetros originales.

En 2015 y 2018 *de la Luz et al.* (de la Luz et al. 2015; Pérez de la Luz et al. 2018) mostraron que utilizando la forma matemática del campo de fuerza OPLS y realizando cálculos de estructura electrónica para obtener nuevas cargas atómicas

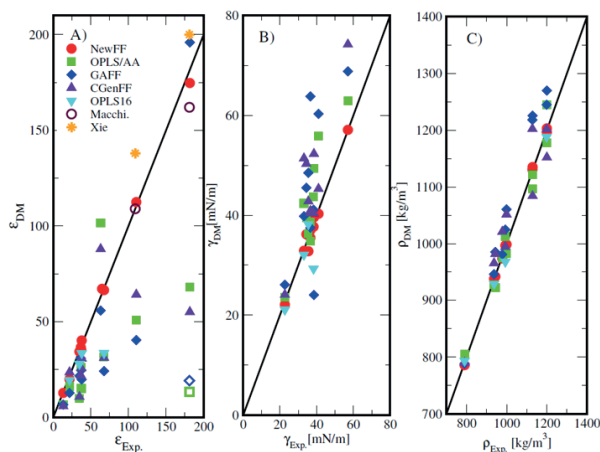


Figura 3. Resultados de los datos de simulación de varios campos de fuerza, comparados con datos experimentales para 10 líquidos orgánicos. La línea negra representa la relación ideal entre los valores experimentales y calculados.

A) Constante Dieléctrica.

B) Tensión superficial. C) Densidad de líquido.

de 10 moléculas orgánicas usando los métodos de Mulliken y Hirshfeld, en las cuales se incluye el efecto del disolvente (Marenich, Cramer, y Truhlar 2009). Con las nuevas cargas atómicas aplicaron el método de *Salas et al.* (Salas et al. 2015) para encontrar parámetros de interacción que reprodujeran los valores experimentales de la constante dieléctrica, tensión superficial y la densidad del líquido. Incluir el efecto del disolvente a las cargas atómicas fue crucial para encontrar parámetros de interacción, ya que las cargas usadas tradicionalmente en desarrollo de campos de fuerza vienen de cálculos de estructura electrónica en fase gas o empíricas. Se estudiaron 10 líquidos orgánicos con distinta polaridad, como la piridina que tiene un valor de constante dieléctrica experimental de 21, hasta líquidos que tienen valores experimentales de 180 como la n-metilformamida. En la Figu-



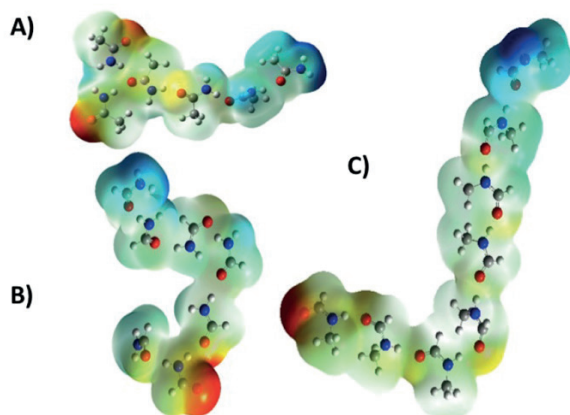


Figura 4. Cadenas de amidas a 1 bar: A) acetamida a 364.15 K. B) formamida a 298.15 K y C). n-metilformamida a 298.15 K. Los siguientes colores se usan para distinguir cada átomo: blanco para hidrógeno, rojo para oxígeno, azul para nitrógeno y gris para carbono. El potencial electrostático es una guía para seguir la red de puentes de hidrógeno.

ra 3 se muestra la correlación entre los valores experimentales y teóricos de las tres propiedades fisicoquímicas de los 10 líquidos orgánicos usando diferentes campos de fuerza, incluyendo el nuevo modelo (NewFF). Los resultados calculados con el nuevo campo de fuerza están en un gran acuerdo con los valores experimentales. La relevancia de usar esta metodología radica en que las cargas atómicas que incluyen un efecto de polarización efectiva permiten calcular la constante dieléctrica de líquidos altamente polares como: formamida ( $\epsilon = 109$ ), n-metilformamida ( $\epsilon = 180$ ), acetamida ( $\epsilon = 78$ ).

El éxito del trabajo no sólo fue proponer una metodología que permitiera encontrar parámetros de interacción ajustados para reproducir los valores experimentales de la constante dieléctrica de líquidos puros, sino que, permitió entender por qué líquidos como algunas amidas tienen

una constante dieléctrica tan alta, por ejemplo: acetamida ( $\epsilon = 78$ ), formamida ( $\epsilon = 109$ ) y n-metilformamida ( $\epsilon = 180$ ) a 298.15 K y un bar de presión, en comparación con el valor de la constante dieléctrica del agua, que es de 78 a 298.15 K (ver Figura 3).

El ordenamiento de las moléculas en amidas en fase líquida tiene influencia en el valor de la constante dieléctrica, ya que las interacciones de enlace de hidrógeno fueron cruciales para el entendimiento del alto valor de la constante dieléctrica, ya que se favorecen o fortalecen las interacciones de enlace de hidrógeno ( $C=O \cdots H-N$ ), por lo que se observaron estructuras en forma de cadena (ver Figura 4) y estas se reportan experimentalmente. Un caso especial fue el de las n-metilformamida, ya que esta molécula tiene dos conformeros, los cuales son la configuración *cis* y *trans*. El conformero que se utilizó para parametrizar este sistema fue el *trans*, ya que los cálculos de estructura electrónica predecían que era el conformero más estable y la información experimental consultada proponía que predominaba el conformero *trans* (ver Figura 4-C). Finalmente, un reto que se le impuso a los campos de fuerza obtenidos para líquidos puros es que pudieran predecir y reproducir propiedades fisicoquímicas de sistemas binarios a distintas composiciones químicas, debido a que, gran parte de los problemas químicos que son objeto de estudio en distintas ramas de la ciencia y tecnología, no son en componente puro. Es el caso de la acetamida, formamida, n-metilformamida y el modelo de agua TIP4P/ $\epsilon$  se calcula la densidad del líquido en mezclas binarias y tienen gran acuerdo a los datos experimentales (ver Figura 5).



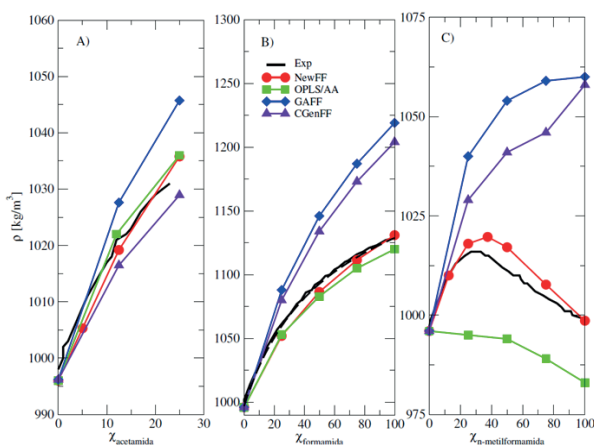


Figura 5. Densidad de líquido en solución acuosa a distintas concentraciones de amida a una temperatura de 298.15 K y 1 bar de presión. A) acetamida. B) formamida. C) *n*-metilformamida.

Actualmente, el desarrollo de campos de fuerza no sólo busca encontrar metodologías que permitan encontrar mejores parámetros de interacción para simular sistemas en fase líquida y sólida, sino que estos puedan describir correctamente las fases líquido-líquido, sólido-líquido y sólido-sólido; además de reproducir información experimental con mayor precisión. Un ejemplo son los fármacos en fase cristalina, los campos de fuerza actuales fallan en reproducir la estructura cristalina y fallan en reproducir propiedades fisicoquímicas como solubilidad en agua y otros solventes orgánicos. Por lo que es importante desarrollar metodologías que permitan generar campos de fuerza para sólidos puros como son los fármacos; esto permitiría trabajar no sólo en componentes puro, sino en sistemas donde se encuentren más de una fase. Además, de permitir estudiar fenómenos como la adsorción y la absorción, así como entender los factores moleculares que están presentes en este tipo de sistemas que son relevantes en el desarrollo de nuevos medicamentos (ver Figura 6-B).

### Futuras líneas de investigación

El objetivo de desarrollar campos de fuerza es generar grupos de átomos de grupos funcionales transferibles para ser aplicados a la construcción de moléculas de gran tamaño o el desarrollo de nuevas moléculas, como es el caso de fármacos (ver Figura 6-A). Los planes a futuro no sólo es desarrollar campos de fuerza para sólidos orgánicos, sino también para sólidos inorgánicos como es el caso de las arcillas, ya que estas en la actualidad se usan en distintas disciplinas de la química. Por ejemplo, se utilizan para sustituir a excipientes tradicionales como azúcares, polímeros o almidones (Ver Figura 6-B), con la finalidad de tener una mejor liberación del fármaco en medio acuoso. Transferir parámetros de interacción de pequeñas moléculas para construir moléculas de gran tamaño como puede ser a meso escala y estudiarlas con Dinámica de Partículas Disipativas (DPD), también llamada DM de grano grueso. Esta metodología utiliza “pseudoátomos” para representar grupos de átomos, la cual permite estudiar sistemas de gran tamaño como son las bicapas. Con DPD se puede estudiar la absorción de fármacos en bicapas lipídicas (Ver Figura 6-C). Finalmente, desarrollar metodologías que permitan estudiar el plegamiento de pequeños péptidos o poliamidas, ya que son buenos prototipos de pequeñas proteínas (ver Figura 6-D).

### Conclusiones

Para encontrar parámetros de interacción de mayor calidad no sólo basta con obtenerlos de forma empírica, también se requiere aplicar una combinación de cálculos de estructura electrónica y machine learning para poder obtenerlos de manera más rápida y efectiva. La combinación de estas

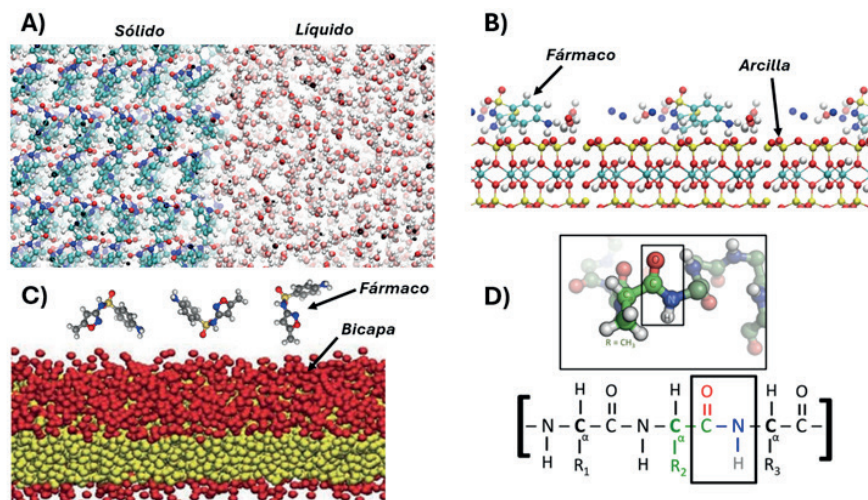


Figura 6. Aplicaciones de DM a futuro. A) Estudio de la absorción en fase líquido-sólido, por ejemplo: la solubilidad de fármaco en agua. B) Estudio de la adsorción en fase líquido-sólido, por ejemplo: en la intercalación de fármacos en arcilla. C) La dinámica de partículas disipativas (DPD) a meso escalas, por ejemplo, la absorción de fármacos en bicapas lipídicas. D) Desarrollo de campos de fuerza para el estudio del plegamiento de pequeños péptidos o proteínas.

metodologías permitiría obtener campos de fuerza que describan correctamente propiedades fisicoquímicas, y con ello tener una descripción correcta de sistemas más complejos como pueden ser en solución acuosa, composición química en distintas fases, fenómenos de transporte, sistemas biológicos, etc. Estos avances no se podrían llevar a cabo sin la ayuda de computadoras más rápidas y potentes, dando oportunidad a realizar simulaciones con un mayor número de átomos y obteniendo tiempos de simulación más largos, incluso llegando a microsegundos, tiempo que se utilizan en la simulación de proteínas. Finalmente, basta decir que aún quedan muchos fenómenos por descubrir o resolver y la simulación molecular puede ser de gran ayuda, esto sólo será posible si se tienen campos de fuerza más precisos.

### Agradecimientos

Agradezco al Departamento de Química de la Universidad Autónoma Metropolitana-

na-Iztapalapa y al área académica de Química Cuántica por permitirme desarrollar las líneas de investigación mencionadas.

### Referencias

- Allinger, Norman L. 1977. «Conformational Analysis. 130. MM2. A Hydrocarbon Force Field Utilizing V1 and V2 Torsional Terms». *Journal of the American Chemical Society* 99(25):8127-34. doi: 10.1021/ja00467a001.
- Caleman, Carl, Paul J. van Maaren, Minyan Hong, Jochen S. Hub, Luciano T. Costa, y David van der Spoel. 2012. «Force Field Benchmark of Organic Liquids: Density, Enthalpy of Vaporization, Heat Capacities, Surface Tension, Isothermal Compressibility, Volumetric Expansion Coefficient, and Dielectric Constant». *Journal of Chemical Theory and Computation* 8(1):61-74. doi: 10.1021/ct200731v.
- Callen, Herbert B., y Herbert B. Callen. 1985. *Thermodynamics and an Introduc-*

*tion to Thermostatistics*. 2. ed. New York, NY: Wiley.

Frenkel, Daan, y Berend Smit. 2002. *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*. 2nd ed. San Diego: Academic Press.

Fuentes-Azcatl, Raúl, y José Alejandro. 2014. «Non-Polarizable Force Field of Water Based on the Dielectric Constant: TIP4P/ε». *The Journal of Physical Chemistry B* 118(5):1263-72. doi: 10.1021/jp410865y.

Iruin, Juan J., y Maria J. Fernandez-Berri. 2019. *Fundamentals de ciencia de polimeros: un texto introductorio*. Place of publication not identified: CRC Press.

de la Luz, Alexander Pérez, G. Arlette Méndez-Maldonado, Edgar Núñez-Rojas, Fernando Bresme, y José Alejandro. 2015. «A New Force Field of Formamide and the Effect of the Dielectric Constant on Miscibility». *Journal of Chemical Theory and Computation* 11(6):2792-2800. doi: 10.1021/acs.jctc.5b00080.

Marenich, Aleksandr V., Christopher J. Cramer, y Donald G. Truhlar. 2009. «Uni-

versal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions». *The Journal of Physical Chemistry B* 113(18):6378-96. doi: 10.1021/jp810292n.

McCammon, J. Andrew, Bruce R. Gelin, y Martin Karplus. 1977. «Dynamics of Folded Proteins». *Nature* 267(5612):585-90. doi: 10.1038/267585a0.

Pérez de la Luz, Alexander, Jorge Alberto Aguilar-Pineda, José Guillermo Méndez-Bermúdez, y José Alejandro. 2018. «Force Field Parametrization from the Hirshfeld Molecular Electronic Density». *Journal of Chemical Theory and Computation* 14(11):5949-58. doi: 10.1021/acs.jctc.8b00554.

Salas, Frank José, G. Arlette Méndez-Maldonado, Edgar Núñez-Rojas, Gabriel Eloy Aguilar-Pineda, Hector Domínguez, y José Alejandro. 2015. «Systematic Procedure To Parametrize Force Fields for Molecular Fluids». *Journal of Chemical Theory and Computation* 11(2):683-93. doi: 10.1021/ct500853q.