

DINÁMICA MOLECULAR DE GLICINA ZWITTERIÓNICA EN SOLUCIÓN ACUOSA

M. G. Campo*, J. R. Grigera

*Departamento de Física - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales – Universidad Nacional de La Pampa
Uruguay 151 – (6300) - Santa Rosa (LP) -Argentina.
Instituto de Física y Sistemas Biológicos - Universidad Nacional de la Plata-COCIC – c.c. 565 – (1900) – La Plata -
Argentina
e-mail:mario@exactas.unlpam.edu.ar*

Se realiza una simulación computacional utilizando dinámica molecular de glicina zwitteriónica en solución a dos concentraciones diferentes: 0,17 M y 1,6 M. Se calculan las funciones de distribución radial de átomos del solvente alrededor de los átomos de la glicina. Se estudia la estructura de hidratación mediante el análisis de los puentes de hidrógeno y las modificaciones en la densidad del solvente en el entorno de esta última molécula. El modelo de glicina analizado posee un comportamiento hidrofílico, y su estructura interna más estable es aquella en la cual los átomos O1, C1, C2 y al menos un hidrógeno del grupo NH₃ se encuentran en un plano. En el entorno de la glicina disminuye la estructuración del solvente en comparación con lo que ocurre en regiones alejadas de esta molécula, dado que aumenta el porcentaje de moléculas de agua que establecen sólo un puente de hidrógeno, y disminuye el porcentaje correspondiente a aquellas que establecen dos o tres entre sí. Además, con aumento de la concentración de glicina se observa una disminución del número de puentes de hidrógeno entre moléculas de agua en el entorno de dicha molécula.

Molecular dynamics of a solution of zwitterionic glycine for two different concentrations: 0.17 M and 1.6 M was carried out. The radial distribution functions of solvent atoms around of glycine atoms are calculated. The hydration structure by means of the analysis of the hydrogen bonds, and the modifications in the solvent density in the environment of the glycine, were studied. The results agree with those of the bibliography as for that the glycine possesses a hydrophilic behavior, and that its more stable internal structure is that in the one which the atoms O1, C1, C2 and at least a hydrogen of the NH₃ group are in a plane. In comparison with what happens in the bulk of the solvent, the solvent structuring in the glycine environment diminishes, increasing the proportion of water molecules that establish only one or two hydrogen bonds, and diminishing those that establish two or three hydrogen bonds to each other. On the other hand, it is observed that when the glycine concentration increases, the number of hydrogen bonds between water molecules in the environment of that molecule decreases.

I. INTRODUCCIÓN

La glicina es uno de los aminoácidos que forman las proteínas de los seres vivos. El conocimiento de la interacción entre el agua y los aminoácidos resulta relevante pues las propiedades funcionales y estructurales de las proteínas dependen de la interacción con este solvente. Los aminoácidos son moléculas bioquímicas que contienen por lo menos un grupo amino (-NH₂) y un grupo carboxilo (-COOH). En solución acuosa a pH neutro o en medios cristalinos, los aminoácidos adoptan una estructura zwitteriónica, constituyéndose a su vez en iones amonio e iones carboxilato^{(1) (2)}. Por el contrario, los aminoácidos existen en su forma tautómera neutral en la fase gaseosa⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

La glicina forma parte de un conjunto de moléculas que actúan como efectores osmóticos, componentes orgánicos que previenen modificaciones estructurales en la cromatina intracelular inducidas por cambios en la concentración de iones orgánicos dentro de la célula. La presencia de efectores osmóticos resulta determinante en algunos procesos de condensación y decondensación in vivo del ADN. Además la glicina participa de mecanismos de resistencia de algunas células al estrés osmótico.

Romano y Clementi⁽⁷⁾ estudiaron la interacción glicina – agua por el método de Monte Carlo. Utilizaron modelos de glicina zwitteriónica y neutral a 0 K, sin grados internos de libertad, rodeada por 200 moléculas de agua a 300 K. Para el solvente utilizaron un modelo desarrollado por Matsuoka et al.⁽⁸⁾. Estos autores encontraron dos regiones hidrofílicas en los extremos de la molécula de glicina y una región hidrofóbica central. Además encontraron en su investigación que la energía de interacción entre la glicina zwitteriónica y el agua era mayor que la energía de interacción glicina neutral – agua.

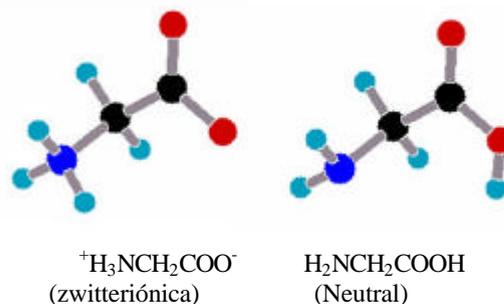


Figura 1: Esquema de las estructuras moleculares de los tautómeros de la glicina.

Watanabe et al.⁽⁹⁾ estudiaron la conformación e interacción con el solvente de la glicina zwitteriónica en solución acuosa utilizando también el método de Monte Carlo. La molécula de glicina se simuló en una celda cúbica con 212 moléculas de agua TIP4P⁽¹⁰⁾, a 298 K. Los autores analizaron las diferencias entre cuatro conformaciones de la glicina, considerando para ello diferentes valores en los ángulos diedros ϕ y θ , donde θ es el ángulo entre los planos determinados por los átomos NCC y CCO, y ϕ es el ángulo entre los planos determinados por los átomos HNC y NCC. Las cuatro configuraciones internas de la molécula de glicina estudiadas correspondieron a los valores de los ángulos ϕ y θ (0,90), (60,90), (0,0) y (60,0) respectivamente. Las dos últimas conformaciones indicadas resultaron las más estables de acuerdo con el análisis realizado por los autores.

Tuñón et al.⁽¹¹⁾ calcularon la energía de activación en la tautomerización de la glicina realizando cálculos de optimización geométrica utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). En ese trabajo los autores concluyen que la glicina en solución se encuentra fundamentalmente en un estado zwitteriónico, tal cual sugiere el resto de la bibliografía.

Chaudhari et al.⁽¹²⁾ estudiaron los complejos glicina – (H₂O)₃, con las tres moléculas de agua ligadas al grupo amino de la glicina, para lo cual utilizó la DFT. La configuración más estable resultó con dos aguas ligadas a los hidrógenos del grupo amino, donde la glicina actuó como donador en los puentes de hidrógeno.

La bibliografía comentada no agota el conjunto de estudios teóricos realizados sobre los efectos del entorno en la estructura molecular de la glicina⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. Se han comentado aquí los trabajos más afines a los resultados y objetivos de esta investigación.

Las técnicas ab initio utilizadas en la bibliografía citada utilizan modelos donde sólo aparece un pequeño número de moléculas de agua, y el resto del solvente se simula con un modelo de continuo. Esta simplificación desprecia en gran medida los efectos de la estructura del solvente sobre la estructura de la glicina y, a su vez, impide analizar las modificaciones que este aminoácido produce sobre la propia estructura del agua. Sólo en el trabajo de Watanabe et al.⁽⁹⁾ se utiliza un modelo con moléculas explícitas de solvente, aunque se consideran un número limitado de configuraciones internas de la glicina.

En este trabajo se estudia la hidratación y la estructura interna de la glicina junto con las modificaciones estructurales introducidas en el solvente con el aumento en la concentración de esa molécula, utilizando dinámica molecular clásica (MD). Si bien la técnica de MD utiliza modelos clásicos que resultan simples comparados con los modelos cuánticos de las técnicas ab initio, su menor costo computacional permite incluir explícitamente más moléculas de solvente y soluto, y además considerar un número mayor de puntos del espacio de configuraciones.

II. MÉTODO

Función de interacción

Para la realización de la MD se utiliza el software de simulación GROMOS96⁽¹⁹⁾. La función de interacción utilizada es:

$$V(r_1, r_2, \dots, r_n) = \sum_{\text{enlaces}} \frac{1}{2} K_b [b - b_0]^2 + \sum_{\text{ángulos}} \frac{1}{2} K_\theta [\theta - \theta_0]^2 + \sum_{\text{dihed. impr.}} \frac{1}{2} K_\xi [\xi - \xi_0]^2 + \sum_{\text{dihedros}} K_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)] + \sum_{\text{pares}(i,j)} \left[C_{12}(i,j)/r_{ij}^{12} - C_6(i,j)/r_{ij}^6 + q_i q_j / (4\pi\epsilon_0 \epsilon_r r_{ij}) \right] \quad (1)$$

El primer término representa una interacción elástica en un enlace covalente b , un potencial armónico en el cual la mínima energía se produce en $b=b_0$ y la constante K_b depende de cada enlace en particular. El segundo término describe el movimiento angular (ángulo entre dos átomos con uno en el centro). Dos expresiones se utilizan para describir las interacciones de ángulo diedro: un término armónico para ángulos diedros ξ en los cuales no está permitido realizar transiciones, y un término sinusoidal para los otros ángulos diedros ϕ , que pueden rotar 360° alrededor de sí mismos. El último término es una suma sobre todos los pares de átomos y representa la interacción efectiva de átomos no ligados, compuesta por la interacción de van der Waals y la de Coulomb entre los átomos i y j con cargas q_i y q_j a una distancia r_{ij} . En las interacciones entre átomos no ligados se utilizan radios de corte a partir de los cuales las interacciones entre un átomo y sus vecinos se desprecian (R_E y R_C). Para la interacción electrostática se utiliza a su vez un radio de corte R_S a partir del cual se realiza una corrección de las fuerzas utilizando un campo de reacción de Poisson-Boltzmann.

Modelo de la molécula de glicina y del agua

Las coordenadas de la molécula de glicina zwitteriónica se obtuvieron utilizando HYPERCHEM⁽²⁰⁾, con los parámetros del potencial de interacción correspondientes al campo de fuerzas 43A1 de GROMOS96. Un esquema de la glicina zwitteriónica utilizada se muestra en la Figura 2.

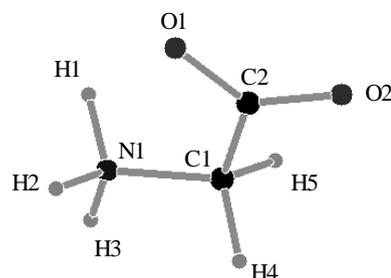


Figura 2: Esquema del modelo glicina utilizado con la denominación de cada átomo.

Las cargas parciales de los átomos de la glicina se calcularon con el método AIM⁽²¹⁾ (Atoms In Molecules) utilizando el programa GAUSSIAN⁽²²⁾, con la base HF/6-31G** (ver Tabla 1).

Se utilizó un potencial de diedro impropio actuando sobre los átomos C1, H4, H5, C2 para mantenerlos en una configuración tetraédrica entre sí, y otro potencial de diedro impropio para ubicar en un plano a los átomos C1, C2, O1 y O2. Por otro lado se incluyó un potencial de ángulo diedro entre los átomos H1, N1, C1 y C2, correspondiente a una configuración planar de multiplicidad 3.

TABLA 1: CARGAS DE LOS ÁTOMOS DE GLICINA

Átomo	Carga / e
N1	-0.8120
H1	0.4510
H2	0.4510
H3	0.4510
C1	-0.3416
H4	0.2440
H5	0.2440
C2	0.7230
O1	-0.6630
O2	-0.7480

Se utilizó como solvente el modelo de molécula de agua SPC/E⁽²³⁾ cuya distancia $H_w - O_w$ es de 0,1 nm, la carga del O_w es $-0,8476 e$, la carga del H_w es $0,4238 e$, y el ángulo H-O-H $109,47^\circ$.

Procesos de simulación

Se simularon dos sistemas por separado: el sistema I con una molécula de glicina y 323 moléculas de agua, y el sistema II con 125 moléculas de glicina y 4416 moléculas de agua. El sistema I corresponde a una concentración de 0,17 M y el sistema II a una concentración de 1,6 M. El sistema I resulta en realidad una dilución infinita, dado que la única molécula de glicina presente no tiene la posibilidad de interactuar con otra similar.

Se realizó un programa para obtener las coordenadas iniciales de los átomos de glicina del sistema II, con el cual se obtuvo la cantidad deseada de moléculas ubicadas periódicamente a una distancia de 5 Å entre sí.

Con el programa PROBOX de GROMOS96 se creó la celda unidad de simulación con las coordenadas iniciales de las moléculas del agua y de la glicina, tanto para el sistema I como para el sistema II.

Inicialmente se corrió una minimización de energía sometiendo las moléculas de glicina a una restricción posicional aplicando fuerzas especiales, hasta que el cambio de la energía potencial total entre pasos sucesivos de simulación resultó menor a 1 kJ/mol. Luego se corrieron 10 ps de MD a volumen constante, para lo cual se asignaron velocidades iniciales a todas las moléculas de acuerdo a una distribución de Boltzmann con una temperatura de equilibrio de 300 K, y se le aplicó al sistema un baño térmico⁽²⁴⁾ a 300 K. Como criterio de estabilización de los sistemas se utilizó el de volumen, energía total y temperatura constantes, lo cual se logró luego de correr 30 ps más de simulación agregando un baño hidrostático⁽²⁴⁾ que sometió a los sistemas a una presión de 1 atm. Se obtuvieron así para el sistema I una

celda unidad de $2,33 \times 2,09 \times 2,04 \text{ nm}^3$, y para el sistema II una celda unidad de $4,84 \times 5,60 \times 5,91 \text{ nm}^3$.

Como etapa final se corrió 1 ns de MD, cuyas trayectorias se analizan en la sección de resultados. Para ambos sistemas se utilizaron una temperatura de referencia de 300 K con una constante temporal de 0,1 ps para el baño térmico, una presión de referencia de 1 atm con una constante temporal de 0,5 ps para el baño hidrostático, y un paso temporal de 1 fs. Para el cálculo de las interacciones de van der Waals se usó un radio de corte de $R_E = 1,1 \text{ nm}$, y para las interacciones electrostáticas de no enlace se utilizan los radios de corte $R_S = 0,7 \text{ nm}$ y $R_C = 1,1 \text{ nm}$.

III. RESULTADOS Y DISCUSION

Estructura interna de la glicina. Funciones de distribución radial bidimensionales

La estructura interna de la glicina se estudió analizando los ángulos diedros \ddot{O} , ángulo entre los planos C2C1N1 y C1N1H1, y \emptyset , el ángulo entre los planos N1C1C2 y C1C2O1. Estos ángulos se analizaron indirectamente calculando las funciones de distribución radial bidimensionales (fdr-2D). Las fdr-2D consisten en pares de distancias interatómicas en función del tiempo. Para analizar \ddot{O} se calcularon d_{C2H1} (distancia entre C2 e H1) y d_{C1H1} , mientras que para analizar \emptyset se calcularon d_{N1O1} y d_{C1O1} .

La fdr-2D correspondiente a \ddot{O} (Figura 3) presenta un pico principal (36 % de los casos) en los intervalos $0,19 \text{ nm} < d_{C1H1} < 0,22 \text{ nm}$, y $0,33 \text{ nm} < d_{C2H1} < 0,35 \text{ nm}$. Una segunda zona en importancia en esa función resulta en $0,19 \text{ nm} < d_{C1H1} < 0,22 \text{ nm}$, y $0,27 \text{ nm} < d_{C2H1} < 0,29 \text{ nm}$. Estas dos regiones corresponden a los valores de \emptyset 0° , 60° y -60° .

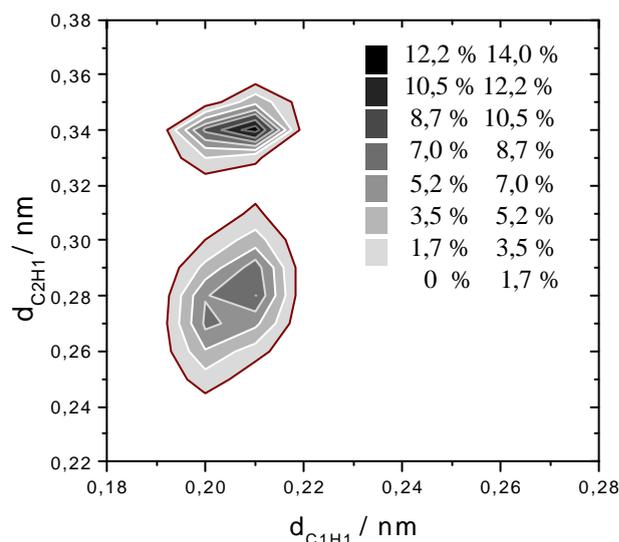


Figura 3: Función de distribución radial bidimensional que representa las distancias d_{C2H1} y d_{C1H1} simultáneamente. Las escalas de grises representan los porcentajes en los cuales dos pares de valores de estas distancias ocurren durante el tiempo total de simulación.

Se encuentra un pico en la fdr-2D asociada a \emptyset en la región que corresponde a los intervalos $0,24 \text{ nm} < d_{C1O1} < 0,26 \text{ nm}$ y $0,27 \text{ nm} < d_{N1O1} < 0,32 \text{ nm}$ (70 % de los casos). Sólo en alrededor del 5 % de los casos esta función adquiere valores en una segunda región delimitada por los intervalos $0,24 \text{ nm} < d_{C1O1} < 0,26 \text{ nm}$ y $0,34 \text{ nm} < d_{N1O1} < 0,37 \text{ nm}$ (Figura 4). Estas regiones corresponden a los valores de \emptyset 0° y 180° respectivamente.

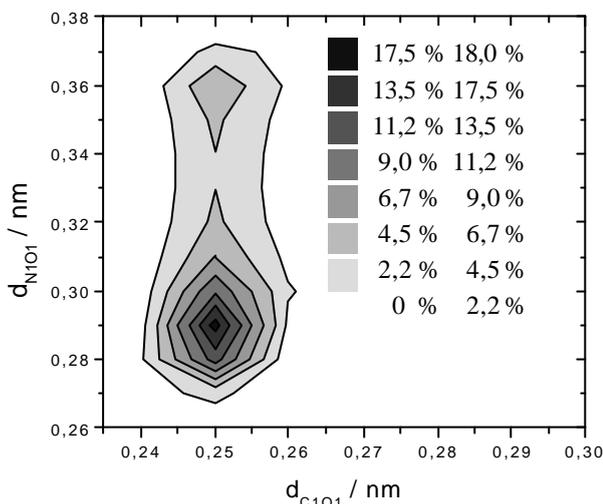


Figura 4: Función de distribución radial bidimensional que representa las distancias d_{C1O1} y d_{N1O1} simultáneamente.

En consecuencia de este análisis, las configuraciones más frecuentes de los ángulos \emptyset y \emptyset corresponden a $(0^\circ, 0^\circ)$ respectivamente. En el caso de \emptyset aparecen también como valores probables 60° y -60° , mientras que para \emptyset otro valor probable es 180° . En todos los casos, O1 se mantiene en el plano determinado por N1, C1 y C2, mientras que al menos uno de los hidrógenos del grupo NH_3 se ubica en el plano determinado por tales átomos.

Interacción glicina-agua. Funciones de distribución radial

En las funciones de distribución radial se utiliza la nomenclatura $g_{AB}(r)$, que indica la función de distribución radial de átomos del tipo B alrededor del átomo del tipo A.

$g_{N1Ow}(r)$ (Figura 5 A) presenta un pico alrededor de los 2,9 Å que indica la presencia de oxígenos de moléculas de agua ligadas con frecuencia al H1. Precisamente $g_{H1Ow}(r)$ muestra un pico a los 1,98 Å adecuada para un enlace entre un hidrógeno y un oxígeno (Figura 5 B). $g_{H1Ow}(r)$ presenta además un segundo pico a los 3,4 Å que indica la presencia de oxígenos de agua cercanos al H2 e H3. Los H2 e H3 presentan $g_{HOw}(r)$ similares a $g_{H1Ow}(r)$.

Del análisis de las funciones de distribución radial correspondientes a los átomos C1, O1 y O2, se deduce que la glicina tiene una interacción hidrofílica en el grupo CO_2 . $g_{C2Ow}(r)$ presenta un pico a los 3,8 Å que corresponde a las moléculas de agua ligadas a los

oxígenos O1 y O2 (Figura 5 C). $g_{O1Ow}(r)$ muestra un pico a los 2,7 Å (Figura 5 D) que confirma la observación anterior, dado que este pico es similar al existente en una distribución radial $g_{OwOw}(r)$.

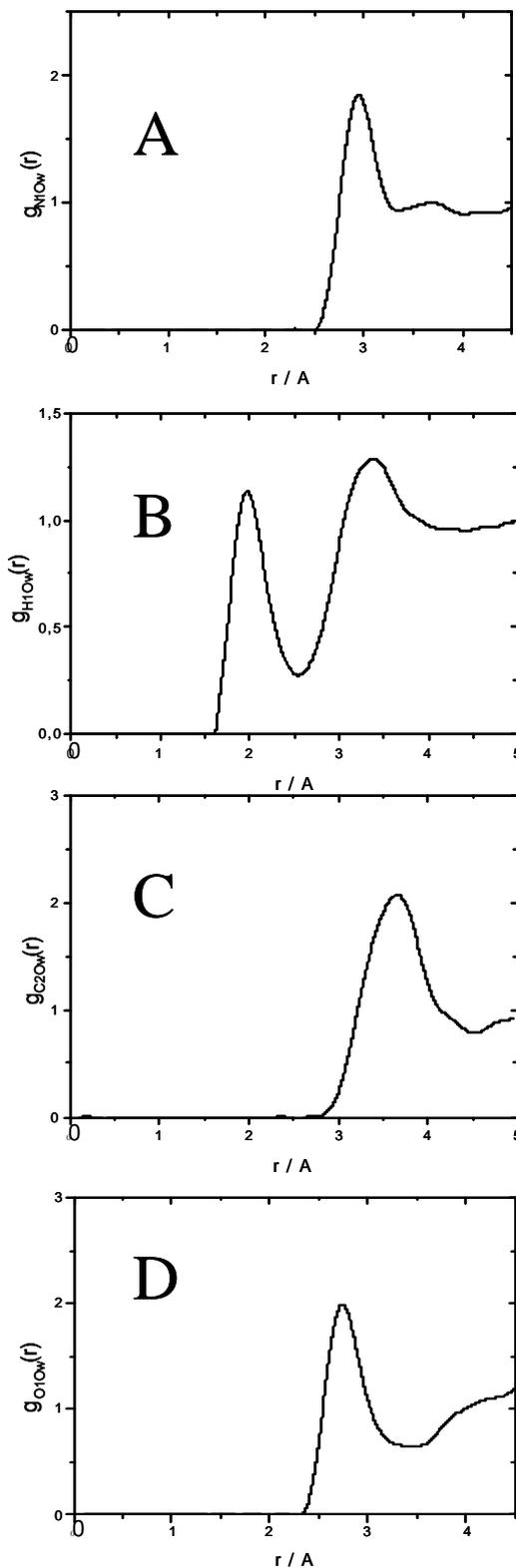


Figura 5: Funciones de distribución radial de los átomos de oxígeno de agua (O_w) alrededor del N1, H1, C2 y O1, en A, B, C y D respectivamente

La función de distribución radial $g_{H_4O_w}(r)$ presenta un pico a los 1,9 Å cuya altura es menor que uno, indicando una hidratación negativa en la primera capa de hidratación dentro de la zona circundante al H4 (Figura 6). Una $g(r)$ similar se observa en H5. Por lo tanto el grupo CH_2 de la molécula de glicina interacciona hidrofóbicamente con el agua.

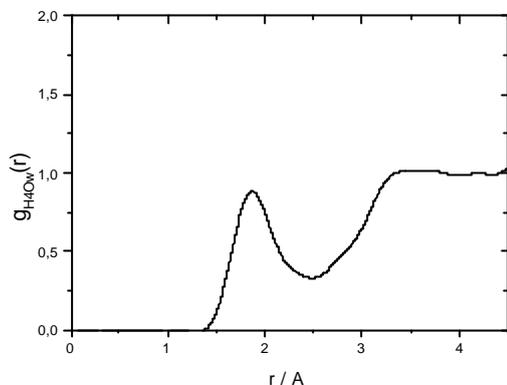


Figura 6: Función de distribución radial de oxígenos de agua alrededor del H4.

No se aprecian diferencias significativas entre los sistemas I y II respecto a las funciones de distribución radial de moléculas de agua alrededor de la molécula de glicina, ni respecto a las fdr-2D en la molécula de glicina.

Estructura del solvente. Funciones de distribución radial y angular. Puentes de hidrógeno.

La función de distribución radial $g_{O_wO_w}(r)$ (átomos de oxígeno de agua alrededor de los átomos de oxígeno del agua) presenta diferencias entre el sistema II y el sistema I. En el sistema II el primer máximo en $g_{O_wO_w}(r)$ es más alto, y el primer mínimo es más profundo, indicando una estructuración mayor del solvente. En consecuencia el aumento en la concentración de glicina resulta en un aumento en la estructuración del solvente en su conjunto (Figura 7).

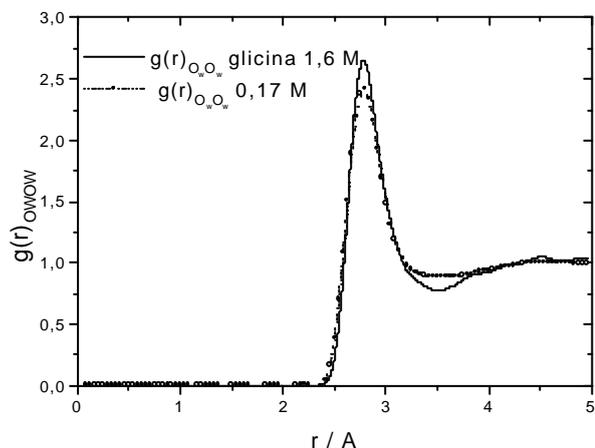


Figura 7 : Función de distribución radial de átomos de oxígeno de agua alrededor de oxígenos de agua en el sistema I (línea punteada con círculos), y en el sistema II (línea continua).

Se calcularon los valores medios porcentuales de moléculas de agua con un número dado de puentes de hidrógeno en el seno de la solución¹ (Figura 8). Se observa que las moléculas de agua en estas condiciones establecen principalmente dos (33 %) y tres (38 %) puentes de hidrógeno. No se obtuvieron diferencias significativas entre los sistemas I y II.

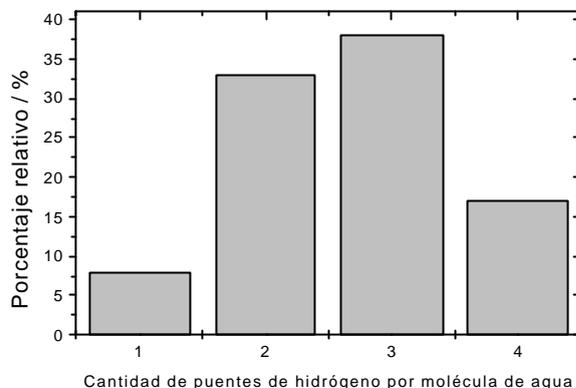


Figura 8: Porcentaje relativo de moléculas de agua con un número dado de puentes de hidrógeno en el seno de la solución.

Se calculó la función de distribución angular $g(\theta)$ (Figura 9), donde θ es el ángulo entre el enlace $O_{w_i}-H_{w_i}$ de la i -ésima molécula de agua, y el enlace $H_i...O_j$, donde O_j es el oxígeno de la j -ésima molécula de agua. Se consideró para ello como distancia máxima de enlace 0,2 nm. No se observaron diferencias en esta función entre los sistemas I y II. Se observa un pico en la distribución en 162°. Un 93 % de los enlaces cumplen con la condición de puente de hidrógeno ($\theta < 145^\circ$).

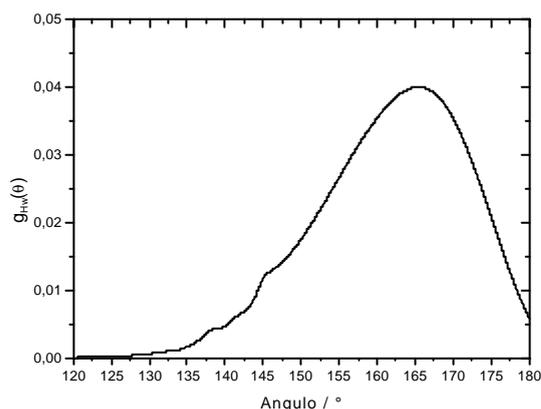


Figura 9: Función de distribución angular $g(\theta)$.

Estructura de hidratación de la glicina

Se realizó un análisis de la estructura de hidratación de la molécula de la glicina considerando las sucesivas capas de hidratación que la rodean. Dado que la distancia $O_w - O_w$ es alrededor de 0,28 nm, cada capa se

¹ Se toma como distancia máxima donador-aceptor 0,2 nm y un ángulo mínimo de 145 °

consideró de un espesor de 0,32 nm. Se indica como capa A a la primera capa, capa B a la segunda capa, y así sucesivamente. El valor medio de moléculas de agua para cada capa se muestra en la Tabla 2, donde además se discriminan por cantidad de puentes de hidrógeno (hb) que establecen con las moléculas que la rodean. Se observa que en el sistema II hay entre el 10 y el 20 % menos de moléculas de agua por capa que en el sistema I.

TABLA 2: NÚMERO DE MOLÉCULAS DE AGUA EN CADA CAPA DE HIDRATACIÓN DISCRIMINADAS POR SISTEMA Y CANTIDAD DE PUENTES DE HIDRÓGENO QUE ESTABLECEN CON SUS VECINAS.

	Sistema	1 hb	2 hb	3 hb	4 hb	Total
Capa A	I	2,2	1,4	0,4	0,1	4,2
	II	1,8	0,9	0,2	0,0	3,1
Capa B	I	18,7	15,4	8,3	2,4	44,7
	II	17,3	11,8	4,7	1,0	35,0
Capa C	I	47,5	41,2	23,4	7,4	119,6
	II	44,4	32,4	14,4	3,4	94,8

Un análisis comparativo porcentual de las moléculas de agua por capa clasificadas por la cantidad de hb que establecen en cada sistema se muestra en la Figura 10. En ambos sistemas se observa que el porcentaje de moléculas de agua que establecen un puente de hidrógeno con las que la rodean disminuye a medida que se analizan capas más alejadas del soluto, de la misma manera que las que establecen 2, 3 y 4 hb aumentan. Este fenómeno es una evidencia del carácter hidrofílico de la interacción glicina-agua. Además los histogramas resultan significativamente diferentes al correspondiente al seno de la solución, donde los mayores porcentajes corresponden a moléculas de agua con 3 hb.

La Figura 11 muestra el gráfico de la densidad relativa² (δ_{rel}) del solvente en función de la distancia al centro de masa de la glicina. Puede apreciarse que la densidad del agua en el entorno a la molécula de glicina es menor a la correspondiente al seno de la solución a causa del carácter hidrofílico de la glicina. Este efecto resulta más pronunciado en el sistema II con 1,6 M de glicina.

Se realizó un ajuste de $\delta_{rel}(r)$ con una función del tipo

$$d_{rel}(r) = d_0 \left(1 - e^{-r/r_0} \right)$$

Los valores obtenidos para los parámetros de ajuste se presentan en la Tabla 3.

TABLA 3: PARÁMETROS DEL AJUSTE DE LA FUNCIÓN $d_{rel}(r)$ EN EL ENTORNO DE LA GLICINA

	d_0	r_0 / nm
Sistema I	1.1	0,49
Sistema II	1.34	0,49

² ($\delta_{H_2O}=0,998 \text{ g/cm}^3$ a 300 K)

En el sistema II el parámetro de ajuste δ_0 de $\delta_{rel}(r)$ resultó mayor que el correspondiente a la misma función en el sistema I. Este resultado podría estar indicando un aumento de la densidad del solvente en las regiones no cercanas a la glicina (fuera de la tercera capa de hidratación en nuestro caso particular).

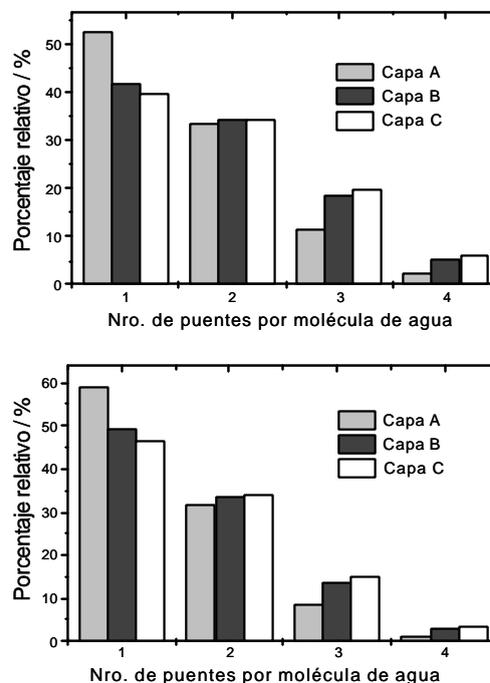


Figura 10: Porcentaje relativo de moléculas de agua con un número dado de puentes de hidrógeno en el sistema I (figura superior) y en el sistema II (figura inferior). Se distinguen los resultados según las capas de hidratación.

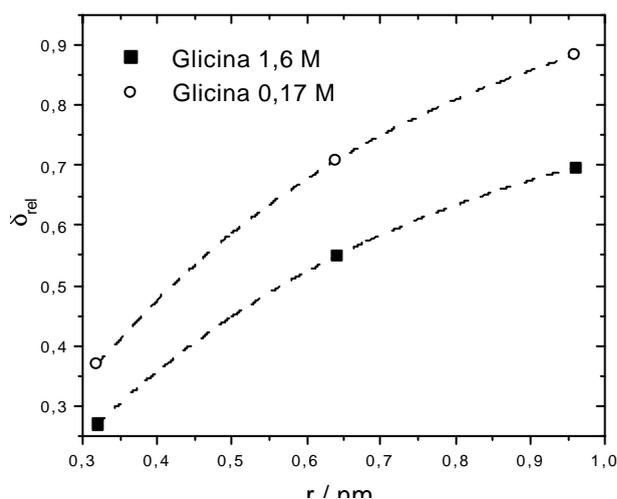


Figura 11: Densidad relativa del solvente en función de la distancia a la glicina.

Utilizando el método de Monte Carlo, Romano *et al.*⁽⁷⁾ obtienen las distribuciones radiales de moléculas de agua alrededor de la molécula de glicina, las cuales

coinciden cualitativamente con las obtenidas en el presente trabajo. Sin embargo aquí las funciones de distribución radial resultan más definidas debido a las diferencias entre los métodos utilizados.

Los resultados de Watanabe et al.⁽⁹⁾ respecto a la estructura interna de la molécula de glicina coinciden con los de este trabajo. Los mismos obtienen a las configuraciones ($\text{O}=0^\circ$, $\text{O}=0^\circ$), y ($\text{O}=0^\circ$, $\text{O}=\pm 60^\circ$) como las más estables.

Dos diferencias fundamentales entre estos dos últimos trabajos y el presente son la cantidad de moléculas de solvente en la celda unidad y el número de configuraciones utilizadas en el análisis de los resultados. Este trabajo utiliza una cantidad mayor de moléculas de agua en la celda unidad, y una cantidad mayor de configuraciones en los diferentes cálculos.

V. CONCLUSIÓN

Si se utilizan como criterio de validación la concordancia con resultados anteriores obtenidos inclusive por otros métodos de simulación, puede concluirse que tanto el método como el modelo utilizado en este trabajo resultan adecuados para el estudio de la glicina en solución.

El modelo de glicina zwitteriónica utilizado muestra un comportamiento hidrofílico en su conjunto, de manera que en sus dos extremos, el NH_3 y el CO_2 las moléculas de agua se ligan fuertemente, estableciendo una sólida estructura de hidratación. Este fenómeno produce un cambio estructural en el solvente, de manera que se produce una disminución de su densidad en el entorno de la molécula de glicina.

Las moléculas de agua en la primera capa de hidratación de la glicina establecen principalmente un puente de hidrógeno con las moléculas de agua que las rodean. En cambio, en las zonas alejadas de la glicina, cada molécula de agua establece mayoritariamente tres puentes de hidrógeno con las moléculas de agua de su entorno. En consecuencia, la glicina "desordena" al solvente que la rodea a causa del carácter hidrofílico de sus grupos NH_3 y CO_2 .

El aumento de la concentración de glicina está asociado a un aumento del valor del primer pico en la función de distribución radial $g_{\text{OwOw}}(r)$, y una disminución del primer mínimo de esta función. Estos hechos indican una mayor estructuración del solvente en su conjunto. Paralelamente, el aumento de la concentración de glicina produce modificaciones en su propia estructura de hidratación, disminuyendo la densidad de moléculas de solvente en su entorno y aumentando el desorden en sus primeras capas de hidratación.

No se producen modificaciones en su estructura interna de la glicina a causa del aumento de la concentración de esta molécula, tal cual puede deducirse del análisis de las funciones de distribución radial bidimensionales.

Agradecimientos

Agradecemos a la Lic. Griselda M. Corral, y a la Dra. Raquel Miranda por sus valiosos comentarios.

Referencias

- 1 - Jonsson, P. G., Kvick, A., Acta Cryst. B, **28**, 1827 (1972).
- 2 - Tortonda, F. R., Pascual-Ahuir, J. L., Silla, E., Tuñón, I., Chem. Phys. Lett., 260, 21 (1996).
- 3 - Bonacorsi, R., Palla, P., Tomasi, J., J. Am. Chem. Soc., **106**, 1945 (1984).
- 4 - Geoffrey, L., Biochemistry, Addison-Wesley, USA, 1984.
- 5 - Albrecht, G., Corey, R. B., J. Am. Chem. Soc., **61**, 1087 (1939).
- 6 - Ding, Y., Krogh-Jespersen, K., Chem. Phys. Lett., 199 (1992).
- 7 - Romano, S., Clementi, E., Int. J. of Quantum Chem., **14**, 839 (1978).
- 8 - Matsuoka, O., Yoshimine, M., Clementi, E., J. Chem. Phys., **64**, 1351 (1976).
- 9 - Watanabe, T., Hashimoto, K., Takase, H., J. of Mol. Structure, **397**, 113 (1997).
- 10 - W.L. Jorgensen, J. Chandrasekhar and J. Madura, J. Chem. Phys. **79**, 926 (1983).
- 11 - Tuñón, I., Silla, E., Ruiz-Gómez, M. F., Chem. Phys. Lett., 321, 433 (2000).
- 12 - Chaudhari, A., Sahu, P. K., Lee, S.L., J. Chem. Phys., 120, 170 (2004).
- 13 - Gontrani, L., Mennucci, B., Tomasi, J., J. Mol. Struct., 500, 113 (2000).
- 14 - Jensen, J. H., Gordon, M. S., J. Am. Chem. Soc., 117, 8159 (1995).
- 15 - Yamabe, S., Ono, N., Tsuchida, N., J. Phys. Chem. A, 107, 7915 (2003).
- 16 - Balta, B., Aviyente, V., J. Comput. Chem., 24, 1789 (2003).
- 17 - Wong, C. H. S, Siu, F. M., Ma, N. L., Tsang, C. W., J. Mol. Struct., 588, 9 (2002).
- 18 - Wang, W., Pu, X., Zheng, W., Wong, N-B, Tian, A., J. Mol. Struct., 626, 127 (2003).
- 19 - van Gusteren, W., Berendsen, H., GRONINGEN MOLECULAR SIMULATION PACKAGE. Available from Biosmos n.v. Ninborgh 16, 47 67 AG Groningen, The Netherlands.
- 20 - HYPERCHEMTM Molecular Modeling System, Release 6.03 for Windows. Hypercube, Inc. 2000.
- 21 - R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford Univ. Press: Oxford, 1990.
- 22 - Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, Zakrzewski, J. R. V. G., Montgomery, Jr., J. A., Stratmann, R. E., Burant, J. C., Dapprich, S., Millam, J. M., Daniels, A. D., Kudin, K. N., Strain, M. C., Farkas, O., Tomasi, J., Barone, V., Cossi, M., Cammi, R., Mennucci, B., Pomelli, C., Adamo, C., Clifford, S., Ochterski, J., Petersson, G. A., Ayala, P. Y., Cui, Q., Morokuma, K., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Cioslowski, J., Ortiz, J. V., Baboul, A. G., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A. Piskorz, P., Komaromi, I., Gomperts, R., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y.,

- Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., . Andres, J. L, Gonzalez, C., Head-Gordon, M. E., Replogle, S., and Pople, J. A., Gaussian 98, Revision A.9, Gaussian, Inc, Pittsburgh PA, 1998.
- 23 - Berendsen, H. J. C., Grigera, J. R., Straatsma, T. P., J. Phys. Chem., **91**, 6269 (1987).
- 24 - Berendsen, H., Postma, J., van Gusteren, W, Di Nola, A., y Haak, J, J. Chem. Phys., **81**,3684 (1984).