

**SIMULACIÓN DE MONTE CARLO PARA EL ANÁLISIS DE LAS  
INTERACCIONES ENTRE EL COLESTEROL Y EL DPPC**

**JORGE ILICH DE ARCO LEÓN  
NEL RICARDO RODRÍGUEZ CRUZ**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISCOQUÍMICAS  
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA  
BUCARAMANGA**

**2017**

**SIMULACIÓN DE MONTE CARLO PARA EL ANÁLISIS DE LAS  
INTERACCIONES ENTRE EL COLESTEROL Y EL DPPC**

**JORGE ILICH DE ARCO LEÓN  
NEL RICARDO RODRÍGUEZ CRUZ**

Trabajo de grado como requisito para optar al título de

**INGENIERO QUÍMICO**

**Director**

**GIOVANNI MORALES MEDINA.**

**Doctor en Ingeniería Química**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISCOQUÍMICAS  
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA  
BUCARAMANGA**

**2017**

## DEDICATORIA

*Esta tesis se la dedico a mis padres y hermanos. A mi madre, por ser mi apoyo incondicional y por creerme en mí hasta el final, por animarme a alcanzar este gran logro de mi vida. A ti madre Gracias. A mi padre, gracias por su apoyo. A mis hermanos, gracias por apoyarme y darme fuerza para alcanzar esta meta.*

*A mis amigos y compañeros agradezco enormemente el apoyo brindado.*

*A mis profesores que me colaboraron agradezco todo el apoyo dado y todo el conocimiento compartido y enseñado.*

*“Llegará un momento en que creerás que todo ha terminado. Ése será el comienzo”*

LOUIS L' AMOUR.

JORGE ILICH DE ARCO LEON

## DEDICATORIA

*Dedico este proyecto de tesis a Dios y a mis padres. A Dios porque ha estado conmigo a cada paso que doy, cuidándome y dándome fortaleza para continuar.*

*A mis padres, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento. Depositando su entera confianza en cada reto que se me presentaba sin dudar ni un solo momento en mi inteligencia y capacidad. Es por ellos que soy lo que soy ahora. Los amo con mi vida.*

NEL RICARDO RODRÍGUEZ CRUZ

## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestro director de proyecto Giovanni Morales por sus orientaciones, tiempo y confianza depositada para sacar adelante esta investigación.

Al grupo de Supercomputación y Cálculo Científico por sus servicios.

Al ingeniero Sergio Gélvez, por su gran apoyo y ayuda en todo lo que necesitamos.

A la Universidad Industrial de Santander por habernos acogido durante estos años.

En general, gracias a todas aquellas personas que hicieron parte en el desarrollo de este proyecto.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN .....	15
1. MARCO TEÓRICO .....	17
1.1. 1,2-DIPALMITOIL-SN-GLICERO-3-PHOSPHOCOLINA (DPPC). .....	17
1.2. COLESTEROL.....	18
1.3. COMPORTAMIENTO DE LA MEMBRANA .....	19
1.4. SIMULACIÓN DE MONTE CARLO .....	20
1.5. CAMPOS DE FUERZA.....	21
2. DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA.....	23
2.1. SELECCIÓN DE UNA CONFIGURACIÓN INICIAL DE COLESTEROL Y DE DPPC.....	23
2.2. SIMULACIÓN DE 1 MOLÉCULA DE COLESTEROL Y 1 DE DPPC, DE FORMA INDEPENDIENTE, EN VACÍO Y EN MEDIO ACUOSO. ....	24
2.3 VALIDACIÓN DE LAS GEOMETRÍAS CALCULADAS.....	24
2.4. SIMULACIÓN DE SISTEMAS FORMADOS POR 1 MOLÉCULA DE COLESTEROL Y DIFERENTE NÚMERO DE DPPC .....	24
2.5. SIMULACIÓN DE 2 MOLÉCULAS DE COLESTEROL Y DE 3 DPPC .....	25
2.6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	25
3. RESULTADOS.....	26
3.1. ESTRUCTURAS DE MENOR ENERGÍA EN VACÍO Y EN MEDIO ACUOSO. .....	26
3.2. SIMULACIÓN DE SISTEMAS DE 1 MOLÉCULA DE COLESTEROL Y DIFERENTE NÚMERO DE DPPC EN VACÍO Y EN MEDIO ACUOSO. ....	30
3.3. SISTEMA DE DOS MOLÉCULA DE COLESTEROL Y TRES DE DPPC. ....	37
4. CONCLUSIONES .....	39

5. RECOMENDACIONES.....40  
BIBLIOGRAFÍA.....41  
ANEXOS.....43

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Distancia de algunos enlaces presentes en la molécula de colesterol. ...	28
<b>Tabla 2.</b> Distancia de algunos enlaces presentes en la molécula de DPPC. ....	30
<b>Tabla 3.</b> Ángulo reportado para algunos enlaces de colesterol. ....	65
<b>Tabla 4.</b> Ángulo reportado para algunos enlaces de DPPC. ....	65

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Estructura del DPPC bidimensional. ....	18
<b>Figura 2.</b> Estructura del colesterol bidimensional.....	19
<b>Figura 3.</b> Diagrama de metodología.....	23
<b>Figura 4.</b> (a) Estructura tridimensional del colesterol. (b) Perfiles de energía obtenidos por la simulación (construida en <i>XMGRACE</i> ) para el colesterol. Etapa de estabilización. ....	26
<b>Figura 5.</b> (a) Estructura tridimensional del DPPC. (b) Perfil de energía obtenido por la simulación para el DPPC. Etapa de estabilización; mínimo global en verde. ....	29
<b>Figura 6.</b> (a) Configuración optimizada para el sistema un colesterol con un DPPC (b) Gráfica de energía total del sistema 1 colesterol – 1 DPPC. (c) Configuración optimizada para el sistema un colesterol con dos DPPC (d) Gráfica de energía total del sistema 1 colesterol – 2 DPPC. (e) Configuración optimizada para el sistema un colesterol con tres DPPC (f) Gráfica de energía total del sistema 1 colesterol – 3 DPPC. (g) Configuración optimizada para el sistema un colesterol con cuatro DPPC (h) Gráfica de energía total del sistema 1 colesterol – 4 DPPC. (i) Configuración optimizada para el sistema un colesterol con cinco DPPC (j) Gráfica de energía total del sistema 1 colesterol – 5 DPPC.....	31
<b>Figura 7.</b> Energía de interacción versus número de moléculas de DPPC en el agregado.....	34
<b>Figura 8.</b> Energía total de van der Waals, de Coulomb y de enlace para las moléculas de colesterol-DPPC (1-1, 1- 2, 1-3, 1-4 y 1-5). En función de porcentaje. a) Vacío, b) Medio acuoso. ....	36
<b>Figura 9.</b> (a) Configuración optimizada para el sistema dos de colesterol con tres DPPC (b) Gráfica de energía total del sistema 2 colesterol – 3 DPPC. ....	38

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
<b>ANEXO A:</b> Términos enlazantes. ....	43
<b>ANEXO B:</b> Towhee_input para la molécula de DPPC.....	46
<b>ANEXO C:</b> Towhee_input para la molécula de colesterol. ....	57
<b>ANEXO D:</b> Especificación de archivos de entrada de Towhee. ....	64
<b>ANEXO E:</b> Ángulo enlace de colesterol y DPPC.....	65
<b>ANEXO F:</b> Visualización de las simulaciones una molécula de colesterol y 1-5 moléculas de DPPC en vacío y en medio acuoso ( <i>Gabedit</i> ). ....	66
<b>ANEXO G:</b> Resultados de delta de entalpía, entropía y energía de Gibbs entre vacío y solvente arrojados por <i>Towhee</i> .....	68

## RESUMEN

**TÍTULO:** SIMULACIÓN DE MONTE CARLO PARA EL ANÁLISIS DE LAS INTERACCIONES ENTRE EL COLESTEROL Y EL DPPC\*

**AUTORES:** JORGE ILICH DE ARCO LEÓN, NEL RICARDO RODRÍGUEZ CRUZ\*\*

**PALABRAS CLAVE:** Colesterol, DPPC, Monte Carlo, Towhee, Interacción Molecular, Simulación Molecular.

### DESCRIPCIÓN:

Se presenta un modelo de simulación molecular del sistema colesterol-DPPC en medio continuo con el propósito de observar sus interacciones y las fuerzas involucradas en ellas. Las simulaciones de las moléculas se desarrollan por el método Monte Carlo utilizando el campo de fuerza Charmm 27 a condiciones de 300 K y una atmosfera de presión. La etapa inicial se centra en la optimización de las estructuras de colesterol-DPPC en vacío y en medio acuoso, con el propósito de seleccionar las configuraciones de menor energía para luego incluirlas en un mismo medio de simulación; seguidamente se procede a simular sistemas de 1 molécula de colesterol con 1 a 5 moléculas de DPPC y el sistema 2-3 moléculas de colesterol-DPPC, utilizando el método de solvatación implícita que representa al agua como un medio continuo. Se obtuvo que la energía más representativa para los sistemas en vacío fue la de coulomb. Para el sistema acuoso las de van der Waals, mientras la energía tipo Coulomb resulto prácticamente despreciable. Para los sistemas 1-3 y 1-4 moléculas colesterol-DPPC se presentó un valor de delta de energía de interacción negativa, que indica estabilidad de los complejos debido al aporte entálpico. Para los otros sistemas, la energía de interacción es positiva por lo que resultan inestables. Se concluye que los conglomerados de moléculas de DPPC y colesterol indican requerimiento energético para lograr las posiciones de estabilidad.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de ingenierías fisicoquímicas. Escuela de ingeniería química.

Director: Giovanni Medina Morales, Doctor en Ingeniería química.

## ABSTRACT

**TITLE:** MONTE CARLO SIMULATION FOR THE ANALYSIS OF INTERACTIONS BETWEEN CHOLESTEROL AND DPPC\*

**AUTHORES:** JORGE ILICH DE ARCO LEÓN, NEL RICARDO RODRÍGUEZ CRUZ\*\*

**KEYWORDS:** Cholesterol, DPPC, Monte Carlo, Towhee, Molecular interaction, Molecular simulation.

### DESCRIPTION:

A molecular simulation model of the Cholesterol-DPPC system is presented in a continuous environment with the purpose of observing its interactions and the forces involved in them. The simulations of the molecules are made by the Monte Carlo method using the Charmm 27 force field at 300 K conditions and an atmosphere of pressure. The initial stage focuses on the optimization of Cholesterol-DPPC structures in vacuum and in aqueous medium, with the purpose of selecting the lowest energy configurations and then including them in the same simulation medium. Next, we proceed to simulated systems of 1 cholesterol molecule with 1 to 5 molecules of DPPC and the system 2-3 molecules of cholesterol-DPPC, using the implicit solvation method that represents water as a continuous medium. The most representative energy for the vacuum systems was the coulomb. For the aqueous system the van de Waals, while the Coulomb type energy was practically negligible. For systems 1-3 and 1-4 molecules Cholesterol-DPPC a delta value of negative interaction energy was presented, indicating stability of the complex due to the enthalpic contribution. For the other systems, the interaction energy is positive, so they are unstable. It is concluded that the conglomerates of molecules of DPPC and cholesterol indicate energy requirement to achieve the stability positions.

---

\* Degree project

\*\* Physicochemical Engineering Faculty. Chemical Engineering Department.

Advisor: Giovanni Medina Morales, Doctor of Chemical Engineer.

## INTRODUCCIÓN

Las bicapas lipídicas conforman las paredes de las membranas celulares, estableciendo la integridad física de las células; debido a las características de los lípidos (fosfolípidos y glucolípidos) que conforman las bicapas, el arreglo espacial de las membranas facilita el paso rápido de materiales hidrófilos tales como iones y matrices para soportar las actividades celulares<sup>1</sup>. Asimismo, las membranas no son completamente rígidas, ni fluidas, debido a su contenido de colesterol resultando en un efecto de condensación; i.e. la presencia de colesterol actúa reduciendo el área media de la membrana, aumentando el orden de las ramas o colas del DPPC y reduciendo la cantidad de posiciones *gauche*<sup>2</sup>.

La comprensión de las propiedades e interacciones acontecidas en las membranas han ayudado al entendimiento de diversos fenómenos biológicos. Los métodos de simulación molecular han habilitado el análisis de sistemas complejos formados por mezclas de diferentes moléculas. Según el reporte de Scott y colaboradores<sup>3</sup>, quienes analizan por el método de Monte Carlo a las membranas formadas por el colesterol y el DPPC, cada colesterol interacciona por medio de puentes de hidrógeno con al menos una molécula del fosfolípido. Este complejo de dos moléculas puede asociarse con otros complejos similares, dando lugar a un agrupamiento en bloque que formaría la pared celular. Según estos autores, el tamaño final de los bloques dependerá de la concentración de colesterol en la membrana.

---

<sup>1</sup> KARP, Gerald. Biología celular y molecular. España: John Wiley & Sons Inc. 2010. p. 117-166. ISBN: 6071505046.

<sup>2</sup> SMONDYREV, Alexander M.; BERKOWITZ, Max L. Structure of Dipalmitoylphosphatidylcholine / Cholesterol bilayer at low and high cholesterol concentrations: molecular dynamics simulation. En: Biophysical Journal. Octubre, 1999, vol. 77, p. 2075–2089.

<sup>3</sup> SCOTT, Larry H. *et al.* Cholesterol-induced modifications in lipid bilayers: a simulation study. En: Biophysical journal. Octubre, 2002, Vol. 83. 1842–1853.

La mayoría de las simulaciones moleculares reportadas para las membranas utilizan concentraciones elevadas de moléculas que no permiten visualizar fácilmente una posición definida entre el colesterol y el DPPC, derivada de sus interacciones. Las simulaciones entre un número bajo de moléculas de estos compuestos pueden ayudar en la comprensión de las interacciones acontecidas para la formación de agrupaciones que conllevan a las membranas celulares.

Por lo anterior, el presente trabajo de grado se dirige al análisis de las interacciones entre el colesterol y el DPPC en agregados de bajo número de moléculas utilizando los resultados de simulaciones por Monte Carlo con el campo de fuerza CHARMM 27<sup>4-5</sup>; se consideran sistemas con 1 colesterol y con 1 hasta 5 moléculas de DPPC. Los resultados de las simulaciones son interpretados según las configuraciones de menor energía. Las simulaciones fueron ejecutadas con el programa de uso libre denominado *Towhee*, utilizando la infraestructura de hardware dispuesta en el supercomputador de la universidad.

---

<sup>4</sup> LIM, Joseph B.; ROGASKI, Brent y KLAUDA, Jeffery B. Update of the cholesterol force field parameters in CHARMM. En: The journal of physical chemistry. Enero, 2012, B 116. p. 203-210.

<sup>5</sup> MARTIN, Marcus G. MCCC'S Towhee. [En línea]. J. Ilja Siepmann's research group at the University of Minnesota. 2014 (Recuperado en 10 junio 2016) Disponible en <http://towhee.sourceforge.net/forcefields/charmm27.html>

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1. 1,2-DIPALMITOIL-SN-GLICERO-3-PHOSPHOCOLINA (DPPC).

Los constituyentes lipídicos mayoritarios de las membranas son los fosfoglicéridos, los esfingolípidos y los esteroides. Las tres clases de lípidos son moléculas anfipáticas, con un grupo de cabeza polar (hidrofílico) y una cola no polar (hidrofóbica). El efecto hidrofóbico y las interacciones de van der Waals provocan que las colas hidrofóbicas se auto asocien en forma de bicapa con los grupos de cabeza polar orientados hacia el medio acuoso<sup>6</sup>. Aunque los lípidos de la membrana tienen este carácter anfipático en común, difieren en sus estructuras químicas, en su abundancia y en las funciones que desempeña en la membrana.

El DPPC forma parte de los fosfoglicéridos (glicerofosfolípidos). Estos son un grupo de lípidos con una molécula en común: el ácido fosfatídico, el cual está formado por una molécula de glicerina, dos ácidos grasos y una molécula de ácido fosfórico (Figura 1). Los grupos hidroxilo de los átomos de carbono 1 y 2 de la glicerina están unidos mediante enlace éster a los dos ácidos grasos; el hidroxilo del carbono 3 está unido también mediante enlace éster, al ácido fosfórico (Figura 1).

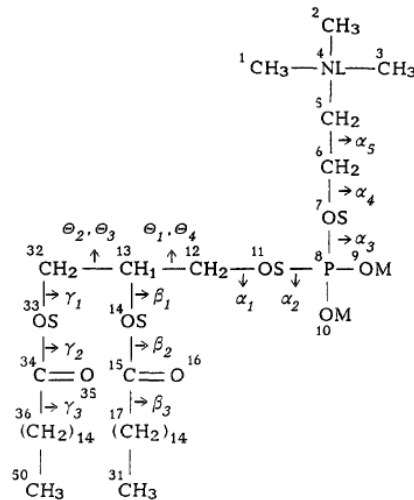
El ácido fosfatídico es casi inexistente en la mayoría de las membranas. En su lugar, los fosfoglicéridos tienen un grupo adicional unido al fosfato, e.g. colina (forma fosfatidilcolina, PC), etanolamina (forma fosfatidiletanolamina, PE), serina (forma fosfatidilserina, PS) o inositol (forma fosfatidilinositol, PI).

---

<sup>6</sup> FAVELA ROSALES, Fernando. Análisis conformacional del péptido  $\beta$  amiloide en membrana de lípidos por medio de la técnica de dinámica molecular. Tesis Maestría en ciencias, en la especialidad de física. México. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. 2008. p. 2-80.

Todos estos grupos son pequeños e hidrófilos, y junto con el fosfato, forman un dominio hidrosoluble en un extremo de la molécula.

**Figura 1.** Estructura del DPPC bidimensional.



Fuente: EGBERTS, Egbert; MARRINK, Siewert Jan y BERENDSEN, Herman J. C. Molecular dynamics simulation of a phospholipid membrane. En: European biophysics journal. Febrero, 1994, vol 22, p. 424. Modificado por el autor.

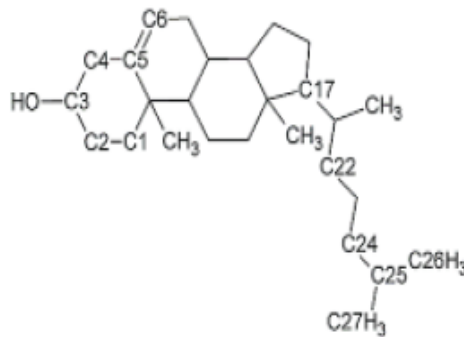
## 1.2. COLESTEROL.

El colesterol es un lípido que contribuye a proporcionar fluidez en la membrana celular y a regular las funciones de diversas proteínas de la membrana (e.g. permeabilización de iones)<sup>7</sup>. A diferencia de otros lípidos, el colesterol se distribuye regularmente en las dos capas de la membrana celular. Debido a su estructura (Figura 2), el anillo de esteroides del colesterol es atraído fuertemente a la parte de la cadena de ácido graso en el fosfolípido más cercano (*i.e.* el DPPC); esto ayuda

<sup>7</sup> BARRAGÁN RIVERA, Daniela Alejandra. Evaluación del campo de fuerza charmm27 implementado en namd para la simulación de adn g-cuádruple tetra moleculares y paralelos. Trabajo de grado Biofísica. Ecuador: Escuela Superior Politécnica De Chimborazo. Escuela de Física y Matemáticas. 2015, p. 8-25.

a inmovilizar ligeramente la superficie externa de la membrana y la hace impenetrable a ciertas moléculas solubles en agua. De igual forma, el grupo hidroxilo del colesterol se alinea con la cabeza de fosfato de los fosfolípidos formando las capas de las membranas; la parte hidrofóbica del colesterol se introduce en la porción de ácido graso de la membrana<sup>8</sup>.

**Figura 2.** Estructura del colesterol bidimensional.



Fuente: OCHOA MAYORGA, Fredy Martin; JAIMES ORTIZ, Luz Yaneida. Conformación molecular en agregados de colesterol: análisis a través de la simulación de Monte Carlo. Trabajo de grado Ingeniero Químico. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías Fisicoquímicas. Escuela de Ingeniería Química. UIS, 2016, p. 18. Modificado por el autor.

### 1.3. COMPORTAMIENTO DE LA MEMBRANA

Para comprender la estructura de la membrana celular se han usado varios métodos, como espectroscopía Raman, espectroscopia infrarroja, microscopía electrónica y rayos X<sup>9</sup>. Sin embargo, aún quedan deficiencias en el entendimiento

<sup>8</sup> CHIU, S. W.; JAKOBSSON, Eric y SCOTT, Larry H. Combined Monte Carlo and molecular dynamics simulation of hydrated lipid-cholesterol lipid bilayers at low cholesterol concentration. En: Biophysical journal, Marzo, 2001, vol. 80, p. 1104 –1114

<sup>9</sup> KRANENBURG, Marieke. Phase transitions of lipid bilayers: a mesoscopic approach. Tesis Doctoral. Holanda. Amsterdam: Universidad de Amsterdam. Facultad de Ciencias, Matemáticas e Informática. 23 Marzo, 2004, p. 2-96.

de los fenómenos ocurridos en la membrana celular. Al usar otros recursos como la dinámica molecular y el método Monte Carlo para describir el comportamiento de los componentes de la membrana celular se puede tener una idea de cómo interactúan las moléculas en un sistema. Por ejemplo, el método Monte Carlo establece diferentes configuraciones con mayor probabilidad de aparición, muestreados al azar según la superficie de energía del sistema. Un procedimiento utilizado en el método de Monte Carlo es el muestreo de Metrópolis, donde se hace un recorrido aleatorio de acuerdo a valores de importancia predeterminados (como el criterio del factor de Boltzmann) para obtener un muestreo más rápido y eficiente<sup>10</sup>.

#### **1.4. SIMULACIÓN DE MONTE CARLO**

La simulación de Monte Carlo predice las configuraciones de sistemas reales no dinámicos por medio de la aceptación o el rechazo de posiciones atómicas, según movimientos aleatorios predefinidos<sup>11</sup>. Uno de los parámetros a ingresar es el campo de fuerza, tiene la función de modelar los movimientos de las partículas y representar la interacción entre dos, tres o más átomos, dichas interacciones se clasifican en: enlace (torsión, estiramiento o ángulo) y no enlace (energía de van der Waals y energía electrostática). El conjunto de parámetros depende del campo de fuerza a usar, el tipo de átomo, tipo de moléculas o conjuntos de moléculas<sup>12</sup>.

---

<sup>10</sup> ALFARO PEREZ, Johnny Daniel. Métodos de simulación molecular: una revisión de las herramientas más actuales. En: Revista de la universidad de Costa Rica. Abril, 2014, vol 24, no. 2., p. 117-127

<sup>11</sup> EDHOLM, Olle; NYBERG, Anna M. Cholesterol in model membranes. A molecular dynamics simulation. En: Biophysical journal. Octubre, 1992, vol 63, p. 1081-1089.

<sup>12</sup> CARRANZA FLÓREZ, Claudia Johanna; OCHOA RODRÍGUEZ, Nathalia Andrea. Simulación molecular para el estudio de la interacción de los agregados de asfáltenos con resinas en un crudo colombiano. Trabajo de grado Ingeniero Químico. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías Físicoquímicas. Escuela de Ingeniería Química. UIS, 2016, p. 19-34.

La teoría de ensambles se puede conectar a la dinámica molecular con la termodinámica y así obtener propiedades de interés. Esta teoría se basa principalmente en la generación de los micros estados accesibles por el sistema. A través de la mecánica estadística se calculan los promedios de estos micros estados y se relacionan con variables termodinámicas, dependiendo de las características del sistema.

A nivel de aplicación, el método de Monte Carlo puede ser ejecutado utilizando el programa de uso libre denominado *Towhee*. Este programa ha sido utilizado para la predicción de equilibrios de fase y estructuras aglomeradas en equilibrio<sup>13</sup>; *Towhee* no permite la visualización de las moléculas ni la generación de distribuciones de energía, por lo cual, programas como *GABEDIT*, *VMD* y *XMGRACE* son utilizados para la construcción y el análisis de las estructuras requeridas y generadas durante una simulación.

## 1.5. CAMPOS DE FUERZA.

Los campos de fuerza corresponden a una aproximación clásica para la función de energía potencial que describe las interacciones entre los átomos en un sistema. La energía de un sistema se encuentra representada mediante dos interacciones, una de tipo enlazante y otra no enlazante<sup>14</sup>. Entre los términos que representan las interacciones enlazantes se encuentran estiramientos, flexiones de ángulos de enlace y rotaciones torsionales; de otro lado, los términos no enlazantes incluyen las interacciones van der Waals y las interacciones electrostáticas. Las ecuaciones

---

<sup>13</sup> LORENZ, Christian; FARAUDO, Jordi y TRAVESSET, Alex. Hydrogen Bonding and Binding of Polybasic Residues with Negatively Charged Mixed Lipid Monolayers. En: *Langmuir*, Enero, 2008, vol. 24. No. 5., p.1654-1658.

<sup>14</sup> SINGER, S. J; NICOLSON, Garth L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. En: *Science*. Febrero, 1972, vol. 175, no. 4023, p. 720-731.

que representan a las interacciones en un campo de fuerza pueden ser analizadas en el Anexo A. Cada campo de fuerza define términos adicionales para mejorar la representación de la energía potencial, según las aproximaciones respectivas.

$$E_{Potencial} = E_{Enlazante} + E_{No\ enlazante} \quad (Ec.1)$$

Uno de los campos de fuerza más utilizados con moléculas orgánicas corresponde al denominado CHARMM 27. Este campo de fuerza fue desarrollado por Foloppe y MacKerell<sup>15</sup> representa un modelo altamente optimizado para investigaciones de los ácidos nucleicos por medio de cálculos empíricos de campos de fuerza. Funciona satisfactoriamente para tratar las formas A, B y Z del ADN y el ARN. Inicialmente el campo de fuerza, llamado EEF2, asociado con el programa CHARMM, fue diseñado para ser usado en vacío. Las simulaciones de biomoléculas requieren una representación de su medio acuoso, esto fue incluido de manera implícita en el método de solvatación EEF1 (Lazaridis y Karplus 1999)<sup>16</sup>, que consiste en recrear dentro de la simulación un entorno rodeado por un solvente en forma de manto continuo, sin necesidad de ingresar una gran cantidad de moléculas, teniendo en cuenta las propiedades del solvente en el que se encuentran en el campo de fuerza por medio de una constante dieléctrica (constante dieléctrica del agua 77,68 a 300 K)<sup>17</sup> dependiente de la distancia entre los átomos.

---

<sup>15</sup> FOLOPPE, Nicolas; MACKERELL, Alexander D. All-atom empirical force field for nucleic acids: parameter optimization based on small molecule and condensed phase macromolecular target data. En: Journal of computational chemistry. Enero, 2000, vol. 21, p. 86-104.

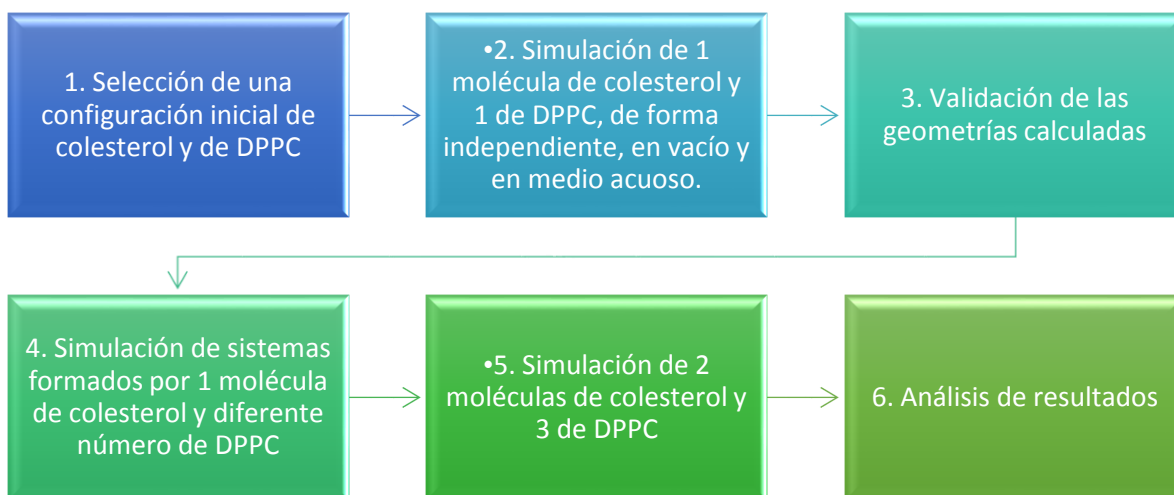
<sup>16</sup> LAZARIDIS, Themis; KARPLU, Martin. Effective energy function for proteins in solution. En: Proteins structure function and genetics. 1999, vol. 35. p. 133-152.

<sup>17</sup> ACEVES NAVARRO, Everardo. Análisis de la teoría aceptada sobre la disociación del agua. En: Agricultura, Sociedad y Desarrollo. Julio- Diciembre, 2005, vol. 2, no. 2, p. 65-73.

## 2. DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA

Actividades realizadas para el desarrollo del presente proyecto son mostradas en la Figura 3.

**Figura 3.** Diagrama de metodología.



### 2.1. SELECCIÓN DE UNA CONFIGURACIÓN INICIAL DE COLESTEROL Y DE DPPC.

Las moléculas de colesterol y DPPC fueron construidas mediante el programa *Gabedit*; este programa definió las coordenadas y la numeración correspondiente para cada átomo; asimismo, las respectivas cargas parciales fueron definidas para adaptar el colesterol y el DPPC a la configuración del campo de fuerza CHARMM 27, según las especificaciones de *Towhee*<sup>18</sup>.

<sup>18</sup> MARTIN, Marcus G. MCCC'S Towhee. [En línea]. J. Ilya Siepmann's research group at the University of Minnesota. 2014 (Recuperado en 11 junio 2016) Disponible en <http://towhee.sourceforge.net>

## **2.2. SIMULACIÓN DE 1 MOLÉCULA DE COLESTEROL Y 1 DE DPPC, DE FORMA INDEPENDIENTE, EN VACÍO Y EN MEDIO ACUOSO.**

Las simulaciones de Monte Carlo fueron ejecutadas considerando, por aparte, una molécula de colesterol y una de DPPC. Los resultados de las geometrías para los isómeros de menor energía, así como, los valores para las interacciones de van der Waals y electrostáticas fueron comparados y analizados.

## **2.3 VALIDACIÓN DE LAS GEOMETRÍAS CALCULADAS**

Los resultados de las simulaciones anteriores, en cuanto a la geometría para los isómeros de menor energía fueron comparados con datos reportados en la literatura (longitud de enlace, ángulos entre 3 y 4 átomos).

## **2.4. SIMULACIÓN DE SISTEMAS FORMADOS POR 1 MOLÉCULA DE COLESTEROL Y DIFERENTE NÚMERO DE DPPC**

Las simulaciones considerando una molécula de colesterol y diferente número de moléculas de DPPC fueron ejecutadas en el vacío y en el medio acuoso; el número de moléculas de DPPC consideradas fueron de 1 a 5 debido a que se decide ejecutar 5 millones de ciclos por simulación y por la limitación de los recursos computacionales. Los resultados de menor energía son extraídos para análisis de cada simulación por separado. Las energías de cada sistema son comparadas con las energías de las configuraciones iniciales de las moléculas individuales.

## **2.5. SIMULACIÓN DE 2 MOLÉCULAS DE COLESTEROL Y DE 3 DPPC**

El procedimiento descrito en 2.4 es repetido especificando dos moléculas de colesterol y tres moléculas de DPPC. Los resultados de menor energía son extraídos para análisis, comparándolas con las energías de la configuración inicial de la molécula de colesterol y de DPPC.

## **2.6. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Los resultados geométricos y energéticos de las simulaciones de Monte Carlo para las diferentes configuraciones son analizados en conjunto para inferir sobre el efecto fisicoquímico y termodinámico del colesterol en conjunto de moléculas DPPC. Todas las simulaciones se realizaron a una temperatura de 300 K, presión de 101.325 kPa, conjunto ensamble NPT y campo de fuerza Chramm 27.

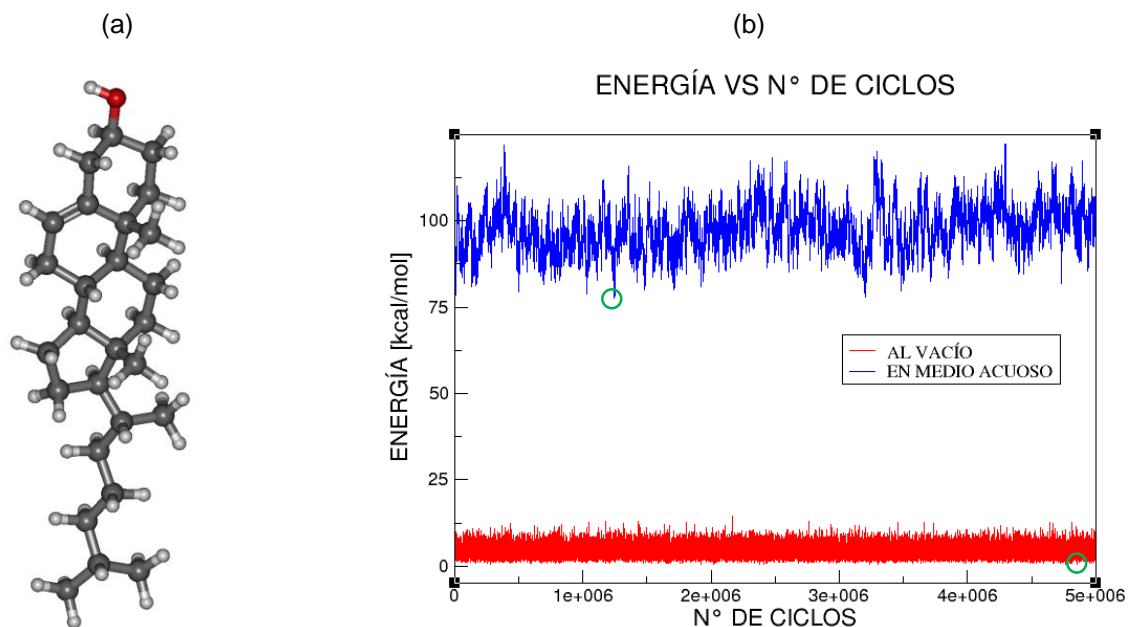
Todos los cálculos de simulación de Monte Carlo fueron ejecutados en el supercomputador de la UIS, ubicado en Guatiguará.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. ESTRUCTURAS DE MENOR ENERGÍA EN VACÍO Y EN MEDIO ACUOSO.

Los perfiles energéticos obtenidos para las simulaciones independientes de una molécula de colesterol y una de DPPC en vacío y en medio acuoso (considerando la aproximación de dieléctrico continuo), son mostrados en las Figuras 4 y 5. Las fluctuaciones reportadas por las Figuras 4b y 5b, son resultados de energía para los para los 5 millones de ciclos los cuales representan los isómeros más probables para cada molécula de colesterol y la molécula de DPPC, respectivamente; las energías para los isómeros de mayor estabilidad, conseguidos durante las etapas de generación, son indicadas por medio de círculos de color verde (Figuras 4b y 5b). Las estructuras para estos isómeros fueron graficadas por medio del programa de visualización de uso libre, denominado *Gabedit*.

**Figura 4.** (a) Estructura tridimensional del colesterol. (b) Perfiles de energía obtenidos por la simulación (construida en *XMGRACE*) para el colesterol. Etapa de estabilización.



Según la Figura 4, los valores de energía más estables reportadas para el colesterol en el vacío y en medio acuoso, con CHARMM 27, corresponden a 0.4204 kcal/mol y 77.7179 kcal/mol, respectivamente. Estos valores reflejan el carácter hidrofóbico del colesterol (aumento de energía en el medio acuoso). Desde el punto de vista termodinámico, la insolubilidad del colesterol en agua resulta debido a un efecto entálpico<sup>19</sup>; según los resultados del presente trabajo, el cambio entálpico corresponde a 77.2975 kcal/mol. Asimismo, el cambio de entropía del colesterol es 0.3119 kcal/K mol (valor obtenido por *Towhee*), lo cual refuerza la insolubilidad del colesterol en el agua. El colesterol posee una pequeña parte polar la cual consta de un enlace O-H, mientras que la parte apolar constituida por los anillos y la cadena saturada, corresponde a la parte más predominante en el colesterol. El cambio entálpico desfavorable para la solvatación resulta del rompimiento del puente de hidrógeno por la primera capa de las moléculas del solvente en contacto con el colesterol.

Los datos geométricos para la configuración más estable para el colesterol son mostrados en la Tabla 1. Según esta tabla, la longitud para el enlace entre los átomos de oxígeno e hidrógeno (O59-H60) resulta particularmente grande respecto a lo esperado y reportado por CHARMM 36 además no se reporta mediciones de rayos X (Tabla 1) –la numeración en la molécula de colesterol puede ser consultada en la Figura 2–. Respecto a la distancia O-H, en los alcoholes tales como metanol<sup>20</sup>, propanol<sup>21</sup> y ciclohexanol<sup>22</sup>, entre otros, esta distancia presenta un valor promedio de 0.965 Å, el cual coincide con el valor obtenido en el presente trabajo; con esto,

---

<sup>19</sup> SOUTHALL, Noel T.; DILL, Ken A. The mechanism of hydrophobic solvation depends on solute radius. En: Journal of physical chemistry B. Enero, 2000, vol. 104, p. 1326-1331

<sup>20</sup> COURNIA, Zoe; SMITH, Jeremy y ULLMAN, G. Matthias. A molecular mechanics force field for biologically important sterol. En: Journal of computational chemistry. Julio, 2005. vol. 26. no. 13., p. 1383-1499.

<sup>21</sup> VENKATESWARLU, Putcha; GORDY, Walter. Methyl alcohol. II. Molecular structure. The journal of chemical Physics. Diciembre 2004. vol. 23. p. 1200-1202.

<sup>22</sup> ABDURAHMANOV, A; RAHIMOVA, R. y IMANOV, L. Microwave spectrum of normal propyl alcohol. Physics Letters A. Junio, 1970. Vol.32 no.2., p. 123-124

probablemente el dato reportado por CHARMM 36 en el enlace O59-H60 presenta un error tipográfico (Tabla 1). Las diferencias en las otras medidas se encuentran dentro del margen de error esperado. Lo anterior, soporta el uso de CHARMM 27 para analizar el comportamiento de las moléculas de colesterol.

**Tabla 1.** Distancia de algunos enlaces presentes en la molécula de colesterol.

ENLACES DEL COLESTEROL	<i>J. OF COMP. CHEM.</i> 2005 May; 26(13): P. 1383-1399 CHARMM36.*	<i>Acta Cryst.</i> 1981 Enero; B(37): P. 1538-1543 RAYOS X**.	<i>TOWHEE CHARMM</i> 27	ERROR CHARMM 36	ERROR RAYOS X
	$b_0$ [Å]	$b_0$ [Å]	$b_0$ [Å]	[%]	[%]
<b>C7-C14</b>	1.5	1.52	1.525	1.67	0.33
<b>C14-C16</b>	1.34	1.33	1.341	0.07	0.83
<b>C14-C18</b>	1.5	1.51	1.515	1.00	0.33
<b>C16-C11</b>	1.5	1.49	1.501	0.07	0.74
<b>C16-H48</b>	1.1	-----	1.104	0.36	-----
<b>O59-H60</b>	0.69	-----	0.942	36.52	-----

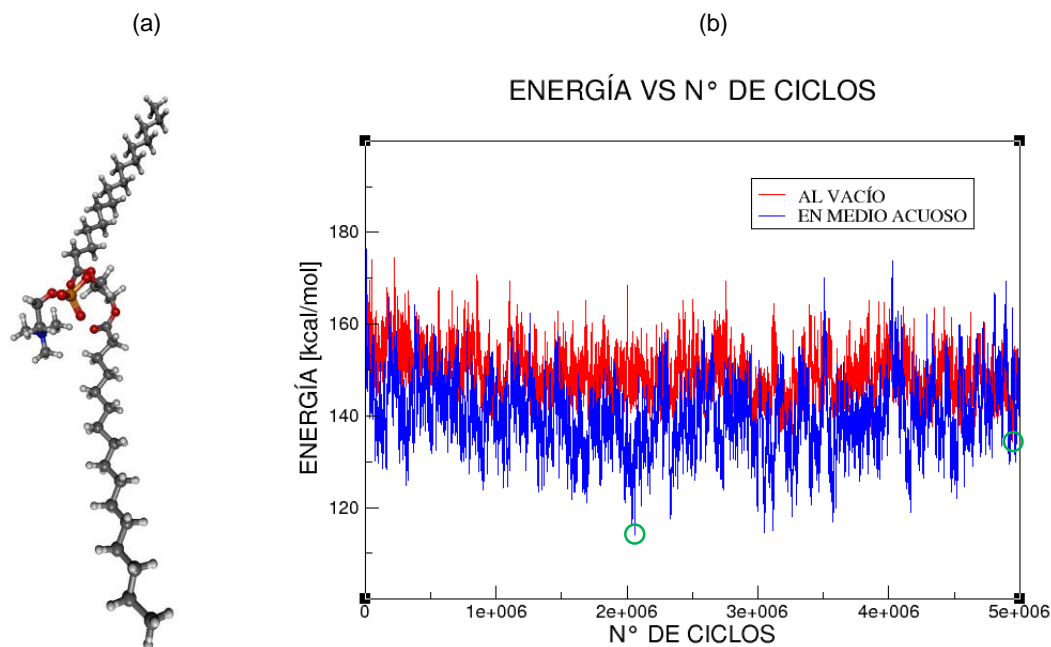
Fuente: Modificado por el autor. \*COURNIA, Zoe; SMITH, Jeremy y ULLMAN, G. Matthias. A molecular mechanics force field for biologically important sterol. En: Journal of computational chemistry. Julio, 2005. vol. 26. no. 13., p. 1387. \*\* SHIEH, H.-S; HOARD, L. G. y NORDMAN, C. E. The structure of cholesterol. Act crystallographic. 1981, B 37., p. 1538-1543. Resultados obtenidos por el presente trabajo.

Por otra parte, la configuración energética más favorable para el DPPC dispone la molécula en posición lineal con los grupos polares –amina y fosfato– en la parte central de la distribución espacial (Figura 5). Con lo anterior, las cadenas alifáticas saturadas presentan una configuración tipo escalonada (Figura 5), reportada en sistemas con temperatura de ca. 40°C<sup>23</sup>. La Tabla 2 presenta las longitudes de enlace para algunas secciones de la molécula de DPPC; según esta tabla los

<sup>23</sup> COURNIA, Zoe; SMITH, Jeremy y ULLMAN, G. Matthias. Differential effects of cholesterol, ergosterol and lanosterol on a dipalmitoyl phosphatidylcholine membrane: a molecular dynamics simulation study. En: Journal chemical physics. Noviembre, 2007. vol. 111. p. 1786-1801.

errores se presentan en la parte del enlace de oxígeno; sin embargo, estos errores se encuentran dentro del valor esperado del  $\pm 5\%$ .

**Figura 5.** (a) Estructura tridimensional del DPPC. (b) Perfil de energía obtenido por la simulación para el DPPC. Etapa de estabilización; mínimo global en verde.



Los valores para las mínimas energías en vacío y en agua para la molécula de DPPC obtenidas en las simulaciones corresponden a 134.4515 kcal/mol y 114.0631 kcal/mol. Estos valores representan el carácter hidrofílico del DPPC (disminución de energía en medio acuoso) y su correspondiente papel en la membrana celular. Desde el punto de vista termodinámico, la solubilidad del DPPC en agua resulta debido a un cambio entálpico negativo (-20.3884 kcal/mol según los resultados del presente trabajo). Este efecto es debido a que la molécula de DPPC tiene mayor afinidad a formar puentes de hidrógeno con las moléculas de agua; este número de enlaces puente de hidrógeno contrarresta el tamaño de la parte no polar del DPPC. Asimismo, el cambio en la entropía con respecto al medio es -0.0246 kcal/k mol,

reforzando la hidrofiliidad del DPPC (grupo colina parte iónica positiva y el grupo fosfato parte iónica negativa, Figura 5).

**Tabla 2.** Distancia de algunos enlaces presentes en la molécula de DPPC.

ENLACE – DPPC	<i>EUR BIOPHYS J (1994)</i> 22: 423 – 436.*	TOWHEE	ERROR
	$b_0$ [Å]	$b_0$ [Å]	[%]
NL-CHn	1.47	1.365	7.14
P-OM	1.48	1.525	3.04
P-OS	1.61	1.553	3.54
CHn-OS	1.43	1.252	12.45
C-OS	1.36	1.248	8.24
C=O	1.23	1.233	0.24
C-CH2	1.53	1.537	0.46
CHn-CHn	1.53	1.529	0.07

Fuente: Modificado por el autor. \*EGBERTS, Egbert; MARRINK, Siewert Jan y BERENDSEN, Herman J. C. Molecular dynamics simulation of a phospholipid membrane. En: European biophysics journal. Febrero, 1994, vol 22, p. 425. Resultados obtenidos por el presente trabajo.

### 3.2. SIMULACIÓN DE SISTEMAS DE 1 MOLÉCULA DE COLESTEROL Y DIFERENTE NÚMERO DE DPPC EN VACÍO Y EN MEDIO ACUOSO.

Las configuraciones de menor energía para los sistemas conformados por una molécula de colesterol y diferente número de moléculas de DPPC (desde 1 hasta 5) pueden ser analizadas en la Figura 6. Según las disposiciones de menor energía, el colesterol forma agregados con el DPPC por medio del acercamiento espacial entre las respectivas partes polares. El grupo OH de la molécula de colesterol posee la capacidad de formar puentes de hidrógeno que interactúan con la parte polar del grupo fosfato (Figura 6); la distancia para formar puentes de hidrógeno se

encuentran entre 2 y 5 Å<sup>24</sup>, intervalo en el que se encuentran las distancias obtenidas en el presente trabajo.

De otro lado, la cadena alifática del colesterol se localiza cerca de la cadena del fosfolípido. El número de enlaces sencillos que puede rotar en estos agregados se encuentran precisamente en las partes apolares del DPPC, razón por la cual la literatura reporta que el colesterol puede contribuir a aumentar la fluidez de la membrana celular ya que perturba las interacciones de las cadenas alifáticas del fosfolípido<sup>25</sup>. El colesterol por ser una molécula plana con un esqueleto molecular de cuatro anillos, perturba el empaquetamiento de las cadenas del DPPC; *i.e.*, se encuentran perpendiculares al plano de la membrana.

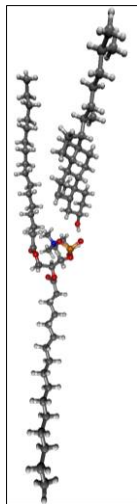
**Figura 6.** (a) Configuración optimizada para el sistema un colesterol con un DPPC (b) Gráfica de energía total del sistema 1 colesterol – 1 DPPC. (c) Configuración optimizada para el sistema un colesterol con dos DPPC (d) Gráfica de energía total del sistema 1 colesterol – 2 DPPC. (e) Configuración optimizada para el sistema un colesterol con tres DPPC (f) Gráfica de energía total del sistema 1 colesterol – 3 DPPC. (g) Configuración optimizada para el sistema un colesterol con cuatro DPPC (h) Gráfica de energía total del sistema 1 colesterol – 4 DPPC. (i) Configuración optimizada para el sistema un colesterol con cinco DPPC (j) Gráfica de energía total del sistema 1 colesterol – 5 DPPC.

---

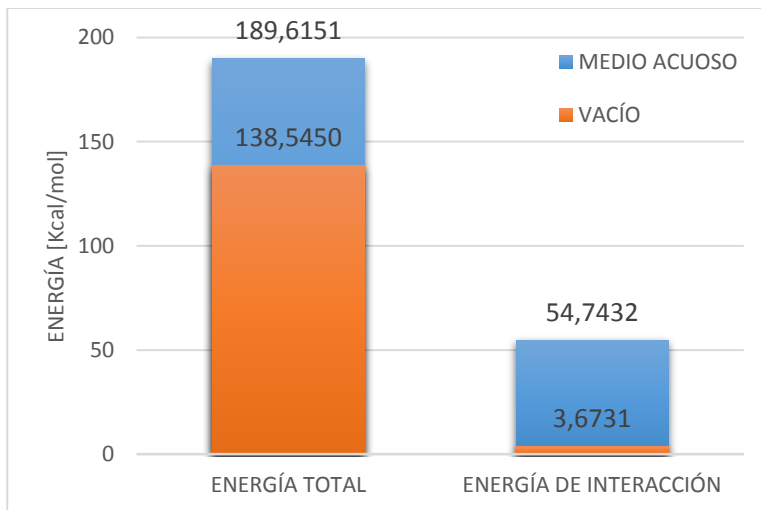
<sup>24</sup> CUENDET, Michel. Molecular Dynamics Simulation. A short introduction. Swiss institute of bioinformatics. EMBL 2008. p. 1-67.

<sup>25</sup> OHVO-REKILA, Henna, *et al.* Cholesterol interactions with phospholipids in membranes. En: Progress in lipid research. 2002, vol 41. p. 66–97.

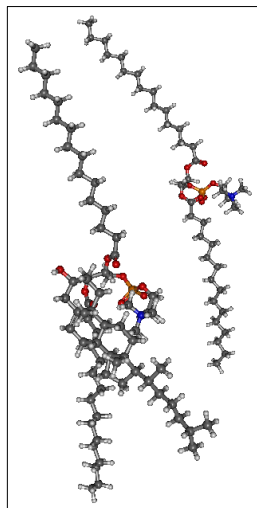
(a)



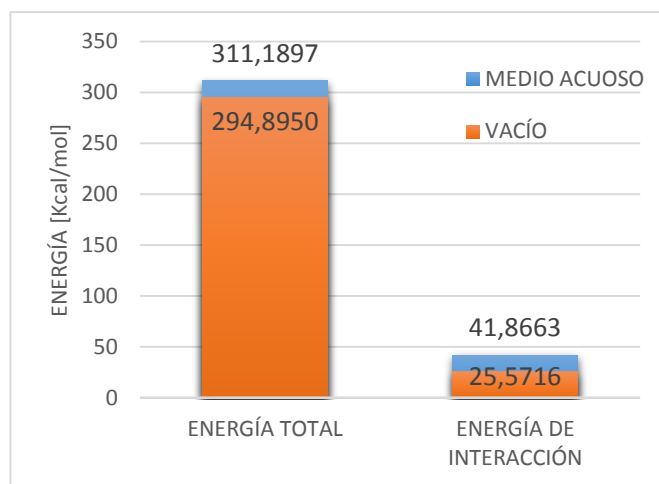
(b)



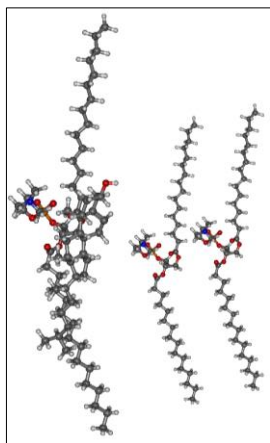
(c)



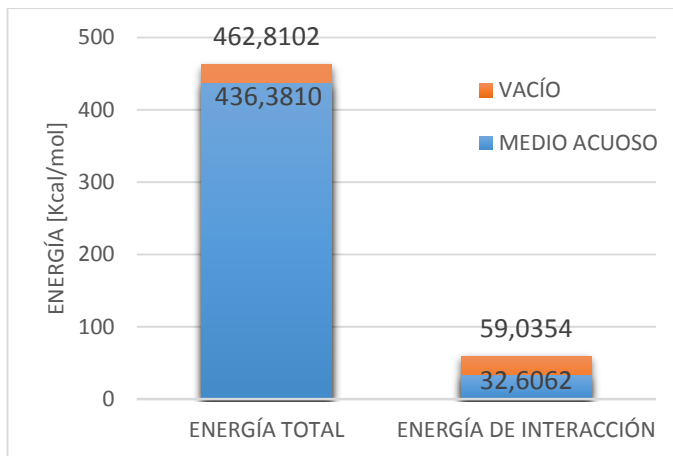
(d)



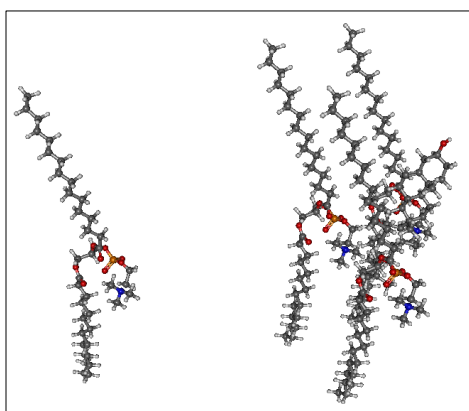
(e)



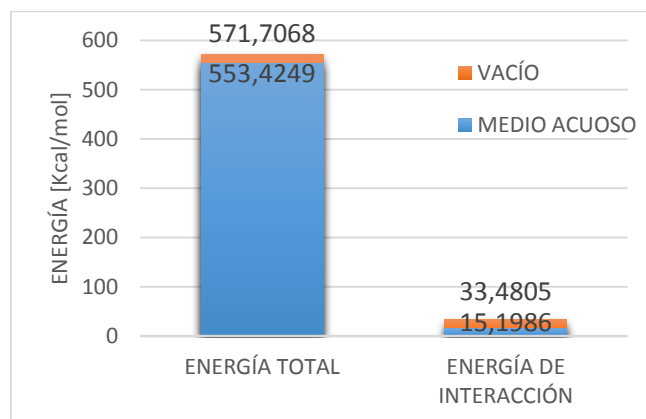
(f)



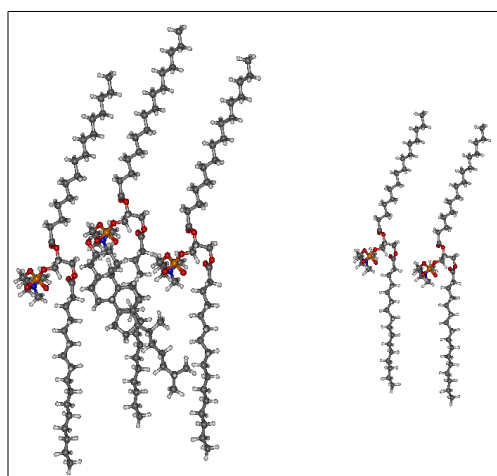
(g)



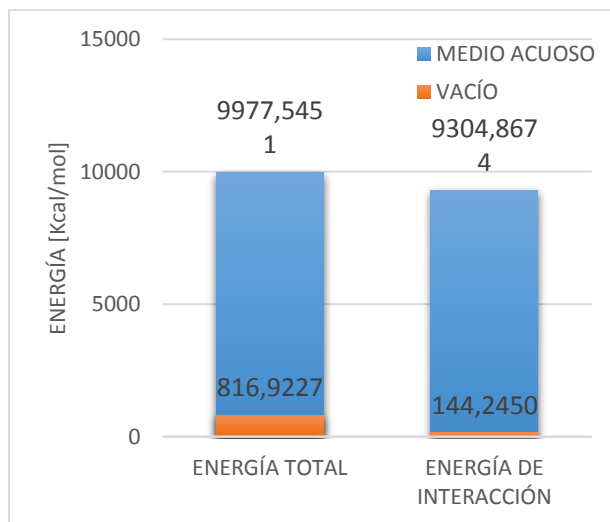
(h)



(i)

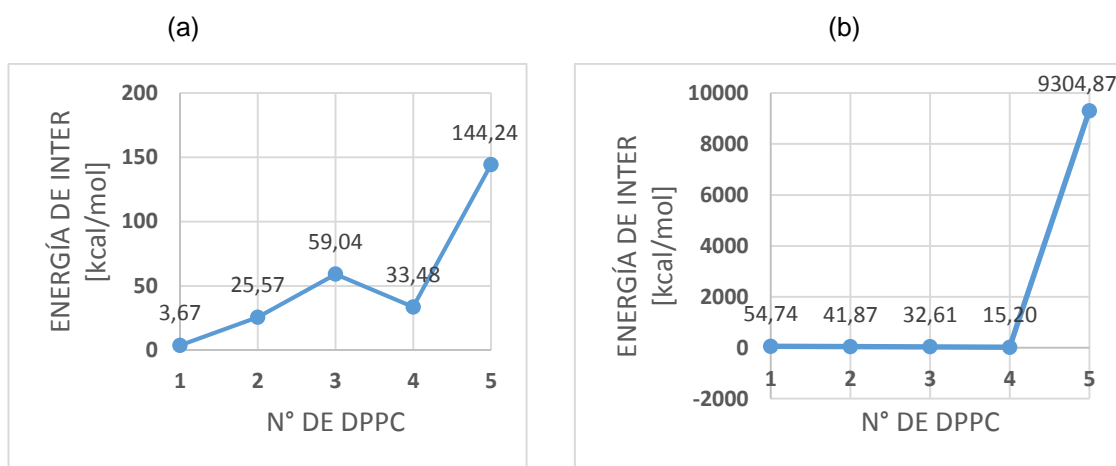


(j)



Asimismo, en la Figura 6 es posible visualizar a la molécula de colesterol como un puente entre las moléculas de DPPC, es decir que las moléculas de DPPC se agrupan alrededor de la molécula de colesterol, disminuyendo la repulsión esférica y generando atracción entre ellas, debido principalmente a las atracciones tipo Coulomb (Figura 7). Los valores positivos de las energías de interacción de los conglomerados de DPPC y colesterol indican requerimiento energético para lograr las posiciones de estabilidad; esto sugiere que la energía de estabilización requerida la brindaría un mayor número de moléculas de colesterol y el medio acuoso que rodea a la membrana por la parte interior y la parte exterior de la célula.

**Figura 7.** Energía de interacción versus número de moléculas de DPPC en el agregado.



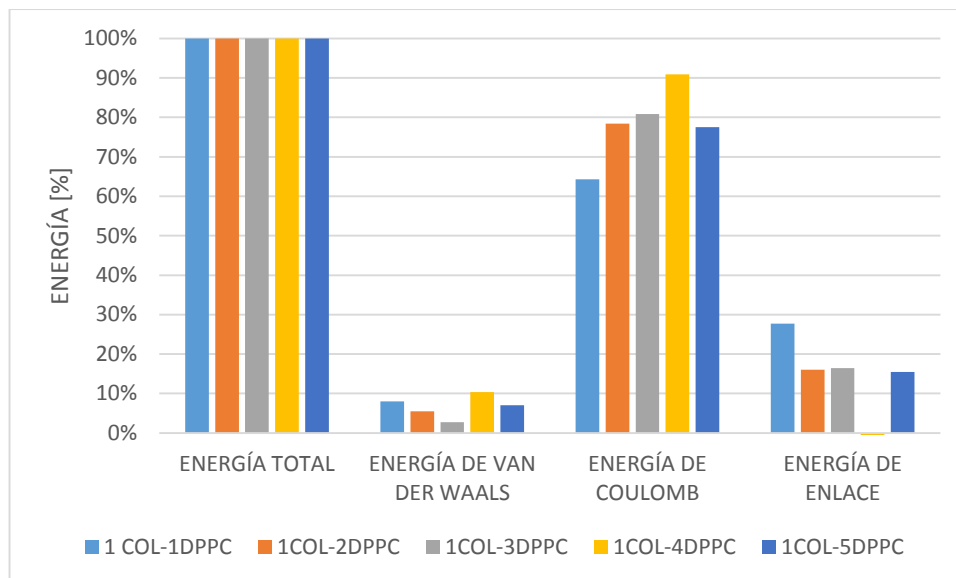
La variación de la energía de interacción del agregado respecto al número de DPPC es mostrada en la Figura 7a. La tendencia de esta variación es explicada por la configuración adoptada en cada sistema. Como se observa en la Figura 6 (e - i), dos moléculas de DPPC ganan cierta distancia con respecto a las otras que se encuentran más cercanas. En cambio, para el sistema de 1 colesterol y 4 DPPC, solo una molécula de DPPC es repelida de las otras que están interactuando. Todos los valores de interacción poseen la mayor contribución debido a la fuerza de

Coulomb (Figura 8) la cual no alcanza a estabilizar los agregados dada la repulsión ocasionada por la parte apolar.

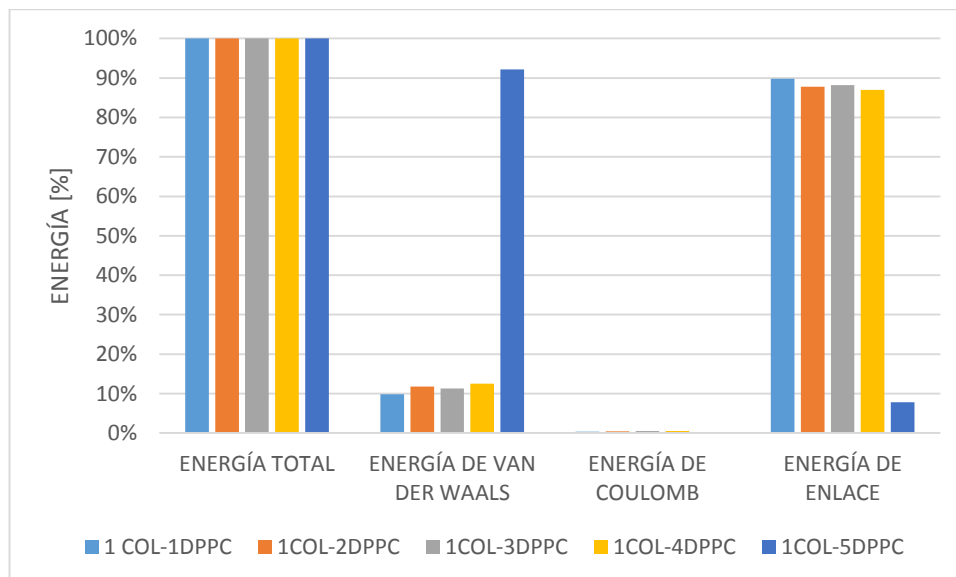
En la Figura 7b La tendencia de la variación de la energía de interacción decrece debido a la disminución de concentración de colesterol, caso aislado sucede en la simulación una molécula de colesterol y cinco de DPPC donde la tendencia de energía aumenta significativamente. Esta configuración se puede estudiar a fondo aumentando la cantidad de colesterol y números de DPPC manteniendo la misma concentración para verificar el aumento de la energía total y de interacción en el medio. Las energías que tiene un mayor aporte son las energías de rotación, torsión, vibracional y cambio de ángulos; primordialmente esto es ocasionado por la interacción con el solvente que tiene un gran impacto en las moléculas de DPPC y colesterol, las partes apolares o hidrófobas en estas moléculas interactúan de una forma adyacente tratando de evitar la menor interacción con el solvente, mientras sus partes polares si tienen una gran interacción con el medio. A medida que aumenta el número de DPPC se forman conglomerados de tres DPPC alrededor de un colesterol, a su vez las moléculas de DPPC se aíslan por la falta de componentes. Ver Anexo F.

**Figura 8.** Energía total de van der Waals, de Coulomb y de enlace para las moléculas de colesterol-DPPC (1-1, 1- 2, 1-3, 1-4 y 1-5). En función de porcentaje. a) Vacío, b) Medio acuoso.

a)



b)



Los resultados de las simulaciones sugieren que desde el punto de vista entálpico, los sistemas no son favorables al momento de asociarse en el vacío. En los sistemas

de medio acuoso algunas simulaciones no son favorables desde el punto de vista entálpico caso diferente sucede en la simulación de una molécula de colesterol y tres de DPPC esto es ocasionado por que hay una concentración ideal para este sistema donde el colesterol esta adyacente a dos DPPC y cumple la función de aceptor y receptor al momento de formar puentes de hidrógeno, esto concuerda con la literatura<sup>26</sup>. Calculando la energía libre de Gibbs (vacío-estado 1, medio acuoso estado-2) para los sistemas 1-3 y 1-4, son negativas lo que indica que son favorables en el solvente, esto confirma que para concentración entre 18 y 25 % de colesterol los sistemas son favorables a temperaturas de transición. Para sistema en estado gel por debajo de 25°C, los sistemas serian favorables del 40% al 50% de concentración de colesterol.

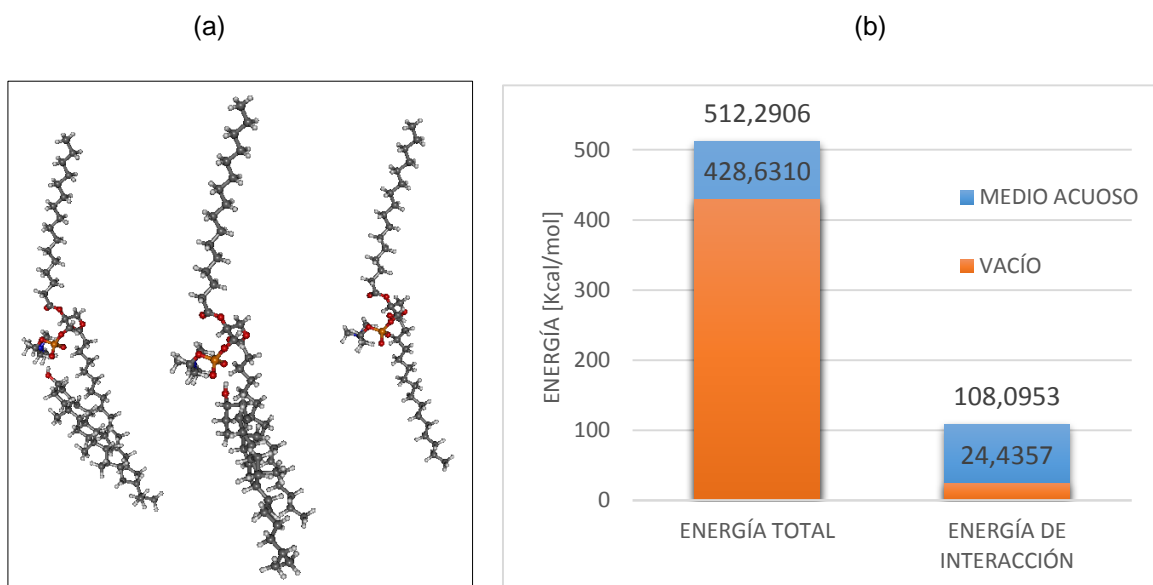
### **3.3. SISTEMA DE DOS MOLÉCULA DE COLESTEROL Y TRES DE DPPC.**

Los resultados de las simulaciones del sistema conformado por dos moléculas de colesterol y tres de DPPC pueden ser analizados en la Figura 9. En esta figura se aprecian dos bloques de uniones de colesterol y DPPC que están interactuando y una molécula de DPPC que es repelida. Los cuales afecta la energía de interacción que al ser positiva nos indica las repulsiones que se encuentran en el sistema. Sin embargo, comparado con la simulación del sistema compuesto por 1 molécula de colesterol y 3 de DPPC (Figuras 6e y 6f), es posible inferir que la presencia de un nuevo colesterol tiende a estabilizar los agregados formados. Esta estabilización resulta de la formación de dos puentes de hidrógeno en estos dos bloques aumentado la contribución por parte de la interacción tipo coulomb. Desde el punto de vista entálpico, este sistema sigue siendo desfavorable al igual que en las anteriores simulaciones.

---

<sup>26</sup> HÉNIN, Jérôme; CHIPOT, Christophe. Hydrogen-bonding patterns of cholesterol in lipid membranes. En: Chemical physics letters. Mayo, 2006 vol. 425, p. 329–335.

**Figura 9.** (a) Configuración optimizada para el sistema dos de colesterol con tres DPPC (b) Gráfica de energía total del sistema 2 colesterol – 3 DPPC.



El solvente influye en que haya una mayor asociación entre las partes hidrófobas (apolares) generando una mayor energía de interacción donde predomina la energía de enlace, secundada en menor proporción la energía de van der Waals, que corresponde a los puentes de hidrógeno. Siendo las energías coulombicas casi inexistentes en comparación con las energías anteriormente mencionadas. Asimismo, el valor de 84.847 kcal/mol de delta de entalpía entre los estados vacío y acuoso, nos sugiere que el sistema no es favorable, también se puede confirmar con el delta de entropía 0.4349 kcal/K mol.

#### 4. CONCLUSIONES

- Las simulaciones realizadas en *Towhee* con el campo de fuerza CHARMM 27 para las moléculas de colesterol y DPPC en el vacío concuerdan con valores de distancias de enlace y ángulos, similares a los reportados con otros campos de fuerza como: GROMOS, CHARMM 36, y mediciones de rayos X, lo que valida los resultados obtenidos en el presente trabajo.
- La contribución entálpica en los sistemas realizados en vacío resulta desfavorable, debido a que los valores de interacción de la fuerza de Coulomb no alcanzan a compensar la repulsión por el tamaño de la parte apolar. Para los sistemas en estado acuoso son desfavorables con excepción de las simulaciones 1-3 y 1-4 por que las interacciones formadas con el colesterol son las ideales, al formar puentes de hidrógeno con las moléculas de DPPC, siendo estos sistemas favorables desde el punto de vista entálpico.
- Los valores positivos de las energías de interacción de los conglomerados de DPPC y colesterol indican requerimiento energético para lograr las posiciones de estabilidad; con esto la energía de estabilización requerida la brinda un mayor número de moléculas de colesterol y el medio acuoso que rodea a la membrana por la parte interior y la parte exterior de la célula.

## 5. RECOMENDACIONES

- Realizar diferentes simulaciones con mayor número de moléculas de DPPC y colesterol para analizar y verificar las interacciones que genera el colesterol dependiendo de la posición (puente-cuña) con las moléculas de DPPC.
- Otro aspecto importante es trabajar con temperaturas cercanas al estado de transición gel – líquido cristalino y líquido cristalino, para corroborar las características de las moléculas en estos estados y cómo afecta la concentración de colesterol en la temperatura de transición o por encima de estos.
- Para futuras simulaciones se recomienda, estabilizar cada molécula a cero grados Kelvin y seleccionar el isómero de menor energía, para luego llevar a la temperatura de trabajo deseada, con el fin de obtener mejores resultados en cuanto a las características reales de las moléculas.
- Se recomienda realizar simulaciones con diferentes tipos de fosfolípidos para obtener una idea más profunda sobre las interacciones en la membrana celular puesto que la membrana está compuesta de diferentes tipos componentes.

## BIBLIOGRAFÍA

ALLEN, Michael P.; TILDESLEY, Dominic J. Computer simulation of liquids. Oxford science publications, 1991. p. 71. ISBN 0-19-855645-4.

COURNIA, Zoe; SMITH, Jeremy y ULLMAN, G. Matthias. A molecular mechanics force field for biologically important sterol. En: Journal of computational chemistry. Julio, 2005. vol. 26. no. 13., p. 1383-1401.

CULLIS, Pieter R.; FENSKE, David B. y HOPE, Michael J. Physical properties and functional roles of lipids in membranes. Elsevier Science B.V., 2008. P 1-37. ISBN: 978-0-444-53219-0.

EGBERTS, Egbert; MARRINK, Siewert-Jan y BERENDSEN, Herman J. C. Molecular dynamics simulation of multibilayer membranes. En: European biophysics journal. Mayo, 1993. vol. 22. p. 423-436.

JORGENSEN, William L. y TIRADO-RIVES, Julian. Monte Carlo vs molecular dynamics for conformational sampling. En: Journal physical chemistry. Agosto, 1996. vol. 100. no. 34., 14508-14513 p.

KARP, Gerald. Biología celular y molecular. John Wiley & Sons Inc. 2010. p. 117. ISBN: 6071505046.

KROL, Marcin, *et al.* Force-field parametrization and molecular dynamics simulations of Congo red. En: Journal of computer-aided molecular design. Enero, 2004. vol. 18. no. 1., p. 41-53.

LEACH, Andrew. Molecular modelling: principles and applications. England: Pearson Education, 2001. p. 410-454. ISBN: 0582382106.

LEE, Jumin; CHENG, Xi y JO, Sunhwan. Charmm-gui: Affective simulation input generator and more. [En línea]. Im lab. 2006 (Recuperado en 05 febrero 2017). Disponible en <http://www.charmm-gui.org>

LIM, Joseph B; ROGASKI, Brent y KLAUDA, Jeffery B. Update of the cholesterol force field parameters in charmm. En: The Journal of Physical Chemistry. Diciembre 2011, vol. 1. no. 116., p. 203-210.

LOPEZ, Carlos F., *et al.* Computer simulation studies of biomembranes using a coarse grain model. En: Elsevier, Computer Physics Communications. Agosto, 2002, vol. 147, p. 1–6

MADER, Sylvia. Biología. México: Mc Graw Hill Interamericana, 2003. p. 84 – 93. ISBN 9701036654

MARTIN, Marcus G. MCCC'S Towhee. [En línea]. J. Ilja Siepmann's research group at the University of Minnesota. 2014 (Recuperado en 10 febrero 2016) Disponible en <http://towhee.sourceforge.net/>

MERKER, Thorsten, *et al.* Molecular modeling of hydrogen bonding fluids: new cyclohexanol model and transport properties of short monohydric alcohols. En: Institut für Technische Thermodynamik und Thermische Verfahrenstechnik. 2009. p. 529-541.

VENKATESWARLU, Putcha; GORDY, Walter. Methyl alcohol. II. Molecular structure. The journal of chemical physics. Diciembre 2004. vol. 23. p. 1200-1202.

## ANEXOS

### ANEXO A: Términos enlazantes.

$$\begin{aligned}
 V = & \sum_{str} K_b(b - b_0)^2 + \sum_{angulo} K_\theta(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{dihedral} K_\phi[1 + \cos(n\phi - \delta)] \\
 & + \sum_{dihedros\ imp} K_w(w - w_0)^2 + \sum_{ub} K_{ub}(u - u_0)^2 \\
 & + \sum_{No\ enlace} \varepsilon \left[ \left( \frac{R_{minij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{R_{minij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + E_{elec} = \frac{Q_i Q_j}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}}
 \end{aligned}$$

**Estiramiento:** este término describe el cambio de energía potencial causado por el cambio de enlaces covalentes entre dos átomos. El campo de fuerza de macromoléculas se representa con un término armónico.

$$\sum_{str} K_b(b - b_0)^2 \quad (\text{Ec.2})$$

donde  $K_b$  es la constante de fuerza del enlace y  $(b - b_0)$  es la distancia desde equilibrio que el átomo se ha movido.

**Ángulo:** este término describe la energía potencial causada por el cambio de ángulos formados entre enlaces covalentes vecinos.

$$\sum_{angulo} K_\theta(\theta - \theta_0)^2 \quad (\text{Ec.3})$$

donde  $K_\theta$  que es la constante de fuerza del ángulo y  $(\theta - \theta_0)$  es el ángulo de equilibrio entre los 3 átomos enlazados.

**Ángulos de Torsión o Diedros:** describe la rotación de los átomos alrededor de un enlace, es importante para describir la conformación de la molécula.

$$\sum_{dihedral} K_\theta [1 + \cos(n\theta - \delta)] \quad (\text{Ec.4})$$

donde  $K$  es la constante de fuerza de diedro.  $n$  es la multiplicidad de la función.  $\theta$  Es el ángulo diedro y  $\delta$  es el desplazamiento de fase.

**Diedros impropios:** movimiento fuera del plano de átomos en una molécula plana.

$$\sum_{dihedros\ imp} K_w (w - w_0)^2 \quad (\text{Ec.5})$$

donde  $K_w$  es la constante de fuerza y  $(w - w_0)$  es el de ángulo plano. Se definen diedros impropios cuando se quieren mantener ciertos grupos en un mismo plano.

### **Términos no Enlazantes**

**Urey-Bradley:** (término cruzado para el ángulo de flexión usando 1.3 interacciones no enlazantes) donde  $K_{ub}$  es la constante de fuerza y  $U$  es la distancia entre 1.3 átomos en el potencial armónico. Este término es característico del campo de fuerza CHARMM.

$$\sum_{ub} K_{ub} (u - u_0)^2 \quad (\text{Ec.6})$$

**Lennard Jones:** Las interacciones De Van Der Walls se describen por el potencial Lenard Jones donde  $\varepsilon$  es la profundidad del pozo y  $r_{ij}$  es la distancia entre dos partículas.

$$\sum_{No\ enlace} \varepsilon \left[ \left( \frac{R_{min_{ij}}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{R_{min_{ij}}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (Ec.7)$$

En el potencial de Lennard-Jones. El término  $R_{min_{ij}}$  no es el mínimo del potencial. Sino más bien donde el potencial de Lennard-Jones cruza el eje x (es decir donde el potencial de Lennard-Jones es cero).

**Coulomb:** La interacción electrostática se produce por la distribución entre dos cargas puntuales  $Q_i$  y  $Q_j$  es calculada como:

$$E_{elec} = \frac{Q_i Q_j}{4\pi \varepsilon_0 r_{ij}^2} \quad (Ec.8)$$

Donde  $\varepsilon_0$  es la permitividad del vacío y  $r_{ij}$  es la distancia entre  $i$  y  $j$ .

## ANEXO B: Towhee\_input para la molécula de DPPC.

```
inputformat 1
'Towhee' ff_filename
random_number_generator /usr/local/towhee_ff/towhee_ff
'RANLUX' _Charmm27
random_luxlevel classical_potential
3 'Lennard-Jones'
random_seed classical_mixrule
12345 'Lorentz-Berthelot'
ensemble lshift
'npt' .false.
temperature ltailc
300.15d0 .true.
pressure rmin
101.3250d0 0.5d0
nmolty rcut
1 10.0d0
nmolectyp rcutin
1 10.0d0
numboxes electrostatic_form
1 'coulomb'
stepstyle coulombstyle
'cycles' 'minimum image'
nstep dielect
5000000 1.0d0
printfreq linit
100 T
blocksize initboxtype
5000000 'dimensions'
moviefreq initstyle
1000 'coords'
backupfreq initlattice
1000 'none'
runoutput initmol
'full' 1
pdb_output_freq inix iniy iniz
100 1 1 1
pressurefreq hmatrix
1000 300.0d0 0.0d0 0.0d0
trmaxdispfreq 0.0d0 300.0d0 0.0d0
1000 0.0d0 0.0d0 300.0d0
volmaxdispfreq pmvol
1000 0.01
potentialstyle pmvlpr
'internal' 1.0d0
ffnumber rmvol
```

10.0d0	improper torsion
tavol	0
0.5d0	unit ntype qqatom
pmcb	4 'HAL3' 0.09d0
0.0d0	vibration
pmcbmt	1
1.0d0	1
pmall	improper torsion
0.0d0	0
pmpivot	unit ntype qqatom
1.0d0	5 'CTL2' -0.18d0
pmpivmt	vibration
1.0d0	4
cbmc_formulation	1 6 7 8
'Martin and Frischknecht 2006'	improper torsion
cbmc_setting_style	0
'Martin and Thompson FPE 2004'	unit ntype qqatom
#dppc	6 'HAL2' 0.09d0
input_style	vibration
'basic connectivity map'	1
nunit	5
130	improper torsion
nmaxcbmc	0
130	unit ntype qqatom
lpdbnames	7 'HAL2' 0.09d0
F	vibration
forcefield	1
'Charmm27'	5
charge_assignment	improper torsion
'manual'	0
unit ntype qqatom	unit ntype qqatom
1 'CTL3' -0.27d0	8 'CTL2' -0.18d0
vibration	vibration
4	4
2 3 4 5	5 9 10 11
improper torsion	improper torsion
0	0
unit ntype qqatom	unit ntype qqatom
2 'HAL3' 0.09d0	9 'HAL2' 0.09d0
vibration	vibration
1	1
1	8
improper torsion	improper torsion
0	0
unit ntype qqatom	unit ntype qqatom
3 'HAL3' 0.09d0	10 'HAL2' 0.09d0
vibration	vibration
1	1
1	8

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
11 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
8 12 13 14
improper torsion
0
unit ntype qqatom
12 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
11
improper torsion
0
unit ntype qqatom
13 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
11
improper torsion
0
unit ntype qqatom
14 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
11 15 16 17
improper torsion
0
unit ntype qqatom
15 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
14
improper torsion
0
unit ntype qqatom
16 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
14
improper torsion
0
unit ntype qqatom
17 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
14 18 19 20

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
18 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
17
improper torsion
0
unit ntype qqatom
19 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
17
improper torsion
0
unit ntype qqatom
20 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
17 21 22 23
improper torsion
0
unit ntype qqatom
21 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
20
improper torsion
0
unit ntype qqatom
22 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
20
improper torsion
0
unit ntype qqatom
23 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
20 24 25 26
improper torsion
0
unit ntype qqatom
24 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
23

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
25 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
23
improper torsion
0
unit ntype qqatom
26 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
23 27 28 29
improper torsion
0
unit ntype qqatom
27 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
26
improper torsion
0
unit ntype qqatom
28 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
26
improper torsion
0
unit ntype qqatom
29 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
26 30 31 32
improper torsion
0
unit ntype qqatom
30 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
29
improper torsion
0
unit ntype qqatom
31 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
29

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
32 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
29 33 34 35
improper torsion
0
unit ntype qqatom
33 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
32
improper torsion
0
unit ntype qqatom
34 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
32
improper torsion
0
unit ntype qqatom
35 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
32 36 37 38
improper torsion
0
unit ntype qqatom
36 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
35
improper torsion
0
unit ntype qqatom
37 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
35
improper torsion
0
unit ntype qqatom
38 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
35 39 40 41

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
39 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
38
improper torsion
0
unit ntype qqatom
40 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
38
improper torsion
0
unit ntype qqatom
41 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
38 42 43 44
improper torsion
0
unit ntype qqatom
42 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
41
improper torsion
0
unit ntype qqatom
43 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
41
improper torsion
0
unit ntype qqatom
44 'CTL2' -0.08d0
vibration
4
41 45 46 47
improper torsion
0
unit ntype qqatom
45 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
44

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
46 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
44
improper torsion
0
unit ntype qqatom
47 'CL' 0.63d0
vibration
3
44 48 49
improper torsion
0
unit ntype qqatom
48 'OSL' -0.34d0
vibration
2
47 50
improper torsion
0
unit ntype qqatom
49 'OBL' -0.52d0
vibration
1
47
improper torsion
0
unit ntype qqatom
50 'CTL1' 0.04d0
vibration
4
48 51 52 55
improper torsion
0
unit ntype qqatom
51 'HAL1' 0.09d0
vibration
1
50
improper torsion
0
unit ntype qqatom
52 'CTL2' -0.05d0
vibration
4
50 53 54 58

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
53 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
52
improper torsion
0
unit ntype qqatom
54 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
52
improper torsion
0
unit ntype qqatom
55 'CTL2' -0.08d0
vibration
4
50 56 57 59
improper torsion
0
unit ntype qqatom
56 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
55
improper torsion
0
unit ntype qqatom
57 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
55
improper torsion
0
unit ntype qqatom
58 'OSL' -0.34d0
vibration
2
52 60
improper torsion
0
unit ntype qqatom
59 'OSL' -0.57d0
vibration
2
55 108

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
60 'CL' 0.63d0
vibration
3
58 61 62
improper torsion
0
unit ntype qqatom
61 'OBL' -0.52d0
vibration
1
60
improper torsion
0
unit ntype qqatom
62 'CTL2' -0.08d0
vibration
4
60 63 64 65
improper torsion
0
unit ntype qqatom
63 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
62
improper torsion
0
unit ntype qqatom
64 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
62
improper torsion
0
unit ntype qqatom
65 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
62 66 67 68
improper torsion
0
unit ntype qqatom
66 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
65

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
67 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
65
improper torsion
0
unit ntype qqatom
68 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
65 69 70 71
improper torsion
0
unit ntype qqatom
69 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
68
improper torsion
0
unit ntype qqatom
70 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
68
improper torsion
0
unit ntype qqatom
71 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
68 72 73 74
improper torsion
0
unit ntype qqatom
72 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
71
improper torsion
0
unit ntype qqatom
73 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
71

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
74 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
71 75 76 77
improper torsion
0
unit ntype qqatom
75 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
74
improper torsion
0
unit ntype qqatom
76 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
74
improper torsion
0
unit ntype qqatom
77 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
74 78 79 80
improper torsion
0
unit ntype qqatom
78 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
77
improper torsion
0
unit ntype qqatom
79 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
77
improper torsion
0
unit ntype qqatom
80 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
77 81 82 83

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
81 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
80
improper torsion
0
unit ntype qqatom
82 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
80
improper torsion
0
unit ntype qqatom
83 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
80 84 85 86
improper torsion
0
unit ntype qqatom
84 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
83
improper torsion
0
unit ntype qqatom
85 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
83
improper torsion
0
unit ntype qqatom
86 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
83 87 88 89
improper torsion
0
unit ntype qqatom
87 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
86

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
88 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
86
improper torsion
0
unit ntype qqatom
89 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
86 90 91 92
improper torsion
0
unit ntype qqatom
90 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
89
improper torsion
0
unit ntype qqatom
91 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
89
improper torsion
0
unit ntype qqatom
92 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
89 93 94 95
improper torsion
0
unit ntype qqatom
93 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
92
improper torsion
0
unit ntype qqatom
94 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
92

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
95 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
92 96 97 98
improper torsion
0
unit ntype qqatom
96 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
95
improper torsion
0
unit ntype qqatom
97 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
95
improper torsion
0
unit ntype qqatom
98 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
95 99 100 101
improper torsion
0
unit ntype qqatom
99 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
98
improper torsion
0
unit ntype qqatom
100 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
98
improper torsion
0
unit ntype qqatom
101 'CTL2' -0.18d0
vibration
4
98 102 103 104

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
102 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
101
improper torsion
0
unit ntype qqatom
103 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
101
improper torsion
0
unit ntype qqatom
104 'CTL3' -0.27d0
vibration
4
101 105 106 107
improper torsion
0
unit ntype qqatom
105 'HAL3' 0.09d0
vibration
1
104
improper torsion
0
unit ntype qqatom
106 'HAL3' 0.09d0
vibration
1
104
improper torsion
0
unit ntype qqatom
107 'HAL3' 0.09d0
vibration
1
104
improper torsion
0
unit ntype qqatom
108 'PL' 1.50d0
vibration
4
59 109 110 111

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
109 'OSL' -0.78d0
vibration
1
108
improper torsion
0
unit ntype qqatom
110 'OSL' -0.78d0
vibration
1
108
improper torsion
0
unit ntype qqatom
111 'OSL' -0.57d0
vibration
2
108 112
improper torsion
0
unit ntype qqatom
112 'CTL2' -0.08d0
vibration
4
111 113 114 115
improper torsion
0
unit ntype qqatom
113 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
112
improper torsion
0
unit ntype qqatom
114 'HAL2' 0.09d0
vibration
1
112
improper torsion
0
unit ntype qqatom
115 'CTL2' -0.10d0
vibration
4
112 116 117 118

```

```

improper torsion
0
unit ntype qqatom
116 'HL' 0.25d0
vibration
1
115
improper torsion
0
unit ntype qqatom
117 'HL' 0.25d0
vibration
1
115
improper torsion
0
unit ntype qqatom
118 'NTL' -0.60d0
vibration
4
115 119 123 127
improper torsion
0
unit ntype qqatom
119 'CTL5' -0.35d0
vibration
4
118 120 121 122
improper torsion
0
unit ntype qqatom
120 'HL' 0.25d0
vibration
1
119
improper torsion
0
unit ntype qqatom
121 'HL' 0.25d0
vibration
1
119
improper torsion
0
unit ntype qqatom
122 'HL' 0.25d0
vibration
1
119

```

```

improper torsion      1
0                     127
unit ntype qqatom    improper torsion
123   'CTL5' -0.35d0  0
vibration            unit ntype qqatom
4                   130   'HL' 0.25d0
118 124 125 126      vibration
improper torsion    1
0                   127
unit ntype qqatom    improper torsion
124   'HL' 0.25d0    0
vibration
1
123
improper torsion
0
unit ntype qqatom
125   'HL' 0.25d0
vibration
1
123
improper torsion
0
unit ntype qqatom
126   'HL' 0.25d0
vibration
1
123
improper torsion
0
unit ntype qqatom
127   'CTL5' -0.35d0
vibration
4
118 128 129 130
improper torsion
0
unit ntype qqatom
128   'HL' 0.25d0
vibration
1
127
improper torsion
0
unit ntype qqatom
129   'HL' 0.25d0
vibration

```

## ANEXO C: Towhee\_input para la molécula de colesterol.

```
inputformat          'internal'
'Towhee'             ffnumber
random_number_generator 1
'RANLUX'             ff_filename
random_luxlevel      /usr/local/towhee_ff/towhee_ff
3                    _Charmm27
random_seed          classical_potential
12345                'Lennard-Jones'
ensemble            classical_mixrule
'npt'               'Lorentz-Berthelot'
temperature          lshift
300.15d0             .false.
pressure            ltailc
101.3250d0           .true.
nmolty              rmin
1                    0.5d0
nmolectyp           rcut
1                    5.0d0
numboxes            rcutin
1                    5.0d0
stepstyle           electrostatic_form
'cycles'            'coulomb'
nstep               coulombstyle
5000000             'minimum image'
controlstyle        dielect
'manual'            1.0d0
printfreq           linit
100                 T
blocksize           initboxtype
5000000             'dimensions'
moviefreq           initstyle
1000                'coords'
backupfreq          initlattice
1000                'none'
runoutput           initmol
'full'              1
pdb_output_freq     inix iniy iniz
100                 1 1 1
pressurefreq        hmatrix
1000                40.0d0 0.0d0 0.0d0
trmaxdispfreq       0.0d0 40.0d0 0.0d0
1000                0.0d0 0.0d0 40.0d0
volmaxdispfreq      pmpivot
1000                1.0d0
potentialstyle       pmpivmt
```

```

1.0d0 0.0d0
cbmc_formulation
'Martin and Frischknecht 2006'
cbmc_setting_style
'Martin and Thompson FPE 2004'
#cholesterol
input_style
'basic connectivity map'
nunit
74
nmaxcbmc
74
lpdbnames
F
forcefield
'Charmm27'
charge_assignment
'manual'
unit ntype qqatom
1 'CT2' -0.18d0
vibration
4
2 10 35 36
improper torsion
0
unit ntype qqatom
2 'CT2' -0.18d0
vibration
4
1 3 33 34
improper torsion
0
unit ntype qqatom
3 'CT2' 0.20d0
vibration
4
2 4 29 32
improper torsion
0
unit ntype qqatom
4 'CT2' -0.18d0
vibration
4
3 5 30 31
improper torsion
0
unit ntype qqatom
5 'CT1' 0.0d0
vibration
3
4 6 10
improper torsion
0
unit ntype qqatom
6 'CT1' -0.15d0
vibration
3
5 7 37
improper torsion
0
unit ntype qqatom
7 'CT2' -0.18d0
vibration
4
6 8 38 39
improper torsion
0
unit ntype qqatom
8 'CT1' -0.09d0
vibration
4
7 9 14 44
improper torsion
0
unit ntype qqatom
9 'CT1' -0.09d0
vibration
4
8 10 11 43
improper torsion
0
unit ntype qqatom
10 'CT1' -0.0d0
vibration
4
1 5 9 19
improper torsion
0
unit ntype qqatom
11 'CT2' -0.18d0
vibration
4
9 12 45 46
improper torsion
0
unit ntype qqatom
12 'CT2' -0.18d0
vibration

```

```

4
11 13 47 48
improper torsion
0
unit ntype qqatom
13 'CT1' -0.0d0
vibration
4
12 14 17 18
improper torsion
0
unit ntype qqatom
14 'CT1' -0.09d0
vibration
4
8 13 15 49
improper torsion
0
unit ntype qqatom
15 'CT2' -0.18d0
vibration
4
14 16 56 57
improper torsion
0
unit ntype qqatom
16 'CT2' -0.18d0
vibration
4
15 17 54 55
improper torsion
0
unit ntype qqatom
17 'CT1' -0.09d0
vibration
4
13 16 20 53
improper torsion
0
unit ntype qqatom
18 'CT3' -0.27d0
vibration
4
13 50 51 52
improper torsion
0
unit ntype qqatom
19 'CT3' -0.27d0
vibration

```

```

4
10 40 41 42
improper torsion
0
unit ntype qqatom
20 'CT1' -0.09d0
vibration
4
17 21 22 58
improper torsion
0
unit ntype qqatom
21 'CT3' -0.27d0
vibration
4
20 59 60 61
improper torsion
0
unit ntype qqatom
22 'CT2' -0.18d0
vibration
4
20 23 62 63
improper torsion
0
unit ntype qqatom
23 'CT2' -0.18d0
vibration
4
22 24 64 65
improper torsion
0
unit ntype qqatom
24 'CT2' -0.18d0
vibration
4
23 25 69 70
improper torsion
0
unit ntype qqatom
25 'CT1' -0.09d0
vibration
4
24 26 27 71
improper torsion
0
unit ntype qqatom
26 'CT3' -0.27d0
vibration

```

```

4
25 66 67 68
improper torsion
0
unit ntype qqatom
27 'CT3' -0.27d0
vibration
4
25 72 73 74
improper torsion
0
unit ntype qqatom
28 'H' 0.43d0
vibration
1
29
improper torsion
0
unit ntype qqatom
29 'OH1' -0.66d0
vibration
2
3 28
improper torsion
0
unit ntype qqatom
30 'HA' 0.09d0
vibration
1
4
improper torsion
0
unit ntype qqatom
31 'HA' 0.09d0
vibration
1
4
improper torsion
0
unit ntype qqatom
32 'HA' 0.09d0
vibration
1
3
improper torsion
0
unit ntype qqatom
33 'HA' 0.09d0
vibration

```

```

1
2
improper torsion
0
unit ntype qqatom
34 'HA' 0.09d0
vibration
1
2
improper torsion
0
unit ntype qqatom
35 'HA' 0.09d0
vibration
1
1
improper torsion
0
unit ntype qqatom
36 'HA' 0.09d0
vibration
1
1
improper torsion
0
unit ntype qqatom
37 'HA' 0.09d0
vibration
1
6
improper torsion
0
unit ntype qqatom
38 'HA' 0.09d0
vibration
1
7
improper torsion
0
unit ntype qqatom
39 'HA' 0.09d0
vibration
1
7
improper torsion
0
unit ntype qqatom
40 'HA' 0.09d0
vibration

```

1  
19  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
41 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
19  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
42 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
19  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
43 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
9  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
44 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
8  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
45 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
11  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
46 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
11  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
47 'HA' 0.09d0  
vibration

1  
12  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
48 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
12  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
49 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
14  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
50 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
18  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
51 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
18  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
52 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
18  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
53 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
17  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
54 'HA' 0.09d0  
vibration

1  
16  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
55 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
16  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
56 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
15  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
57 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
15  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
58 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
20  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
59 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
21  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
60 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
21  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
61 'HA' 0.09d0  
vibration

1  
21  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
62 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
22  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
63 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
22  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
64 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
23  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
65 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
23  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
66 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
26  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
67 'HA' 0.09d0  
vibration  
1  
26  
improper torsion  
0  
unit ntype qqatom  
68 'HA' 0.09d0  
vibration

```
1
26
improper torsion
0
unit ntype qqatom
69 'HA' 0.09d0
vibration
1
24
improper torsion
0
unit ntype qqatom
70 'HA' 0.09d0
vibration
1
24
improper torsion
0
unit ntype qqatom
71 'HA' 0.09d0
vibration
1
25
improper torsion
0
unit ntype qqatom
72 'HA' 0.09d0
vibration
1
27
improper torsion
0
unit ntype qqatom
73 'HA' 0.09d0
vibration
```

```
1
27
improper torsion
0
unit ntype qqatom
74 'HA' 0.09d0
vibration
1
27
improper torsion
0
```

## **ANEXO D:** Especificación de archivos de entrada de Towhee.

Para ejecutar Towhee es necesario especificar dos archivos de entrada. los cuales son:

- ❖ **Towhee\_input:** es un archivo de entrada donde se asigna las instrucciones necesarias la para ejecutar la simulación en el programa Towhee. En este archivo se pueden identificar las condiciones de temperatura. presión y número de ciclos. tipo. número de moléculas. numero de átomos campo de fuerza. tamaño de caja. cargas parciales entre otras características.
  
- ❖ **Towhee\_coords:** en este archivo se encuentran las coordenadas iniciales para cada átomo en el espacio.

Una vez establecidos los dos archivos se procede a ejecutar la simulación.

## ANEXO E: Ángulo enlace de colesterol y DPPC.

**Tabla 3.** Ángulo reportado para algunos enlaces de colesterol.

ENLACE DEL COLESTEROL	CAMPO DE FUERZA PARA ESTEROLES BIOLÓGICAMENTE IMPORTANTES: MECÁNICA MOLECULAR*		
	TOWHEE	ERROR	
	$\theta_0 [deg]$	$\theta_0 [deg]$	[%]
<b>C18-C14-C7</b>	116	117.44	1.24
<b>C21-C18-C14</b>	111	110.63	0.33

Fuente: Modificado por el autor. \* COURNIA, Zoe; SMITH, Jeremy y ULLMAN, G. Matthias. A molecular mechanics force field for biologically important sterol. En: Journal of computational chemistry. Julio, 2005. vol. 26. no. 13., p. 1388.

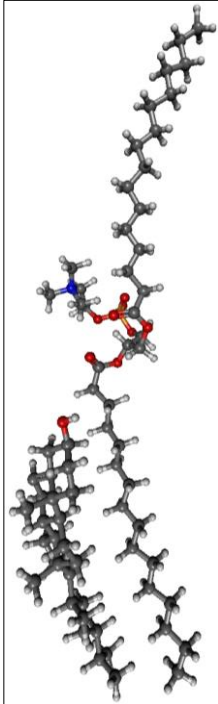
**Tabla 4.** Ángulo reportado para algunos enlaces de DPPC.

ÁNGULOS DE ENLACE - DPPC	ÁNGULOS	EUR BIOPHYS J (1994) 22 : 423 – 436*	ERROR
	$\theta_0 [deg]$	$\theta_0 [deg]$	%
<b>CHn-NL-CHn</b>	109.5	110.13	0.58
<b>NL-CH2-CH2</b>	109.5	116.84	6.70
<b>CH2-CHn-OS</b>	109.5	118.37	8.10
<b>P-OS-CH2</b>	120	120.05	0.04
<b>OS-P-OM</b>	109.6	110.08	0.44
<b>OS-P-OS</b>	103	114.83	11.49
<b>OM-P-OM</b>	120	108.16	9.87
<b>OS-CH2-CH1</b>	111	115.55	4.10
<b>CH2-CH2-CHn</b>	111	107.27	3.36
<b>CH2-CH1-CH2</b>	109.5	106.81	2.46
<b>CH1n-OS-C</b>	120	122.63	2.19
<b>CH2</b>	124.6	125.22	4.35
<b>OS-C=O</b>	124	124.63	0.51
<b>OS-C-CH2</b>	115	114.83	0.15
<b>O=C-CH2</b>	121	118.82	1.80
<b>C-CH2-CH2</b>	120	114.93	4.22

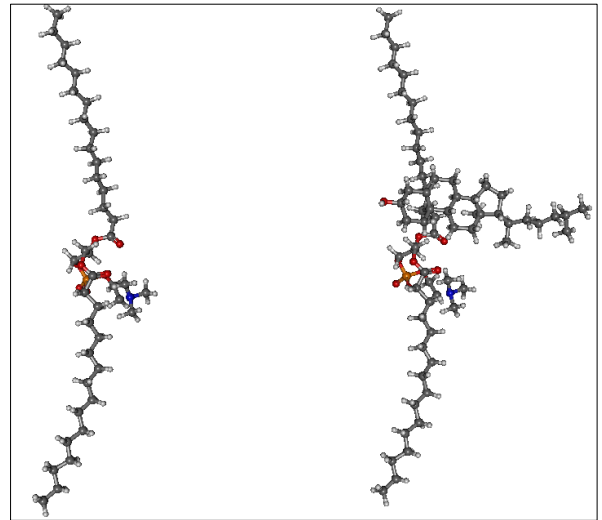
Fuente: Modificado por los autores. \* EGBERTS, Egbert; MARRINK, Siewert Jan y BERENDSEN, Herman J. C. Molecular dynamics simulation of a phospholipid membrane. En: European biophysics journal. Febrero, 1994, vol 22, p. 426.

**ANEXO F:** Visualización de las simulaciones una molécula de colesterol y 1-5 moléculas de DPPC en vacío y en medio acuoso (*Gabedit*).

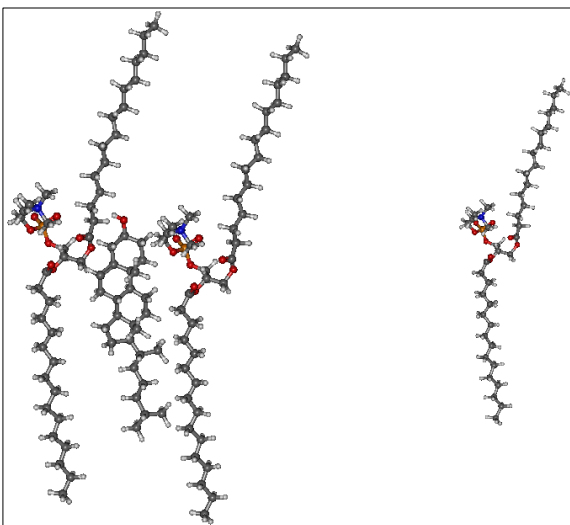
1-1



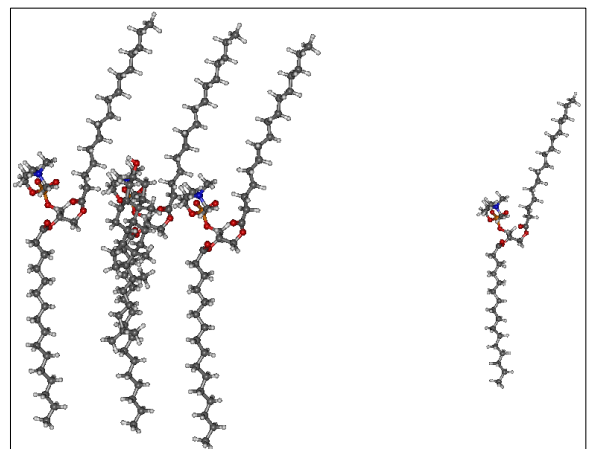
1-2



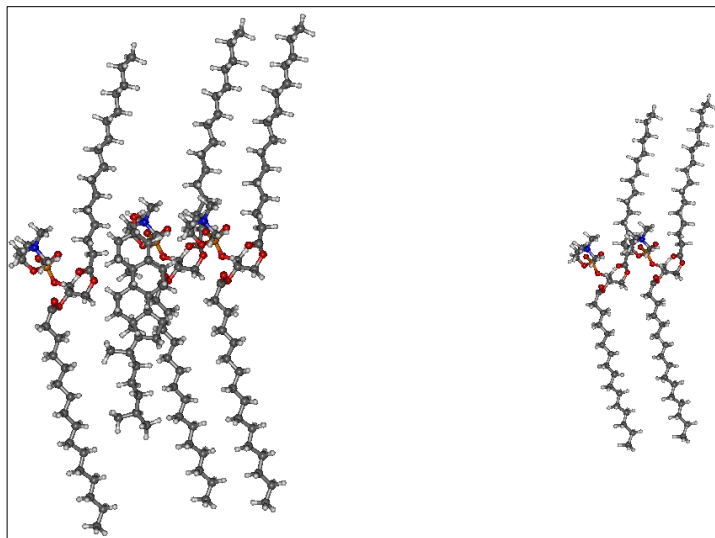
1-3



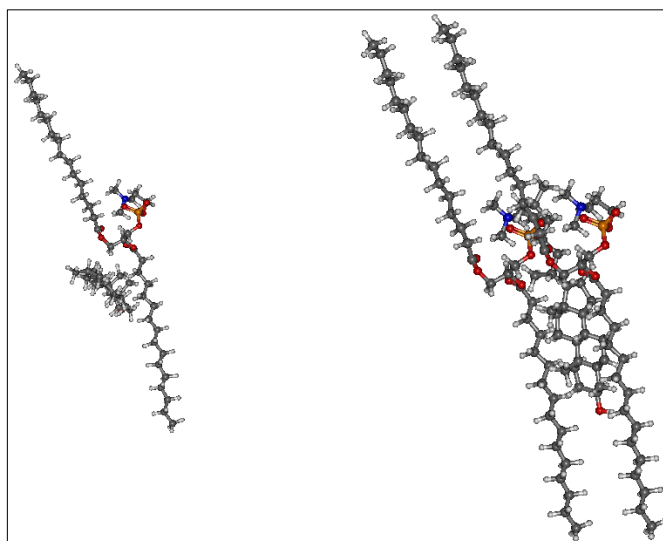
1-4



1-5



2-3



**ANEXO G:** Resultados de delta de entalpía, entropía y energía de Gibbs entre vacío y solvente arrojados por *Towhee*.

	$\Delta$ ENTALPÍA [KJ/mol]	$\Delta$ ENTROPÍA [KJ/K mol]	$\Delta$ GIBBS [KJ/mol]
<b>COLESTEROL</b>	391,13	1,30	0,17
<b>DPPC</b>	-30,80	-0,10	0,10
<b>1 COLESTEROL-1 DPPC</b>	230,50	0,77	0,10
<b>1 COLESTEROL-2 DPPC</b>	119,00	0,40	0,20
<b>1 COLESTEROL-3 DPPC</b>	-2075,00	-6,91	-2,00
<b>1 COLESTEROL-4 DPPC</b>	17,00	0,06	-0,40
<b>1 COLESTEROL-5 DPPC</b>	601070	2002,93	191
<b>2 COLESTEROL-3 DPPC</b>	355,00	1,18	0,40