

#### UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

# POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS INSTITUTO DE FÍSICA

DAÑO CAUSADO EN LAS BASES NUCLEICAS DE TIPO WATSON-CRICK POR NANOPARTÍCULAS DE NÍQUEL: UN ESTUDIO DE DINÁMICA MOLECULAR CUÁNTICA

> TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: DOCTOR EN CIENCIAS (FÍSICA)

PRESENTA: M. EN C. DANIEL MARTÍNEZ ZAPATA

TUTOR PRINCIPAL DR. RUBÉN SANTAMARÍA ORTIZ INSTITUTO DE FÍSICA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. CARLOS VILLARREAL LUJÁN INSTITUTO DE FÍSICA

DR. JOSÉ GUADALUPE PÉREZ RAMÍREZ INSTITUTO DE FÍSICA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2020

## Agradecimientos

De manera muy especial quiero agradecer a mis padres Orlando y Mercedes por brindarme su infinito amor y sabiduría, que me han dado la fortaleza para seguir adelante y valorar cada momento de la vida.

A mi hermano Orlando y a mi hermana Orly por todo su amor y apoyo sin importar donde nos encontremos.

A mi cielo, mi esposa Koryna, quien me ha acompañado en este proceso y que con su amor y su sonrisa llena de luz y esperanza mi ser y mi espacio.

Agradezco a toda mi familia por todo el cariño y los consejos que me han brindado para ser mejor persona cada día.

A mi asesor el Dr. Rubén Santamaría, por las charlas que siempre dan la oportunidad de reflexionar sobre diversos temas y brindarme los conocimientos que me han permitido llegar hasta aquí, muchísimas gracias.

A mis buenos amigos Juan de Dios Aguilar y a Hector Gómez, cuya amistad aprecio y valoro desde hace muchos años.

A mi buen amigo Francisco Javier Morelos por compartir conmigo siempre conocimientos y comida, y por supuesto a Cristy, Adry, Crist, Jessy, Solecin, Charly, Jorch, Moni, Andrei, Mau, Yahir, y Javier Cadena, por hacerme un lugar en el grupo y compartir libros, cine, fiestas y viajes.

A mis amigos de la etapa 29 que a pesar de los años siguen presentes y quienes sin duda su amistad se ve reflejada en todas mis actividades.

Al grupo del Instituto de Física, Antonio Álvarez, Cristian Ordóñez, Tania González, Eduardo Hernández y Oscar Gutiérrez, con quienes en algún momento hemos compartido experiencias y motivaciones.

DMZ agradece al Posgrado en Ciencias Físicas por su apoyo brindado durante el proceso para obtener el grado de Doctor. RS y DMZ agradecen a DGTIC-UNAM por el acceso a la supercomputadora Miztli-UNAM, a Carlos E. López Nataren por su ayuda en la parte de cómputo de alto rendimiento, y al personal del IF-UNAM por las atenciones prestadas. RS y DMZ agradecen especialmente a PAPIIT-DGAPA (Proyecto Num. IN-111-918) por los recursos brindados.

## Índice General

Ín	Índice de Figuras				
Ín	dice	de Tablas	10		
1	Intr	roducción	13		
	1.1	Bases nucleicas del ADN	14		
	1.2	Nanopartículas de Níquel	18		
	1.3	Antecedentes	21		
2	Mét	todo	27		
	2.1	Aproximación de Born-Oppenheimer	27		
	2.2	Dinámica de sistemas moleculares	29		
		2.2.1 Evolución temporal de un operador	30		
		2.2.2 Ecuación de movimiento para el sistema molecular	31		
	2.3	Cálculos de estructura electrónica	32		
		2.3.1 Teoremas de Hohenberg y Kohn	33		
		2.3.2 Formulación de Kohn-Sham para los cálculos de estructura electrónica	35		
		2.3.3 Nivel de teoría para los cálculos en DFT	38		
	2.4	Optimización de las estructuras moleculares	40		
		2.4.1 Potencial electrostático molecular	42		
3	Mo	delo Molecular	45		
	3.1	Modelo de confinamiento para los sistemas moleculares	45		
	3.2	Características de los sistemas moleculares	47		
	3.3	Variables termodinámicas NVT de los sistemas moleculares	51		
	3.4	Procedimiento para acelerar el encuentro de los reactivos en el medio acuoso $$ . $$	53		
4	Res	ultados	<b>5</b> 5		
	4.1	Temperatura	55		
	4.2	Energía correspondiente al potencial esférico	57		
	4.3	Geometrías moleculares	59		
	4.4	Energía	64		
	4.5	Análisis de cargas	66		
	4.6	Cargas moleculares de Ni <sub>2</sub> , AT y GC	67		

	4.7 Cargas moleculares de Ni <sub>3</sub> , AT y GC	68
5	Conclusiones	70
Pι	ublicaciones	71
$\mathbf{A}$	. Funcional de Intercambio y Correlación B3LYP	<b>7</b> 5
В.	. Conjunto de Funciones Base	78
Bi	ibliografía	83

# Índice de Figuras

1.1.1 Estructuras moleculares de las bases nucleicas que conforman al $ADN$	14
1.1.2 Nucleótidos correspondientes a las bases nucleicas $A$ y $C.$	15
1.1.3 Nucleótidos de hebras complementarias	16
1.1.4 Estructuras moleculares de las bases nucleicas formando pares de tipo Watson-	
Crick	16
1.1.5 Estructura molecular del $ADN$	17
$1.2.1\mathrm{Nanopart}$ ículas de $Ni$ observadas a través de un Microscopio de Transmisión	
Electrónica	18
1.2.2Nanopartículas de $Ni$ depositadas en células alveolares	19
$1.2.3$ Super-estructuras moleculares compuestas por $Ni_3$ y moléculas de citosina de-	
positadas sobre una malla de $Au(111)$	20
1.2.4Complejos moleculares formados por nanopartículas de $Ni$ en contacto con $ADN$	
plásmido.	21
1.3.1 Complejo organometálico formado por una nanopartícula de oro en contacto las	
bases nucleicas del $ADN$ formando un par de tipo Watson-Crick	22
1.3.2Estructura organometálica formada por el par de Watson-Crick $GC$ unido a la	
nanopartícula de $Au_2$	23
1.3.3 Adsorción de una molécula de adenina sobre una placa de grafeno mediante un	0.0
átomo de $Ni$	23
1.3.4 Interacción entre un fragmento de $ADN$ y una nanopartícula de $Au$	24
$1.3.5$ Configuraciones moleculares de $C$ y $T$ en presencia de una superficie de $TiO_2.$ .	25
2.3.1 Isosuperficies de densidad electrónica para $AT$ y $GC$	33
$2.4.1$ Estructuras optimizadas de $Ni_2$ y $Ni_3$	40
2.4.2 Estructuras optimizadas de $AT$ y $GC$	41
2.4.3 Isosuperficies de $PEM$ para las nanopartículas $Ni_2$ y $Ni_3$	43
2.4.4 Isosuperficies de $PEM$ para $AT$ y $GC$	43
	4.6
3.1.1 Potencial de confinamiento a lo largo del eje $x$	46
3.2.1 Modelo del medio acuoso conformado por moléculas de agua	47
3.2.2 Perfil de densidad.	48
3.2.3 Función de distribución radial de los oxígenos $(O-O)$ para el bulto de agua de	40
los sistemas moleculares	49
3.2.4 Modelo molecular correspondiente al sistema $(GC + Ni_3)@H_2O_{bulto}$	50 52
3.3.1 Regiones del sistema molecular definidas a través de los efectos del baño térmico.	52

3.4.1 Potence	tial esférico actuando sobre $Ni_2$ en presencia del par de bases $AT$	53
	lización del bulto de agua empleado para la construcción de los sistemas	_,
		56
	iones en la temperatura en función del tiempo para los sistemas $Ni_2 - AT$	
$y N i_2$		57
	aciones en la energía del potencial externo actuando sobre las nanopar-	
		58
	cias entre los centros de masa de las nanopartícuas de $Ni$ y los centros de	
	1	59
_	uraciones moleculares obtenidas a partir de la dinámica molecular del sis-	0.0
		60
	turas moleculares de los compuestos híbridos formados por $Ni_n - AT$ y	
		62
	cción entre $Ni_3$ y $AT$ sin producir una nueva estructura organometálica . as de los sistemas $Ni_2 - AT$ y $Ni_2 - GC$ inmersos en un medio acuoso en	63
_	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	64
	as de los sistemas $Ni_3 - AT$ y $Ni_3 - GC$ inmersos en el medio acuoso en	
_	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	65
		66
	s de los grupos moleculares $Ni_2$ , $AT$ , $GC$ y la carga de los medios acuosos	
_		67
	s de los grupos moleculares $Ni_3$ , $AT$ , $GC$ y la carga de sus respectivos	
_		68
	s de Mulliken para geometrías optimizadas de las bases nucleicas en vacío	
_		69

## Índice de Tablas

2.1	Razón entre las masas de diversos núcleos respecto a la masa del electrón $m_e$	28
2.2	Frecuencias vibracionales para $Ni_2$ y $Ni_3$	41
4.1	Radios del potencial esférico y distancias de enlace	58
4.2	Distancias de enlace entre los átomos de $Ni$ unidos a $C$ , $N$ , $O$ y $Ni$	63
4.3	Energías de enlace en vacío y con un modelo de solvente implicito	66

#### Resumen

El presente trabajo de investigación se enfoca en la descripción teórica de moléculas imprescindibles para la vida humana en presencia de compuestos contaminantes del medio ambiente. En la actualidad existe evidencia de que las nanopartículas de níquel son altamente nocivas a nivel celular, siendo un posible origen de enfermedades de gran riesgo para la salud. Describir los daños causados por las nanopartículas contaminantes a nivel de ADN (ácido desoxirribonucleico) se considera un tema actual y de gran relevancia. El objetivo de esta investigación es identificar el proceso de interacción entre las nanopartículas de níquel y las bases nucleicas del ADN que se encuentran formando pares de tipo Watson-Crick. La forma en que interactúan dichos compuestos aún no es del todo clara y estas interacciones pueden implicar daños en la estructura y el funcionamiento de las bases nitrogenadas y, por lo tanto, del ADN. El estudio de estas interacciones es descrito a partir de simulaciones de dinámica molecular basadas en cálculos cuánticos, los cuales permiten observar la formación de nuevos enlaces entre los compuestos, e identificar las regiones donde existe un daño causado por las nanopartículas de níquel sobre las bases nucleicas del ADN.

Para analizar las interacciones entre las bases nucleicas del ADN y las nanopartículas de níquel, se consideran sistemas moleculares formados por las bases nucleicas del ADN, adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T), formando pares de bases de tipo Watson-Crick, de manera específica, AT y GC. Los pares de bases se encuentran en presencia de las nanopartículas de níquel,  $Ni_2$  y  $Ni_3$ , las cuales son consideradas como residuos contaminantes del medio ambiente. Adicionalmente, estos compuestos se encuentran inmersos en un medio acuoso que está confinado mediante un potencial externo que permite mantener el número de partículas N constante, un volumen V fijo, y además se incorpora un termostato de Langevin, con el cual se asigna una temperatura T al sistema molecular. El daño en las estructuras de los pares de bases de tipo Watson-Crick está asociado con la formación de nuevos compuestos organometálicos producidos por el contacto entre las bases nucleicas y las nanopartículas de níquel.

El contenido de este trabajo de investigación se encuentra desglosado en 5 capítulos principales que se describen de manera general a continuación: 1) En la introducción se exhibe la importancia de las bases nucleicas en la conformación de la estructura del ADN. Además se muestran las principales propiedades de las nanopartículas de níquel, y se presenta evidencia teórica y experimental que indica que las nanopartículas de níquel pueden interactuar con diferentes tipos de células a nivel de ADN. 2) En el método se proprociona el nivel de teoría empleado en la descripción de los compuestos que conforman a los diferentes sistemas moleculares. Adicionalmente se describe el procedimiento para llevar a cabo la dinámica de los sistemas. 3) En el modelo molecular se establece la forma en que los sistemas moleculares son construidos, y la manera en que los compuestos son confinados mediante potenciales modelo. Además se incorporan las variables termodinámicas del sistema molecular. 4) En los resultados se analiza la temperatura promedio de los sistemas moleculares, la energía promedio total, las cargas de Mulliken y las geometrías moleculares que resultan de la interacción entre los compuestos. Estos resultados son obtenidos a partir de las dinámicas de los sistemas. 5) Por último se muestran las conclusiones que se deducen de este trabajo de investigación.

## Capítulo 1

### Introducción

La contaminación del medio ambiente se ha convertido en un tema de impacto relacionado directamente con la salud de los seres humanos. El aumento de las industrias, la implementación de nuevos productos, y el desarrollo de nuevas tecnologías ha incrementado de forma significativa la emisión y la densidad de contaminantes de diversa naturaleza [1, 2].

Uno de los compuestos en auge en la actualidad son las nanopartículas (NPs) derivadas del níquel (Ni), las cuales han alcanzado una creciente demanda a nivel industrial. El uso de las NPs de Ni ha sido implementado en la fabricación de nuevos dispositivos electrónicos, celdas solares, baterías, catalizadores, pigmentos y en la creación de nanosensores aplicados en el campo de la biomedicina [3, 4]. Debido a las grandes cantidades de NPs a base de Ni presentes en el medio ambiente, este tipo de compuestos constituyen un nuevo tipo de contaminación ambiental [5, 6]. A su vez, existe información que indica una correlación entre el aumento de contaminantes a base de Ni y el creciente número de personas con enfermedades respiratorias, enfermedades en la piel y en los órganos internos, tales como el hígado, los pulmones, el cerebro y los riñones [7, 8, 9].

Por otro lado, los ácidos nucleicos ADN y ARN son las principales moléculas encargadas del intercambio de información genética. En particular, la molécula de ADN porta la información indispensable para el desarrollo de las características biológicas de un individuo y contiene las instrucciones necesarias para que las células y las proteínas realicen sus funciones de manera correcta [10].

Diversos estudios señalan que las NPs de Ni son capaces de penetrar las barreras celulares, alcanzar el núcleo celular e interactuar directamente con la estructura del ADN. Dichas interacciones a nivel de ADN pueden conducir a daños importantes en el material genético provocando enfermedades de alto riesgo para los seres humanos [11, 12, 13]. La manera en que las NPs de Ni interactúan con el ADN podría llevarse a cabo a través de las bases nucleicas, ya que son los elementos fundamentales de la molécula de ADN. De esta manera, es importante describir las interacciones que ocurren entre dichos compuestos, así como remarcar las principales propiedades y características tanto de las bases nucleicas del ADN, como de las NPs de Ni. A continuación se describe la estructura molecular de las bases nucleicas, y el papel que juegan en la composición del ADN.

#### 1.1 Bases nucleicas del ADN

La molécula de ADN es un polímero orgánico extenso cuyos componentes se encuentran a escala atómica, sus propiedades están relacionadas directamente con los elementos que conforman su estructura molecular. Los componentes primordiales de la molécula de ADN son las bases nucleicas adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). En el caso del ARN la timina es reemplazada por la molécula de uracilo (U) [14].

Las bases nucleicas son compuestos heterocíclicos formados por átomos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno. Dichas bases se clasifican en dos grupos principales según el compuesto primario del cual provienen. De esta manera, A y G, son catalogadas como purinas, mientras que C y T como pirimidinas. En la figura 1.1.1 se observa que las estructuras moleculares de las bases nucleicas son prácticamente planas. Dentro de sus características principales, se observa que las purinas, A y G, poseen dos anillos fusionados conformados por 5 y 6 átomos, dichos anillos solo contienen átomos de carbono y nitrógeno, mientras las pirimidinas, C y T, solo poseen un anillo central de 6 átomos en su estructura molecular [15].

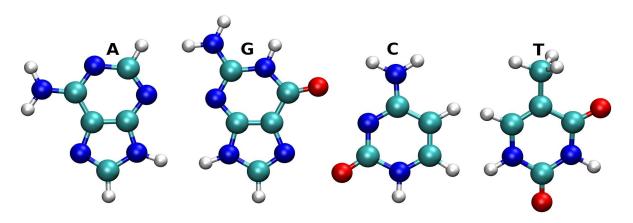


Figura 1.1.1: Estructuras moleculares de las bases nucleicas que conforman al ADN. En la imagen se observa que las purinas  $(A \ y \ G)$  poseen dos anillos fusionados formados solo por átomos de carbono y nitrógeno. En el caso de las pirimidinas  $(C \ y \ T)$ , solo poseen un anillo central conformado por 4 átomos de carbono y 2 de nitrógeno. En blanco se muestran los átomos de hidrógeno, en verde los átomos de carbono, en azul los átomos de nitrógeno y en rojo los átomos de oxígeno.

Para dar origen a las estructuras subsecuentes que conforman a la molécula de ADN, cada una de las bases nucleicas se une con una pentosa (desoxirribosa), que a su vez está unida a un grupo fosfato. Dichas estructuras son denominadas nucleótidos. Los átomos de carbono de la pentosa están etiquetados con el signo prima para poder distinguirlos de los átomos de carbono que pertenecen a las bases nitrogenadas [16]. En la figura 1.1.2 se muestran las estructuras moleculares de los nucleótidos correspondientes a un elemento de las purinas, A, y a un elemento de las pirimidinas, C. En la imagen se observa la numeración de los átomos que se encuentran en los anillos de las bases nucleicas, así como la numeración de la pentosa. Para la formación de los nucleótidos, el átomo de carbono 1' de la pentosa se enlaza covalentemente al átomo de nitrógeno 1 de las pirimidinas, para el caso de las purinas el átomo de carbono 1'

se encuentra enlazado al átomo de nitrógeno 9. El grupo fosfato se une a la pentosa a través del carbono 5'.

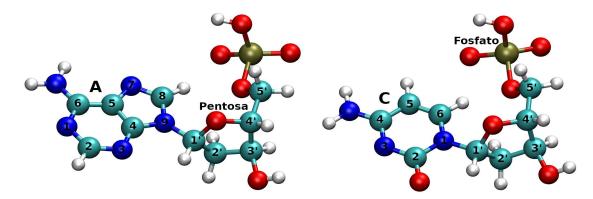


Figura 1.1.2: Nucleótidos correspondientes a las bases nucleicas A y C. En la figura se observa la formación de nucleótidos mediante la unión de las bases nucleicas A (purina) y C (pirimidina) con una pentosa, que a su vez se encuentra unida a un grupo fosfato. En la imagen también se observan los sitios específicos donde se encuentran enlazados dichos compuestos.

Una vez que los nucleótidos se encuentran formados, se unen para construir dos hebras complementarias ordenadas en una secuencia lineal única. Las hebras son complementarias debido a que si aparece un elemento de las purinas en una de las hebras, a la par se encuentra un elemento de las pirimidinas en la hebra secundaria.

Los nucleótidos de cada hebra están unidos entre sí a través de enlaces de tipo fosfodiéster (unión entre un grupo hidroxilo  $OH^-$  con un grupo fosfato  $PO_4^{3-}$ ). En la figura 1.1.3 se observan dos cadenas complementarias de nucleótidos en las que se identifican los enlaces de tipo fosfodiéster, además se observa que el carbono 5' y el carbono 3' de las pentosas definen direcciones específicas en cada una de las hebras, por lo que la orientación 5'-3' se refiere a los extremos de una de las cadenas de nucleótidos, mientras que la cadena complementaria está orientada en dirección 3'- 5' de forma antiparalela [17].

Para la formación de la molécula de ADN, las dos cadenas de nucleótidos se unen a través de las bases nucleicas formando pares de tipo Watson-Crick. De este modo, la adenina se enlaza de forma específica a la timina mediante dos puentes de hidrógeno  $(N-H\cdots O,\ N\cdots H-N)$ , mientras que la guanina se une específicamente a la citosina mediante tres puentes de hidrógeno  $(N-H\cdots O,\ N-H\cdots N,\ O\cdots H-N)$  [18]. En la figura 1.1.4 se muestra la estructura molecular de las bases AT y GC formando pares de tipo Watson-Crick. Además se observa la localización de los puentes de hidrógeno que mantienen unidos a cada par de bases.

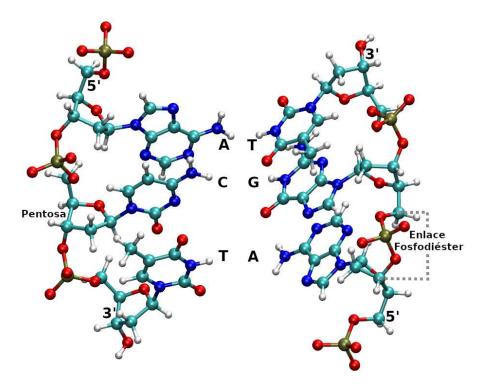


Figura 1.1.3: Nucleótidos de hebras complementarias. Los nucleótidos de cada hebra se encuentran unidos a través de enlaces de tipo fosfodiéster. Además se observa que los carbonos de las pentosas definen direcciones específicas en cada cadena de nucleótidos (5' - 3' y 3' - 5').

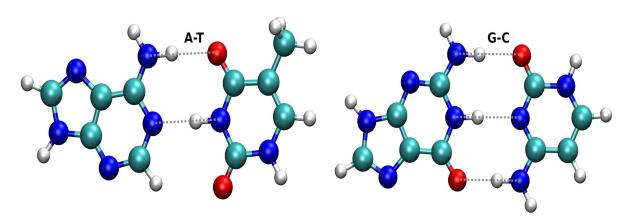


Figura 1.1.4: Estructuras moleculares de las bases nucleicas formando pares de tipo Watson-Crick. En la figura se observa la unión específica de A y T a través de dos puentes de hidrógeno, mientras que G y C se enlazan a través de tres puentes de hidrógeno. Los átomos involucrados en la formación de los puentes de hidrógeno se encuentran indicados mediante líneas punteadas.

Las bases nucleicas son hidrofóbicas gracias a su fuerte carácter aromático, por lo que son prácticamente insolubles en agua a un pH celular cercano a la neutralidad. Las interacciones hidrofóbicas permiten que las bases nucleicas se apilen de forma paralela. El apilamiento de las bases ayuda a minimizar el contacto con el agua y sus efectos tienen una gran repercusión en la estabilización de la estructura del ADN [18].

De este modo, la molécula de ADN queda conformada cuando las dos cadenas de nucleótidos se unen entre sí a través de los pares de bases de tipo Watson-Crick que se encuentran enlazados mediante los puentes de hidrógeno. En la figura 1.1.5 se observa un fragmento de ADN, cuyo esqueleto formado a partir de pentosas y fosfatos, adopta su forma partícular de doble hélice. Las bases nucleicas están ubicadas perpendicularmente al esqueleto de la molécula y se apilan al centro de la estructura formando los peldaños de la doble hélice. Las dimensiones de la molécula de ADN se encuentran a escala atómica como se ha mencionado anteriormente, el ancho de la molécula tiene una longitud de 20 Å, a lo largo posee dos secciones características denominadas surco mayor y surco menor, las cuales definen una vuelta completa. Mediciones han demostrado que existen 10.5 pares de bases por vuelta con una longitud de 36 Å [18].

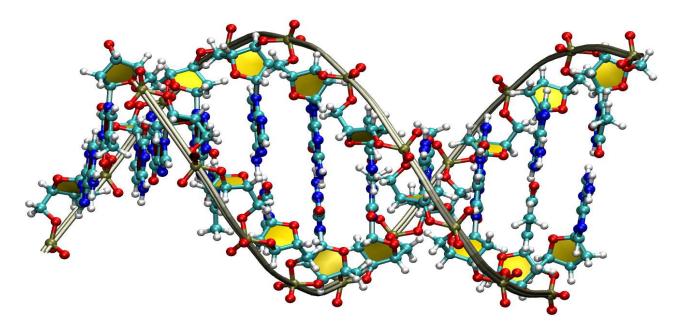


Figura 1.1.5: Estructura molecular de un fragmento de ADN. En la figura se observa la conformación de un fragmento de ADN, cuya estructura adopta la forma de doble hélice. El esqueleto de la molécula está constituido por las pentosas unidas a los fosfatos mediante enlaces de tipo fosfodiester. Las bases nucleicas se apilan formando la estructura central de la molécula de ADN.

De esta manera, las bases nucleicas representan las unidades fundamentales en la formación de la molécula de ADN. Adicionalmente, las bases nucléicas juegan un papel esencial en los procesos de replicación y de transcripción, en los cuales se produce una nueva molécula de ADN y se transfiere la información genética para la producción de proteínas [19]. La información genética contenida en el ADN está empaquetada en unidades llamadas genes, el ADN humano contiene aproximadamente 25000 genes, que involucran aproximadamente 3 mil millones de pares de nucleótidos. Cualquier alteración en los componentes del ADN, principalmente en las bases nucleicas, genera daños en las funciones celulares con resultados perjudiciales para la salud de los seres humanos [20, 21].

#### 1.2 Nanopartículas de Níquel

Las aplicaciones tecnológicas relacionadas con el uso de las NPs de Ni se han incrementando rápidamente, pero los efectos potenciales sobre la salud asociados con la exposición a las NPs de Ni todavía son en gran medida desconocidos.

Las poblaciones de las grandes ciudades se encuentran en contacto con los compuestos derivados del níquel a través de diferentes rutas de exposición. Las NPs de Ni se introducen en el cuerpo humano principalmente mediante el tracto respiratorio. Los compuestos en forma de polvo, son inhalados constantemente por los trabajadores en las industrias metalúrgicas, lo cual representa un alto riesgo para la salud de los trabajadores [22]. De la misma forma, la inhalación del humo del tabaco también representa una fuente de exposición a los residuos derivados del níquel [23]. Otras rutas importantes son mediante la ingesta de alimentos contaminados con níquel y a través del contacto de la piel con metales que contienen níquel (joyas, monedas y otras aleaciones) [24]. Una vez que las NPs de Ni penetran en el cuerpo humano, se sabe que son capaces de alcanzar estructuras celulares de mayor escala, tales como el sistema respiratorio y el sistema cardiovascular [25, 26].

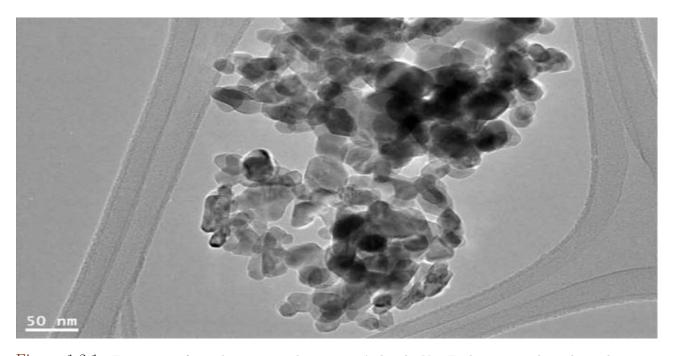


Figura 1.2.1: Estructuras formadas a partir de nanopartículas de Ni. En la imagen obtenida mediante un Microscopio de Transmisión Electrónica (MTE) es posible observar las distintas estructuras que adoptan las NPs de Ni, las cuales son utilizadas para investigar su interacción con células hepáticas [32].

En general, las nanopartículas representan compuestos orgánicos e inorgánicos de 1 a 100 nanómetros de tamaño, sus propiedades difieren significativamente de las propiedades de las partículas macroscópicas. Poseen una energía superficial relativamente alta, exhiben un alto magnetismo, y son altamente reactivas con una amplia variedad de sitios de reacción [27, 28]. Aunado a esto, existe multiples estudios [29, 30, 31] que indican que las NPs de Ni son capaces de interactuar con el ADN, ya que debido a su tamaño pueden traspasar las distintas barreras

biológicas y llegar al núcleo celular. En la figura 1.2.1 se observan las estructuras formadas a partir de NPs de Ni, dicha imagen es obtenida a través de un Microscopio de Transmisión Electrónica (MTE). En este trabajo se reporta un diámetro promedio de las nanopartículas de  $28.39 \ nm$  que se ponen en contacto con células hepáticas [32].

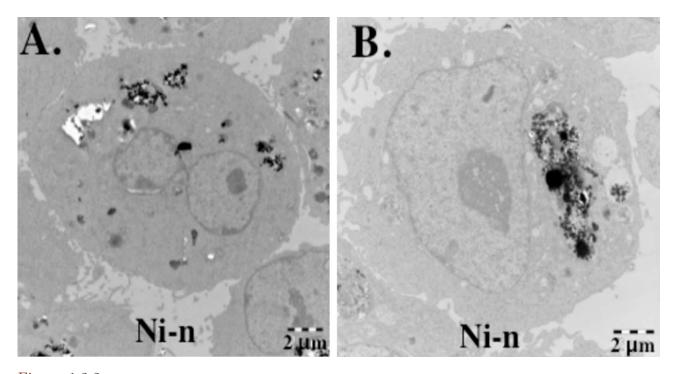


Figura 1.2.2: Nanopartículas de Ni depositadas en células alveolares. En las imagenes obtenidas mediante MTE se observa la presencia de nanopartículas de Ni contenidas dentro de una célula alveolar a) unos instantes después de que las células han sido expuestas a las nanopartículas de Ni, mientras que en b) los efectos han sido registrados 24 horas después [33].

La interacción de nanopartículas conformadas a base de Ni con células humanas ha sido reportado para el caso de células pulmonares. En la figura 1.2.2 se observan NPs de Ni depositadas en regiones específicas dentro de célula alveolares. Como resultado de dicha interacción se han asociado efectos citotóxicos y genotóxicos dentro de las células, induciendo apoptosis celular [33]. Los trabajos de investigación también señalan la presencia de NPs de Ni en contacto con células hepáticas, células mamarias y células neuronales [34, 35]. Los daños son atribuidos a una peroxidación lipídica y al estrés oxidativo. La producción de especies reactivas (como el radical superóxido  $O_2^-$ , el peróxido de hidrógeno,  $H_2O_2$ , y el radical hidroxilo,  $HO\cdot$ ) por la presencia de nanopartículas de níquel es aparentemente uno de los mecanismos para deteriorar al ADN celular [36].

Por otro lado, existe evidencia acerca de la interacción directa entre las NPs de Ni con moléculas biológicas. En la imagen 1.2.3 se muestra la formación de una super-estructura molecular conformada por el trímero de Ni enlazado a varias moléculas de citosina que se encuentran depositadas sobre una malla de Au(111). En color anaranjado y gris se aprecian las estructuras obtenidas mediante un microscopio de efecto túnel (Scanning Tunneling Microscope o STM), además se observan las estructuras obtenidas mediante cálculos de DFT en las que se puede

apreciar que el trimero de níquel se encuentra al centro rodeado por las moléculas de citosina formando una estructura regular [37]. A partir de la formación de dichas superestructuras moleculares se ha planteado la posibilidad de ser utilizadas en el diseño de nuevos biopolímeros y como sensores biomédicos.

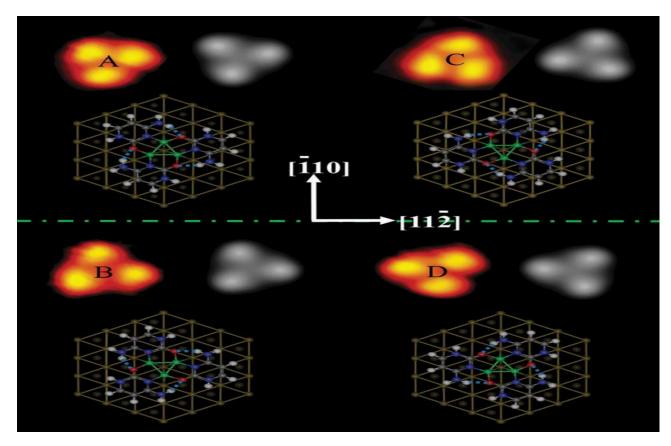


Figura 1.2.3: Super-estructuras moleculares compuesta por  $Ni_3$  y moléculas de citosina depositadas sobre una malla de Au(111). En la imagen se observan en color naranja y en gris 4 estructuras diferentes formadas por la interacción de las nanopartículas de  $Ni_3$  con las moléculas de citosina, dichas imagenes fueron obtenidas mediante un microscopio de efecto tunel. A la par se muestran las configuraciones moleculares obtenidas mediante la teoría de los funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés, density functional theory) en las cuales se pueden observar los sitios específicos de unión entre los compuestos [37].

Un experimento diferente ha mostrado la formación de otras entidades supra-moleculares, donde fragmentos de ADN plásmido se enlazan directamente con NPs de Ni. En la figura 1.2.4 se observa la formación de complejos moleculares en los cuales las NPs de Ni se distribuyen aleatoriamente en una cadena de ADN plásmido. Como resultado de estas interacciones los compuestos forman estructuras de tipo collar en las que aparece un número distinto de NPs enlazadas. Este tipo de complejos moleculares también son considerados como prospectos para la construcción de biosensores moleculares [38].

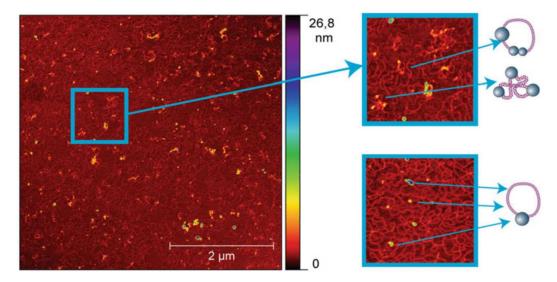


Figura 1.2.4: Complejos moleculares formados por NPs de Ni en contacto con ADN plásmido. En la imagen se observa la formación de estructuras de tipo collar compuestas por un diverso número de nanopartículas de Ni enlazadas a cadenas de ADN plásmido [38].

#### 1.3 Antecedentes

El estudio de las interacciones de agentes externos con la molécula de ADN es uno de los principales objetivos teóricos y experimentales a nivel molecular. Describir los efectos sobre el ADN cuando se encuentra expuesto a diferentes compuestos es vital para la prevención de enfermedades de origen genético y para el desarrollo de nuevos tratamientos para dichas enfermedades. A continuación se describen diversos trabajos que se han enfocado en estudiar las interacciones entre nanopartículas metálicas con los elementos fundamentales del ADN.

Uno de los trabajos relacionado con el estudio de las nanopartículas metálicas interactuando con las bases nucleicas es descrito en [39]. En donde diferentes configuraciones moleculares de NPs de Au se enlazan directamente a las bases nucleicas del ADN (tanto de manera individual o formando pares de tipo Watson-Crick). Dichos cálculos son realizados al vacío y solo se consideran las estructuras moleculares en estado gaseoso sin la presencia de un medio explicito entre las moléculas. Las estructuras son analizadas mediante simulaciones con DFT empleando el nivel de teoría B3LYP/RECP para las optimizaciones de las NPs de Au basadas en primeros principios con el fin de obtener las configuraciones moleculares más estables sin llevar a cabo dinámicas moleculares entre los compuestos.

En la imagen 1.3.1 se muestra la configuración molecular de una estructura organometálica formada a partir de AT enlazada a una partícula de  $Au_3$ , con una energía de enlace de -19.6 kcal/mol. En este trabajo se exhiben los sitios de mayor afininidad y las distancias de los nuevos enlaces formados. Las interacciones entre las bases nucleicas del ADN y las NPs metálicas son debidas principalmente a la presencia de enlaces covalentes, transferencia de carga y efectos electrostáticos [39]. Es importante destacar la capacidad reactiva de la NP de Au debido a su

forma y tamaño. El canal de reacción por el cual interactúan las NPs con las bases nucleicas también es un factor importante que debe ser tomado en cuenta en la formación de dichos complejos organometálicos.

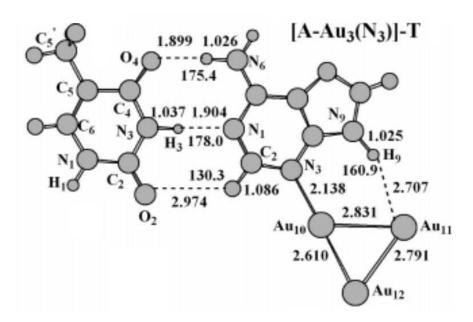


Figura 1.3.1: Complejo organometálico formado por  $Au_3$  en contacto con las bases nucleicas del ADN. En la imagen se puede apreciar que la NP de  $Au_3$  se enlaza directamente con un átomo de nitrógeno de la adenina que pertenece al par de bases AT, sin entrar en contacto con los puentes de hidrógeno que mantienen unidas a las bases en la parte central de la estructura y sin interactuar con la molécula timina. En la figura también se muestran las distancias de enlace entre la NP de Au y la molécula de adenina [39].

Un trabajo similar que analiza las interacciones de NPs de Au con el par de bases GC es reportado en [40]. En este trabajo se muestran diferentes canales de reacción entre diversas estructuras de NPs de Au ( $Au_n$ , n=2, 4, 6, 8, 10 ,12) interactuando solo con las bases GC, ya sea de manera individual o formando pares de tipo Watson-Crick. Dichas simulaciones fueron realizadas mediante optimizaciones utilizando DFT bajo un nivel de teoría B3LYP/LANL2DZ para las partículas de Au, mientras que las bases nucleicas son descritas mediante el nivel de teoría  $B3LYP/6-31G^*$ . De esta manera, el estudio sistemático de dichos compuestos permite dilucidar los efectos de forma y tamaño de las NPs de Au al interactuar sobre bases específicas del ADN.

En la figura 1.3.2 se observa el enlace formado por  $Au_2$  con GC formando un par de tipo Watson-Crick, las distancias características y las cargas del sistema también se muestran en la imagen. Las energías de interacción de los complejos organometálicos  $G - Au_n$  está dentro del intervalo de -16.0 kcal/mol a -33.0 kcal/mol, mientras que para los compuestos  $GC - Au_n$  la energía está dentro del intervalo de -19.0 a -44.0 kcal/mol. Cabe señalar que estas interacciones moleculares se llevan a cabo en sistemas que se encuentran al vacío y en estado gaseoso, por lo que los compuestos pueden interactuar de manera directa.

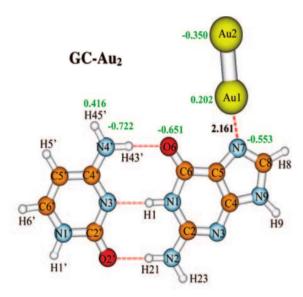


Figura 1.3.2: Estructura organometálica formada por el par de Watson-Crick GC unido a la nanopartícula de  $Au_2$ . En la imagen se observa que la nanopartícula de  $Au_2$  se enlaza a un átomo de nitrógeno de la guanina formando un complejo organometálico [40].

Los estudios relacionados con NPs de Ni interactúando con las bases nucleicas del ADN son limitados. La interacción de Ni con moléculas de citosina es observado en la figura 1.2.3, donde este tipo de interacciones conduce a la formación de estructuras super-moleculares. Por otra parte, las interacciones de adenina con partículas de Ni se ha reportado en [41].

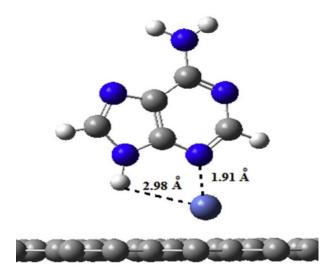


Figura 1.3.3: Adsorción de una molécula de adenina sobre una placa de grafeno mediante un átomo de Ni. En la imagen se observa que el átomo de Ni sirve de conexión entre una molécula de adenina y una superficie de grafeno, lo cual es un indicador de la capacidad de interacción de las partículas de Ni con compuestos orgánicos [41].

En dicho trabajo de investigación se observa la adsorción de una molécula de adenina sobre una superficie de grafeno dopada con partículas de Ni, con el objetivo de examinar la capacidad

de adsorción de este tipo de estructuras modificadas. La energía de adsorción de la adenina por la malla de grafeno sin estar decorada por Ni es de -5.7 kcal/mol y en este caso la adenina queda depositada a una distancia de 4.10 Å de la superficie de la malla. Una vez que la malla de grafeno es decorada con Ni la energía de adsorción es de -44.5 kcal/mol y la adenina ahora es depositada a una distancia de 1.90 Å. Las simulaciones son realizadas mediante DFT bajo el nivel de teoría  $B3LYP/6-31G^{**}$  para el sistema completo. Dichas simulaciones tienen como objetivo identificar las configuraciones moleculares más estables (optimizaciones) y con una mayor capacidad de adsorción. Además aportan información acerca de la distancia de enlace entre un átomo metálico interactuando con un compuesto orgánico. En la figura 1.3.3 se muestra que el átomo de Ni se enlaza a la adenina a través de un átomo de nitrógeno y dicho enlace permite la conexión con la malla de grafeno.

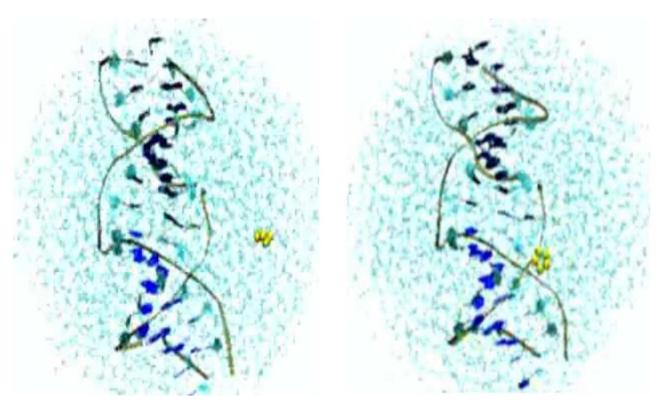


Figura 1.3.4: Interacción entre un fragmento de ADN y una nanopartícula de Au. En la imagen se observa la configuración inicial del sistema y la configuración final en la cual la NP de Au ya se encuentra en contacto con una sección específica de la cadena corta de ADN, dicha interacción corresponde al sitio con mayor afinidad de enlace entre los compuestos [42].

Por otro lado, a través de simulaciones clásicas se busca describir de manera teórica la interacción de cadenas cortas de ADN en presencia de nanopartículas de oro [42]. Los cálculos son realizados a través de dinámica molecular clásica a partir de campos de fuerza (force fields) tomados de la base de datos AMBER y seleccionados para el estudio de dichos sistemas. Las simulaciones son realizadas en el software DL - POLY bajo un esquema NVT utilizando un termostato de Nosé-Hoover a una temperatura de 300 K, con un paso de tiempo de 1 fs. El ADN fue solvatado con moléculas de agua descritas mediante el modelo TIP3P inmersas en

sistemas periódicos esféricos. En la figura 1.3.4 se muestran la configuración inicial y la configuración final del sistema que está formado por un fragmento de ADN inmerso en un medio acuoso en presencia de una nanopartícula de oro. Se observa que la NP de Au hace contacto con la cadena de ADN en una región específica de su estructura molecular, la cual corresponde a la región de mayor afinidad entre la nanopartícula de Au y el framgento de ADN, cabe señalar que con estas simulaciones no se posible observar la formación de nuevos enlaces entre dichos compuestos.

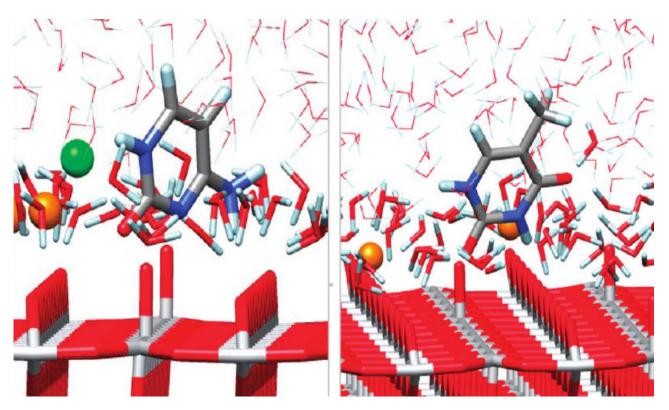


Figura 1.3.5: Configuraciones moleculares de C y T en presencia de una superficie de  $TiO_2$ . En la imagen se muestran las geometrías de adsorción de las bases nucleicas en presencia de la superfice metálica de  $TiO_2$ . Además se observa que la orientación de los anillos de las bases nucleicas es perpendicular a la superficie metálica, dicha orientación también ocurre para las bases A y G [43].

Adicionalmente se han reportado simulaciones clásicas de dinámica molecular diseñadas para describir el comportamiento de las bases nucleicas del ADN (A, G, C, T) en presencia de superficies metálicas formadas por dióxido de titanio  $TiO_2$  [43]. El modelo considerado para analizar dichas interacciones está conformado por una superficie de  $TiO_2$  (rutilo) parcialmente hidroxilada cargada negativamente, que corresponde aproximadamente al pH fisiológico (pH de 7, 8). Además se considera un bulto de agua compuesto por 4050 moléculas como solvente y se incorporan iones de  $Ca^{2+}$  y  $Cl^-$  de tal forma que la carga neta del sistema molecular sea igual a cero.

Las simulaciones fueron realizadas con el software GROMACS y la temperatura del sistema se fijo en 298 K utilizando un termosato de Nosé-Hoover. En la figura 1.3.5 se observan las

geometrías de adsorción correspondientes a las disposiciones más probables de las moléculas de C y T. A partir de las simulaciones se observó que las bases nucleicas no quedaron atrapadas dentro de las regiones cercanas a la superficie metálica. Esto es debido a que la barrera de energía que separa a los compuestos es muy baja (-1.4, -1.9, -0.7 y -3.6 kcal/mol para G, T, C y A, respectivamente). Por otro lado se observó que los anillos de las bases nucleicas estuvieron orientados la mayor parte del tiempo de forma perpendicular a la superficie, lo cual aporta información acerca del comportamiento de las bases nucleicas en presencia de la superficie de  $TiO_2$ .

A pesar de que existe evidencia experimental sobre la interacción entre las NPs de Ni con las bases nucleicas del ADN, tal evidencia no provee los detalles moleculares sobre la forma en que las NPs de Ni se encuentran enlazadas a las bases nucleicas del ADN formando pares de tipo Watson-Crick, y por otro lado, los estudios teóricos acerca del contacto de nanopartículas de Ni interactuando con moléculas biológicas son escasos.

Teniendo en cuenta lo anterior, el propósito de este trabajo de investigación es dilucidar la manera en que se lleva a cabo la interacción entre las NPs de Ni con las bases nucleicas formando pares de tipo Watson-Crick. Las simulaciones se realizan a nivel mecánico-cuántico, ya que dicho nivel de teoría es capaz de identificar la formación de nuevos enlaces entre dichos compuestos. Las simulaciones consideran un medio acuoso con un número N de partículas fijo, un volumen definido V y efectos de temperatura T. Las NPs de Ni seleccionadas para llevar a cabo las dinámicas de los sistemas son  $Ni_2$  y  $Ni_3$ , ya que debido a su tamaño, poseen una mayor capacidad de penetrar las diferentes barreras celulares y alcanzar la estructura del ADN. Las nanopartículas  $Ni_2$  y  $Ni_3$  también permiten observar los efectos de forma y tamaño al entrar en contacto con las bases nitrogenadas. Los resultados de este estudio están enfocados en mostrar la capacidad reactiva de las nanopartículas de Ni y sus efectos sobre la estructura de los pares de bases tipo Watson-Crick del ADN, y por lo tanto, proporcionar los detalles moleculares que no son posibles de observar en los estudios experimentales.

Este trabajo de investigación se encuentra estructurado de la siguiente manera. En la siguiente sección se discute el nivel de teoría utilizado en los cálculos de estructura electrónica, que se combinan con la dinámica de los sistemas moleculares. En una sección posterior se dan los detalles del modelo molecular, en el cual se dan las características del modelo utilizado para el medio acuoso, y la forma en que se introducen los reactivos a los sistemas. Además se describe el procedimiento para confinar el sistema molecular, así como el procedimiento para que los compuestos se aproximen de una manera mucho más rápida disminuyendo los tiempos de cómputo. Posteriormente se describe la forma en que se imponen las variables termodinámicas del sistema, el volumen V, la temperatura T y el número de partículas N. La implementación de todas estas características al modelo molecular representa una manera novedosa de que los compuestos interaccionen entre sí. Adicionalmente, se especifican las condiciones iniciales de las simulaciones. En las últimas secciones se discuten los resultados sobre las interacciones de  $Ni_2$  y  $Ni_3$  con los pares AT y GC. Los cambios estructurales y energéticos también son evaluados ya que son importantes desde una perspectiva biológica. Finalmente, las principales conclusiones se recogen en la última sección.

## Capítulo 2

### Método

En este capítulo se discute el nivel de teoría que ha sido implementado en este trabajo de investigación. Primeramente se establece la aproximación de Born-Oppenheimer, la cual permite desacoplar el movimiento de las moléculas en una parte nuclear y en una parte electrónica, simplificando notablemente la descripción de los sistemas moleculares. En segundo lugar se describe la manera en que se obtiene la dinámica de los sistemas a través del teorema de Ehrenfest. En tercer lugar se especifica el nivel de teoría implementado en los cálculos de estructura electrónica que son utilizados en combinación con dinámica molecular. Por último se describe la optimización de las estructuras principales (bases nucleicas/NPs de Ni) empleadas en las dinámicas de los sistemas moleculares y las isosuperficies de potencial electrostático de los reactivos.

#### 2.1 Aproximación de Born-Oppenheimer

Para el estudio de los sistemas moleculares es indispensable simplificar los modelos empleados para su descripción en la mayor medida posible, ya que se trata de sistemas constituidos por un gran número de partículas. Para ello, es necesario realizar aproximaciones que permitan llevar a cabo los cálculos moleculares de una manera mucho más eficiente. La aproximación de Born-Oppenheimer permite desacoplar el sistema molecular en una parte electrónica y una parte nuclear, lo cual reduce de manera notable la complejidad de dicho sistema.

El estado de un sistema molecular conformado por los núcleos y los electrones queda completamente descrito a través de la ecuación de Schroedinger no relativista e independiente del tiempo,  $\hat{H}\Psi=E\Psi \tag{2.1.1}$ 

Donde el operador Hamiltoniano del sistema molecular, en unidades atómicas, está dado por la siguiente expresión:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^{N} \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^{M} \frac{1}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \sum_{i=1}^{N} \sum_{\alpha=1}^{M} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} + \sum_{i=1}^{N} \sum_{j>1}^{N} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{\alpha=1}^{M} \sum_{\beta>\alpha}^{M} \frac{Z_{\alpha}Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}}$$
(2.1.2)

El primero y segundo término en 2.1.2 corresponde a los operadores de energía cinética de los electrones y de los núcleos. El tercer término corresponde a la interacción coulombiana entre núcleos y electrones. Los últimos dos términos representan la repulsión coulombiana entre los electrones y entre los núcleos, respectivamente. Los índices i y j están asociados a las coordenadas de los electrones, mientras que los índices  $\alpha$  y  $\beta$ , están relacionados con las coordenadas de los núcleos.  $M_{\alpha}$  es la razón de la masa del núcleo  $\alpha$  con respecto a la masa del electrón, y Z es el número atómico de los núcleos.

En la aproximación de Born-Oppenheimer se toma en cuenta el hecho de que los núcleos atómicos son mucho más masivos que los electrones. En la tabla 2.1 se muestra la razón entre las masas de los núcleos de diversos elementos comparadas con la masa del electrón. Teniendo en cuenta lo anterior, es posible establecer que el movimiento de los electrones es mucho más rápido que el de los núcleos, por lo que en la aproximación de Born-Oppenheimer las posiciones de los núcleos se consideran fijas [44].

Especie	Masa (Kg)	$M/m_e$
$\overline{m_e}$	$9.1091 \times 10^{-31}$	1
$m_H$	$1.6725 \times 10^{-27}$	1836
$m_C$	$1.0035 \times 10^{-26}$	11010
$m_O$	$1.338 \times 10^{-26}$	14680
$m_P$	$1.2508 \times 10^{-26}$	27530

Tabla 2.1: Razón entre las masas de diversos núcleos respecto a la masa del electrón  $m_e$ .

Bajo la aproximación de Born-Oppenheimer es posible prescindir del término de la energía cinética nuclear, ya que la velocidad para las núcleos se considera despreciable. Además, debido a que los núcleos se encuentran en una posición determinada, el término correspondiente a la repulsión núclear es tomado como una constante adicional del Hamiltoniano Molecular. De esta manera, se define  $\hat{H}_{elec}$  como el Hamiltoniano para la parte electrónica,

$$\hat{H}_{elec} = -\sum_{i=1}^{N} \frac{1}{2} \nabla_{i}^{2} - \sum_{i=1}^{N} \sum_{\alpha=1}^{M} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} + \sum_{i=1}^{N} \sum_{j>1}^{N} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{\alpha=1}^{M} \sum_{\beta>\alpha}^{M} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}}$$
(2.1.3)

El Hamiltoniano electrónico da lugar a la ecuación de Schoedinger para la parte electrónica,

$$\hat{H}_{elec}\Psi_{elec} = E_{elec}\Psi_{elec} \tag{2.1.4}$$

cuya solución es la función de onda electrónica:

$$\Psi_{elec} = \Psi_{elec}(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_{\alpha}\}) \tag{2.1.5}$$

La solución se encuentra parametrizada por las coordenadas nucleares,  $\mathbf{R}_{\alpha}$ , ya que para cada posición que adquieren los núcleos, la nube electrónica adopta una nueva configuración, por lo tanto la energía electrónica también se encuentra parametrizada por las coordenadas nucleares,

$$E_{elec} = E_{elec}(\{\mathbf{R}_{\alpha}\}) \tag{2.1.6}$$

La energía total, está conformada por la energía de la parte electrónica más la constante aditiva correspondiente a la energía de interacción entre los núcleos.

$$E_{tot} = E_{elec} + \sum_{\alpha=1}^{M} \sum_{\beta>\alpha}^{M} \frac{Z_{\alpha}Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}}$$
 (2.1.7)

Las ecuaciones correspondientes a la parte electrónica (2.1.3 a 2.1.7) constituyen la parte central del problema a resolver para un sistema molecular. Si se resuelven las ecuaciones para la parte electrónica, entonces la solución de la parte nuclear se puede obtener utilizando la misma aproximación. Como los electrones se mueven mucho más rápido que los núcleos, es posible reemplazar las coordenadas electrónicas por sus valores promedios, lo cual genera un Hamiltoniano nuclear que considera al movimiento de los núcleos bajo los efectos del campo promedio producido por los electrones,

$$\hat{H}_{nucl} \approx -\sum_{\alpha=1}^{M} \frac{1}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^{2} + \left\langle -\sum_{i=1}^{N} \frac{1}{2} \nabla_{i}^{2} - \sum_{i=1}^{N} \sum_{\alpha=1}^{M} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} + \sum_{i=1}^{N} \sum_{j>1}^{N} \frac{1}{r_{ij}} \right\rangle + \sum_{\alpha=1}^{M} \sum_{\beta>\alpha}^{M} \frac{Z_{\alpha}Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}}$$

$$= -\sum_{\alpha=1}^{M} \frac{1}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^{2} + E_{elec}(\{\mathbf{R}_{\alpha}\}) + \sum_{\alpha=1}^{M} \sum_{\beta>\alpha}^{M} \frac{Z_{\alpha}Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}}$$

$$= -\sum_{\alpha=1}^{M} \frac{1}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^{2} + E_{tot}(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})$$

$$= -\sum_{\alpha=1}^{M} \frac{1}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^{2} + V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})$$
(2.1.8)

La energía total  $E_{tot}$  juega el papel de una energía potencial para el movimiento de los núcleos, esta superficie de energía potencial está generada por el campo promedio producido por los electrones. De esta manera, la ecuación de Schroedinger provee la solución para la parte nuclear,

$$\hat{H}_{nucl}\Psi_{nucl} = E_{nucl}\Psi_{nucl} \tag{2.1.9}$$

Cuya solución corresponde a la función de onda nuclear:

$$\Psi_{nucl} = \Psi_{nucl}(\{\mathbf{R}_{\alpha}\}) \tag{2.1.10}$$

La función de onda total para 2.1.2 obtenida mediante la aproximación de Born-Oppenheimer está dada por la siguiente expresión:

$$\Psi(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_\alpha\}) = \Psi_{elec}(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_\alpha\})\Psi_{nucl}(\{\mathbf{R}_\alpha\})$$
(2.1.11)

De esta forma, mediante la aproximación de Born-Oppenheimer es posible desacoplar la ecuación de Schroedinger para un sistema molécular en una parte electrónica y en una parte nuclear, simplificando notablemente la descripción de los sitemas moleculares.

#### 2.2 Dinámica de sistemas moleculares

La dinámica de un sistema molecular permite simular los procesos asociados con compuestos biológicos, y examinar el proceso de interacción entre sus componentes. Con simulaciones de

dinámica molecular es posible predecir diversos fenómenos presentes en los sistemas moleculares cuyo estudio experimental puede resultar complicado debido a las limitaciones tecnológicas y a las características específicas de cada sistema [45].

Existen diversas maneras de obtener la dinámica de un sistema molecular [46]. Para la derivación de la dinámica de los sistemas moleculares empleados en este trabajo de investigación se hace uso de la aproximación de Born-Oppenheimer. Bajo esta aproximación, los núcleos atómicos se consideran mucho más pesados que los electrones, lo cual permite fijar las coordenadas de los núcleos, y por lo tanto sus posiciones quedan perfectamente definidas. Debido a esto, es posible establecer el límte clásico para describir el movimiento de los núcleos. La forma en que la dinámica es implementada en este trabajo de investigación corresponde a un modelo semi-clásico. En dicho modelo, el movimiento de los núcleos es descrito mediante una ecuación de Newton obtenida a partir del teorema de Ehrenest. Mientras que la parte electrónica es descrita a partir de cálculos estrictamente cuánticos. Este tipo de dinámica se conoce como dinámica de primeros principios (ab initio) de tipo Born-Oppenheimer (BOMD, Born-Oppenheimer Molecular Dynamics) [47]. Los cálculos se realizan para distintos instantes de tiempo en los cuales las moléculas adoptan diferentes configuraciones (frames), y que en conjunto proporcionan la dinámica total del sistema.

#### 2.2.1 Evolución temporal de un operador

El valor esperado de un observable  $\hat{A}$  en un cierto estado  $|\Psi\rangle$  del sistema, está dado por la siguiente expresión:  $\langle \hat{A} \rangle = \langle \Psi | \hat{A} | \Psi \rangle$  (2.2.1)

Calculando la derivada con respecto al tiempo del valor esperado de  $\hat{A}$ ,

$$\frac{d}{dt} \langle \Psi | \hat{A} | \Psi \rangle = \left\langle \frac{\partial \Psi}{\partial t} | \hat{A} | \Psi \right\rangle + \left\langle \Psi | \hat{A} | \frac{\partial \Psi}{\partial t} \right\rangle + \left\langle \Psi | \frac{\partial \hat{A}}{\partial t} | \Psi \right\rangle \tag{2.2.2}$$

Por otro lado, el estado  $|\Psi\rangle$  del sistema cumple con la ecuación de Schroedinger,

$$\hat{H}\Psi = i\frac{\partial|\Psi\rangle}{\partial t} \tag{2.2.3}$$

Sustitiyendo 2.2.3 en 2.2.2,

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{A} \rangle = i \langle \Psi | \hat{H} \hat{A} | \Psi \rangle - i \langle \Psi | \hat{A} \hat{H} | \Psi \rangle + \left\langle \Psi \left| \frac{\partial \hat{A}}{\partial t} \right| \Psi \right\rangle$$
 (2.2.4)

Ordenando los término y utilizando las propiedades del conmutador se obtiene la siguiente ecuación:

 $\frac{d\langle \hat{A} \rangle}{dt} = -i \langle [\hat{A}, \hat{H}] \rangle + \left\langle \frac{\partial \hat{A}}{\partial t} \right\rangle \tag{2.2.5}$ 

Esta última expresión corresponde a la evolución temporal de un operador. A través de dicha relación es posible establecer la ecuación de movimiento para el sistema molecular.

#### 2.2.2 Ecuación de movimiento para el sistema molecular

La relación 2.2.5 es utilizada para el operador de momento lineal,  $\hat{A} = \hat{P}_{\alpha}$ , correspondiente al núcleo  $\alpha$ . Dicho operador no depende explicitamente del tiempo, por lo que el último término de 2.2.5 puede ser despreciado.

 $\frac{d}{dt}\langle \hat{P}_{\alpha} \rangle = -i \left\langle [\hat{P}_{\alpha}, \hat{H}_{nucl}] \right\rangle \tag{2.2.6}$ 

Utilizando el Hamiltoniano nuclear para la parte del conmutador,

$$[\hat{P}_{\alpha}, \hat{H}] = [\hat{P}_{\alpha}, \frac{\hat{P}_{\alpha}^{2}}{2M_{\alpha}} + V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})]$$
 (2.2.7)

$$V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\}) = E_{elec}(\{\mathbf{R}_{\alpha}\}) + \sum_{\alpha=1}^{M} \sum_{\beta>\alpha}^{M} \frac{Z_{\alpha}Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}}$$
(2.2.8)

debido a que  $\hat{P}_{\alpha}$  conmuta consigo mismo y sus potencias,

$$[\hat{P}_{\alpha}, \hat{P}_{\alpha}^{2}] = 0 \tag{2.2.9}$$

$$[\hat{P}_{\alpha}, \hat{H}] = [\hat{P}_{\alpha}, V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})] = [-i\nabla_{\alpha}, V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})]$$
(2.2.10)

El conmutador obtenido en 2.2.10 se debe aplicar sobre una función arbitraria para ser evaluado,

$$[\nabla_{\alpha}, V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})]\Psi = \nabla_{\alpha}[V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})\Psi] - V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})[\nabla_{\alpha}\Psi] = \Psi[\nabla_{\alpha}V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})]$$
(2.2.11)

En el resultado anterior se han utilizado las propiedades del operador gradiente. Finalmente, sustituyendo el resultado de 2.2.11 en 2.2.7,

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{P}_{\alpha} \rangle = -\langle \nabla_{\alpha} V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\}) \rangle \tag{2.2.12}$$

Este resultado corresponde al teorema de Eherenfest, el cual permite establecer una conexión con el límite clásico para el movimiento de los núcleos. El término  $-\langle \nabla_{\alpha} V(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})\rangle = \mathbf{F}_{\alpha}(\{\mathbf{R}_{\alpha}\})$  representa la fuerza sistemática que produce el movimiento de los núcleos, y está asociado con el potencial definido en 2.1.8, en el cual, la energía promedio de los electrones juega el papel de energía potencial para los núcleos atómicos. Debido a que las coordenadas de los núcleos se encuentran dentro de la aproximación clásica en todo momento, es posible utilizar la expresión clásica para el momento de los núcleos atómicos  $P_{\alpha} = M_{\alpha} \mathbf{V}_{\alpha} = M_{\alpha} \dot{\mathbf{R}}$  en 2.2.12, con lo cual se obtiene la siguiente ecuación:

 $M_{\alpha} \frac{d^2 \mathbf{R}_{\alpha}}{dt^2} = \mathbf{F}_{\alpha}(\{\mathbf{R}_{\alpha}\}) \tag{2.2.13}$ 

La energía correspondiente a la parte electrónica proporciona la fuerza que determina el movimiento de los núcleos y es calculada en cada paso de la dinámica. Por lo tanto, la ecuación 2.2.13 proporciona la dinámica del sistema molecular a través del movimiento de los núcleos atómicos mediante una ecuación de Newton [48].

La dinámica del sistema molecular descrita anteriormente es conocida como dinámica de tipo Born Oppenheimer (BOMD), el cual es un método estándar para llevar a cabo dinámicas de sistemas moleculares y que es implementado a través de un código práctico y eficiente, ya que la parte electrónica se mantiene estática en cada paso de la simulación [48].

Existen otros métodos para llevar a cabo las simulaciones de dinámica molecular, como es el caso de una dinámica de tipo Ehrenfest. En este tipo de simulaciones el movimiento de los núcleos también evoluciona a través de una ecuación de Newton pero la parte electrónica depende del tiempo, lo cual hace que su implementación sea más compleja para sistemas de mayor tamaño y el costo computacional incrementa de dos a cuatro veces más que una dinámica de tipo BOMD [49]. Las simulaciones de tipo Eherenfest están orientadas principalmente a procesos como la absorción de luz, la ignición de reacciones químicas y las colisiones ión-átomo, dichos procesos están relacionados con estados electrónicos excitados y que dependen de su evolución temporal [50].

#### 2.3 Cálculos de estructura electrónica

El método elegido en este trabajo de investigación para llevar a cabo los cálculos de estructura electrónica es la **Teoría de los Funcionales de la Densidad** (o **DFT**, por sus siglas en inglés, Density Functional Theory).

Con base en los postulados de la mecánica cuántica, todas las propiedades observables de un sistema están contenidas en la función de onda  $\Psi$ . Sin embargo, en la práctica es realmente complicado resolver la ecuación de Schroedinger para un sistema multielectrónico. Esto se debe a que la función de onda para N partículas depende de 3N variables de posición más N variables de espín, por lo que solo es posible conocer la solución analítica para un número reducido de sistemas modelo (átomos hidrogenoides) y en su mayoría requieren el uso de herramientas de cómputo para su descripción.

Pierre Hohenberg y Walter Kohn establecieron los fundamentos teóricos para poder trabajar de forma alternativa con la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ . La densidad electrónica resulta ser una cantidad mucho más simple de calcular que la función de onda, dado que sólo depende de tres coordenadas espaciales.

Por otro lado, existe una relación entre la densidad electrónica y las variables que fijan completamente a un sistema molecular. Estas variables son el número de partículas, N, cuyo valor está dado por la siguiente expresión:

 $N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \tag{2.3.1}$ 

y el potencial de interacción entre los núcleos y los electrones,

$$v(\mathbf{r}) = -\sum_{i=1}^{N} \sum_{\alpha=1}^{M} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}}$$
(2.3.2)

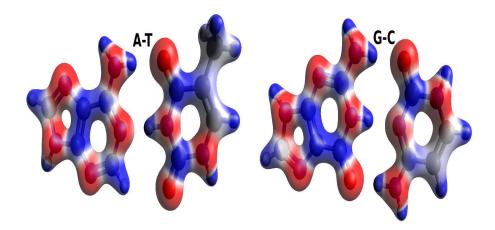


Figura 2.3.1: Isosuperficies de densidad electrónica para AT y GC con un valor de  $0.1 \ e/ua^3$ . En la imagen se observan las densidades electrónicas de los pares de bases de Watson-Crick, AT y GC, las cuales adoptan una forma específica para cada configuración nuclear. Las zonas de mayor densidad electrónica están señaladas en color rojo y las zonas de menor densidad en color azul.

El término en 2.3.2 representa un potencial externo para los electrones, que fija completamente al sistema ya que la nube electrónica se distribuye de acuerdo a la configuración nuclear de las moléculas. En la figura 2.3.1 se observa que existe una relación entre las densidades electrónicas de AT y GC, obtenidas en estado gaseoso bajo el nivel de teoría discutido más adelante, y sus respectivas configuraciones nucleares, ya que para cada configuración nuclear la densidad electrónica adopta una forma específica. De esta manera, la densidad electrónica de cada molécula posee propiedades únicas definidas a través de  $v(\mathbf{r})$  y N.

#### 2.3.1 Teoremas de Hohenberg y Kohn

Los teoremas de Hohenberg y Kohn [51] aportan el formalismo teórico para el cálculo de las propiedades de un sistema multielectrónico a partir de la densidad electrónica. El primer teorema de Hohenberg y Kohn establece que existe una relación uno a uno entre el potencial externo  $v(\mathbf{r})$  y la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ . Adicionalmente probaron que para moléculas en el estado fundamental no degenerado, la energía del sistema obtenida mediante el principio variacional, queda determinada unívocamente por la densidad electrónica.

**Teorema 1** El potencial externo  $v(\mathbf{r})$  está determinado, dentro de una constante aditiva, por la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ .

Para la demostración de este teorema se considera la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$  para un sistema no degenerado de N-electrones en el estado base. Además se proponen dos potenciales externos v y v' que difieren a lo más por una constante. Cada uno de estos potenciales externos proporcionan la misma densidad  $\rho(\mathbf{r})$  para el estado fundamental. De esta manera, se tienen dos hamiltonianos,  $\hat{H}$  y  $\hat{H}'$ , cuyas densidades en el estado base son las mismas, aunque sus respectivas funciones de onda normalizadas  $\Psi$  y  $\Psi'$  sean diferentes. Tomando  $\Psi'$  como una función de prueba para  $\hat{H}$ ,

$$E_{0} < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle = E'_{0} + \int \rho(\mathbf{r}) \left[ v(\mathbf{r}) - v'(\mathbf{r}) \right] d\mathbf{r} \qquad (2.3.3)$$

donde  $E_0$  y  $E'_0$  corresponden a la energía del estado base de  $\hat{H}$  y  $\hat{H}'$ , respectivamente. De manera similar, se considera a la función de onda  $\Psi$  como una función de prueba para  $\hat{H}'$ ,

$$E_0' < \langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle + \langle \Psi | \hat{H}' - \hat{H} | \Psi \rangle = E_0 - \int \rho(\mathbf{r}) \left[ v(\mathbf{r}) - v'(\mathbf{r}) \right] d\mathbf{r}$$
 (2.3.4)

Sumando las ecuaciones 2.3.3 y 2.3.4 obtenemos  $E_0 + E'_0 < E'_0 + E_0$ , lo cual representa una contradicción, por lo tanto no puede haber dos potenciales externos  $v(\mathbf{r})$  que proporcionen la misma densidad electrónica para el estado base. De esta manera  $\rho(\mathbf{r})$  determina N y  $v(\mathbf{r})$ .

El segundo teorema de Hohenberg y Kohn establece la existencia de un funcional universal escrito en términos de la densidad electrónica.

**Teorema 2** Puesto que  $\Psi$  es un funcional de  $\rho(\mathbf{r})$ , la energía cinética y la energía de interacción también son funcionales de la densidad. Entonces es posible definir el funcional  $F[\rho(\mathbf{r})]$ , el cual es un funcional universal válido para cualquier número de partículas y cualquier potencial externo. Dicho funcional permite definir la energía en su forma funcional de la siguiente forma:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = F[\rho(\mathbf{r})] + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r}$$
 (2.3.5)

cuyo valor mínimo, correspondiente al estado base, se obtiene para el valor correcto de  $\rho(\mathbf{r})$ .

A partir de este teorema se deduce que la energía es un funcional de la densidad, donde  $F[\rho(\mathbf{r})]$  es el funcional universal de Hohenberg y Kohn,

$$F[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_x^{HK}[\rho(\mathbf{r})] + E_c^{HK}[\rho(\mathbf{r})]$$
(2.3.6)

que está compuesto por la energía cinética de los electrones  $T[\rho(\mathbf{r})]$ , la energía de repulsión coulombiana entre los electrones  $J[\rho(\mathbf{r})]$ , la energía de intercambio  $E_x^{HK}[\rho(\mathbf{r})]$ , y la energía de correlación  $E_c^{HK}[\rho]$ . La notación entre corchetes indica que las cantidades son funcionales y que en este caso dependen de la función densidad.  $F[\rho(\mathbf{r})]$  recibe el nombre de funcional universal, ya que sólo incluye términos que están relacionados con la parte electrónica mediante la energía cinética y potencial, pero es independiente del potencial externo.

De manera tradicional, en el principio variacional se trabaja con una función de onda de prueba que sirve para minimizar a la energía, sin embargo se propone una manera análoga utilizando una densidad electrónica de prueba  $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$ , que cumple con las condiciones  $\tilde{\rho}(\mathbf{r}) \geq 0$  y  $\int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$ , tal que,

$$E_0 \le E[\tilde{\rho}(\mathbf{r})] \tag{2.3.7}$$

donde  $E[\tilde{\rho}(\mathbf{r})]$  es la energía en su forma funcional.

El segundo teorema de Hohenberg-Kohn [52], establece que para cualquier densidad de prueba, la energía obtenida mediante su forma funcional, es un límite superior a la verdadera energía

del estado fundamental. Este teorema nos garantiza que la energía tiene su valor mínimo  $E_0$  si la densidad electrónica corresponde a la del estado base  $\rho_0$ .

Se debe tener en cuenta que  $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$  determina su propia  $\tilde{v}(\mathbf{r})$  con su correspondiente Hamiltoniano  $\hat{H}$  con su respectiva función de onda asociada,  $\tilde{\Psi}$ , la cual es tomada como función de prueba para el sistema de interés con un potencial externo  $v(\mathbf{r})$ ,

$$\langle \tilde{\Psi} | \hat{H} | \tilde{\Psi} \rangle = \int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\tilde{\rho}(\mathbf{r})] = E[\tilde{\rho}(\mathbf{r})] \ge E[\rho(\mathbf{r})]$$
 (2.3.8)

Asumiendo que  $E[\rho(\mathbf{r})]$  es diferenciable, el principio variacional 2.3.7 requiere que la densidad del estado base cumpla con el principio estacionario, bajo las constricciones impuestas por la densidad electrónica,

$$\delta \left\{ E[\rho(\mathbf{r})] - \mu \left[ \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - N \right] \right\} = 0 \tag{2.3.9}$$

lo cual conduce a la ecuación de Euler-Lagrange,

$$\mu = \frac{\delta E[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = v(\mathbf{r}) + \frac{\delta F[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$$
(2.3.10)

Donde la cantidad  $\mu$  es identificado como el potencial químico. La ecuación 2.3.10 conduce a la densidad electrónica del estado base, la cual permite determinar la energía electrónica a través de 2.3.5. Sin embargo, estos teoremas son de caracter existencialista ya que sólo indican la existencia de una función  $\rho(\mathbf{r})$ , la cual es una alternativa a la función de onda, y que es mucho más simple de manipular, pero no indica como calcular la energía en términos de  $\rho(\mathbf{r})$  de manera explicita.

En la formulación de Hohenberg y Kohn, no conocemos la forma explicita del funcional  $F[\rho(\mathbf{r})]$  en términos de la densidad electrónica, ya que desconocemos las expresiones para la energía cinética  $T[\rho(\mathbf{r})]$ , para la energía de intercambio,  $E_x^{HK}[\rho(\mathbf{r})]$ , y para la energía de correlación  $E_c^{HK}[\rho(\mathbf{r})]$ .

La energía y las propiedades del sistema son determinadas una vez que el funcional  $F[\rho(\mathbf{r})]$  es conocido. Por lo tanto, para hacer uso de la teoría es indispensable utilizar aproximaciones para estimar las cantidades que constituyen la forma de dicho funcional. Una aproximación empleada de manera exitosa para obtener la densidad electrónica es la formulación propuesta por Kohn-Sham, cuyas principales características se describen a continuación.

## 2.3.2 Formulación de Kohn-Sham para los cálculos de estructura electrónica

Walter Kohn y Lu Sham [53] propusieron una forma alternativa de obtener la energía de un sistema multielectrónico, la cual es expresada como un funcional de la densidad. La aproximación de Kohn-Sham se basa en introducir un sistema formado por N electrones no interactuantes, donde la densidad electrónica de este sistema es igual a la densidad electrónica exacta del sistema interactuante. En dicha aproximación,  $T[\rho(\mathbf{r})]$  es reemplazado por el funcional de la

energía cinética  $T_s[\rho(\mathbf{r})]$ , que corresponde a un funcional que describe al sistema no interactuante, y la diferencia entre estos dos funcionales es absorbida en la energía de intercambio y correlación. De esta manera, el funcional universal es escrito de la siguiente forma:

$$F[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$$
(2.3.11)

donde

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = E_x[\rho(\mathbf{r})] + E_c[\rho(\mathbf{r})] + T[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho]$$
(2.3.12)

 $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$  es la energía de intercambio y correlación que contiene la corrección  $T[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho(\mathbf{r})]$  que se considera relativamente pequeña. La expresión para la energía ahora está en términos del funcional de la energía cinética del sistema no interactuante y la energía de intercambio y correlación,

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$$
(2.3.13)

donde ahora el funcional de intercambio y correlación queda expresado de la siguiente manera:

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = \int \epsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r}), \nabla^2(\rho(\mathbf{r}), \cdots]$$
 (2.3.14)

el término  $\epsilon_{xc}$  representa la densidad de energía de intercambio y correlación por electrón para un sistema multielectrónico no interactuante con densidad  $\rho(\mathbf{r})$ , el cual puede depender de la densidad electrónica, del gradiente de la densidad y de las derivadas del gradiente de la densidad.

Adicionalmente, bajo la aproximación de Kohn-Sham se busca remplazar un sistema de muchos electrones por el problema de un solo electrón en presencia del campo efectivo producido por los demás electrones, de manera similar que en la teoría de Hartree-Fock, se propone el uso de orbitales para calcular la densidad electrónica. Para ello, se propone el uso de una función de onda monodeterminantal  $\Psi_0(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)$ , compuesta por un conjunto de espín-orbitales  $\{\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_a, \psi_b, \dots, \psi_N\}$ , con la cual es posible obtener una expresión para la energía cinética del sistema no interactuante,

$$T_s[\rho] = \sum_{a=1}^{N} \int \psi_a^*(\mathbf{x}_i) \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) \psi_a(\mathbf{x}_i) d\mathbf{x}_i$$
 (2.3.15)

cuya densidad corresponde a la densidad del sistema real,

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{a=1}^{N} \psi_a^*(\mathbf{x}_i) \psi_a(\mathbf{x}_i)$$
 (2.3.16)

Considerando el principio variacional de la energía en su forma funcional, se propone una función Lagrangiana con la constricción  $N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$ ,

$$\mathcal{L}[\rho(\mathbf{r})] = E[\rho(\mathbf{r})] - \mu \left( \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right)$$
 (2.3.17)

Haciendo uso del principio estacionario  $\delta \mathcal{L} = 0$ ,

$$\int \delta \rho(\mathbf{r}) \left[ \frac{\delta T_s[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + \frac{\delta E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \right] d\mathbf{r} = 0$$
 (2.3.18)

Los términos que aparecen en 2.3.18 corresponden a un sistema de electrones no interactuantes en presencia de un potencial efectivo,

$$v_{eff}(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}(\mathbf{r})$$
(2.3.19)

donde el potencial de intercambio-correlación queda establecido a través de la siguiente expresión:

 $v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}[(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$  (2.3.20)

Para obtener las ecuaciones que cumplen con el principio estacionario, en la ecuación 2.3.18 se calculan las variaciones en la densidad,

$$\delta\rho(\mathbf{r}) = \sum_{a=1}^{N} \delta\psi_a^*(\mathbf{x}_i)\psi_a(\mathbf{x}_i) + C.C.$$
 (2.3.21)

sustituyendo 2.3.21 en 2.3.18 y haciendo una derivada implicita respecto a los orbitales,

$$\delta \mathcal{L} = \sum_{a=1}^{N} \int d\mathbf{x}_{i} \delta \psi_{a}^{*}(\mathbf{x}_{i}) \left\{ \left[ -\frac{1}{2} \nabla_{i}^{2} + v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}(\mathbf{r}) \right] \psi_{a}(\mathbf{x}_{i}) - \sum_{b=1}^{N} \epsilon_{ab} \psi_{b}(\mathbf{x}_{j}) \right\} + C.C. = 0$$

$$(2.3.22)$$

Para  $\delta \psi_a(\mathbf{x}_i) \neq 0$ , se obtiene una ecuación de valores propios,

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 + v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + v_{xc}(\mathbf{r}) \right] \psi_a(\mathbf{x}_i) = \sum_{b=1}^N \epsilon_{ba} \psi_b(\mathbf{x}_j)$$
(2.3.23)

donde  $\epsilon_{ba}$  representan los términos de una matriz hermitiana. Haciendo una transformación unitaria en 2.3.23, se obtiene la forma diagonalizada de la ecuación de valores propios:

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff}(\mathbf{r}) \right] \psi_a(\mathbf{x}_i) = \epsilon_a \psi_a(\mathbf{x}_i)$$
 (2.3.24)

La ecuación de Kohn-Sham debe ser resuelta de forma auto-consistente para una densidad de prueba construida a través de un conjunto base de espín-orbitales. La solución obtenida mediante 2.3.24 proporciona un conjunto mejorado de orbitales electrónicos  $\{\psi_a(\mathbf{x}_i)\}$ , con los cuales se obtiene una nueva densidad electrónica. Dicho proceso se repite hasta alcanzar un valor mínimo para la energía. Todo esto se realiza bajo un cierto nivel de teoría en el que se especifique el conjunto base de espín-orbitales y la aproximación correspondiente a la energía de intercambio-correlación.

Con el método de DFT es posible obtener la energía para un sistema multielectrónico con un costo de cómputo accesible y con un nivel de precisión aceptable para la descripción de sistemas moleculares. De esta manera la energía total dada por la ecuación 2.1.7 queda expresada de la forma siguiente:

$$E_{tot}(\{\mathbf{R}_{\alpha}\}) = E_{elec}^{DFT}(\{\mathbf{R}_{\alpha}\}) + \frac{1}{2} \sum_{\alpha=1}^{M} \sum_{\beta > \alpha}^{M} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{R_{\alpha\beta}}$$
(2.3.25)

La energía de 2.3.25 proporciona la fuerza que determina el movimiento de los núcleos atómicos, donde la energía para la parte electrónica es obtenida mediante DFT.

#### 2.3.3 Nivel de teoría para los cálculos en DFT

El propósito de DFT es obtener la densidad electrónica resolviendo la ecuación de onda independiente del tiempo utilizando una función monodeterminante para los orbitales moleculares. Los orbitales moleculares se determinan después de resolver las ecuaciones de Khon-Sham para un solo electrón, que a su vez son el resultado de aplicar el principio variacional de la energía.

El método de DFT ha sido utilizado ampliamente en la caracterización de los componentes moleculares del ADN [54, 55, 56] y en la descripción de clusters metálicos [57, 58]. De manera similar, se ha implementado para investigar el comportamiento de las bases nucleicas del ADN interactuando con mallas de grafeno y nitruro de boro [59, 60], además dicho nivel de teoría se ha utilizado para investigar los daños en la estructura del ADN causado por sulfitos [61] y por aductos de nicotina [62].

Los cálculos de DFT son realizados utilizando el funcional híbrido B3 para la energía de intercambio y el funcional LYP para la energía de correlación (el nivel de teoría se denota en la forma B3LYP) [63, 64] (descrito en el apéndice A). La elección de dicho funcional es debido a que ha sido implementado previamente en sistemas conformados por NPs metálicas (Au) interactuando con las bases nucleicas del ADN formando pares de tipo Watson-Crick [39, 40].

Adicionalmente, el funcional B3LYP se ha utilizado para describir teóricamente el comportamiento de NPs de Ni de mayor tamaño ( $Ni_{55}$ ) interactuando con compuestos orgánicos, tales como el etileno [65]. La elección de los funcionales adecuados para la descripción de los metales de transición sigue siendo un tema de debate. Sin embargo, el éxito en las predicciones depende de las propiedades específicas del sistema que se desean calcular [66, 67, 68, 69].

Los átomos de Ni son descritos por el potencial efectivo LANL2DZ (Efective Core Potential, ECP, por sus siglas en inglés). El ECP simula 10 electrones de valencia, congelando un núcleo interno de tipo Ar de 18 electrones (ver apéndice B). Dicho potencial efectivo se ha implementado para investigar las propiedades estructurales de las NPs de Ni [70], así como en la descripción teórica de clusters de Au dopados con Ni [71]. El uso del ECP proporcionan resultados precisos que disminuyen notablemente los tiempos de cómputo.

Por otro lado, las bases nucleicas A, G, C, T, y las moléculas de agua  $H_2O$  del solvente, se describen través de la base de orbitales moleculares  $6-31G^*$  (ver apéndice B). Este conjunto base provee resultados aceptables tanto para sistemas constituidos por moléculas biológicas, como para sistemas compuestos por moléculas de agua [72, 73, 74].

El sistema molecular bajo investigación considera a los pares de tipo Watson-Crick y a las NPs de Ni inmersas en un medio acuoso, donde las moléculas de agua se consideran explícitamente. Tal sistema molecular se encuentra en un estado condensado, donde las densidades integran una nube continua de electrones. Debido a esto, no se requiere incluir efectos adicionales de dispersión en el cálculo de las contribuciones energéticas del sistema molecular.

Adicionalmente, se ha utilizado un grid de 3000 puntos por átomo para la integración numérica de las energías de intercambio y correlación, imponiendo una precisión para la energía de  $10^{-6}$  ua. La carga total del sistema (constituido por las nanopartículas de Ni, más las bases nucleicas, más el bulto de agua) es neutra. La multiplicidad del espín del sistema total se establece en 1 (cálculos preliminares de las NPs de Ni coordinados con algunas moléculas de agua, e interactuando con las bases nucleicas del ADN, dan una energía mínima cuando la multiplicidad del sistema es la más baja).

El nivel de teoría aplicado en este trabajo, B3LYP/LANL2DZ, proporciona resultados apropiados debido a la inclusión de efectos relativistas en el cálculo de las propiedades de los nanoclusters metálicos [75]. Además provee resultados alentadores en la descripción del proceso de oxidación a través de compuestos metálicos [76], y en el cálculo de los espectros vibracionales de compuestos orgánicos e inorgánicos específicos [77].

Los cálculos fueron realizados con el software TeraChem [78, 79]. Este software es relativamente rápido debido al uso de tarjetas de procesamiento de gráficos (GPU) para resolver las ecuaciones de DFT. Inicialmente se emplearon tres tarjetas GPU del tipo GeForce GTX 1080, en la etapa final de este trabajo de investigación dichas tarjetas fueron reemplazadas por dos tarjetas del tipo Tesla V100, las cuales disminuyeron el tiempo de cómputo considerablemente. Adicionalmente, el software TeraChem ha sido utilizado en simulaciones de dinámica molecular de tipo BOMD para analizar el comportamiento de compuestos orgánicos inmersos en un solvente conformado por moléculas de etanol proporcionando resultados lo suficientemente precisos [80].

El método de DFT es utilizado en combinación con dinámica molecular para la descripción del movimiento de los núcleos atómicos que se encuentran inmersos en el campo de los electrones (estos constituyen el conjunto de partículas descritas a partir de cálculos cuánticos). Las fuerzas sobre los núcleos son obtenidas integrando numéricamente las ecuaciones de movimiento de Newton utilizando el método de Verlet [81, 82, 83]:

$$\mathbf{F}_i = -\nabla_i V(\{\mathbf{R}_\alpha\}) \qquad ; \qquad V(\{\mathbf{R}_\alpha\}) = E_{elec}^{DFT}|_{\{\mathbf{R}_\alpha\}}$$
 (2.3.26)

Como se ha mencionado anteriormente, la energía electrónica  $E_{elec}^{DFT}$  depende en forma paramétrica de las coordenadas nucleares y, por lo tanto, se considera como un potencial en el movimiento de los núcleos. El modelo para imponer las condiciones macroscópicas (referentes a la temperatura ambiente y el volumen) del sistema molecular se analizan más adelante.

### 2.4 Optimización de las estructuras moleculares

Las estructuras que son utilizadas para conformar a los sistemas moleculares son optimizadas mediante el método de DFT. Estas estructuras corresponden a los reactivos del sistema, es decir, a las bases nucleicas del ADN, y a las NPs de Ni. El objetivo de la optimización es verificar que los cálculos realizados bajo el nivel de teoría especificado anteriormente reproduzcan de manera favorable las principales características reportadas en la literatura para dichos compuestos. Los cálculos de optimización fueron realizados en el software TeraChem.

Las partículas  $Ni_2$  y  $Ni_3$  son elegidas como una primera aproximación para analizar el comportamiento de las NPs de Ni interactuando con moléculas biológicas. Adicionalmente, las partículas  $Ni_2$  y  $Ni_3$  debido a su tamaño son capaces de traspasar las barreras celulares e interactuar directamente con los elementos fundamentales que conforman al ADN [65, 70].

Para la optimización de las nanopartículas de Ni en el vacío se probaron diferentes multiplicidades del espín hasta alcanzar la energía mínima. Las multiplicidades utilizadas para la optimización de las estructuras son M=1,3,5. De esta manera, la energía del estado base para  $Ni_2$  y  $Ni_3$  se obtiene con M=3, lo cual corresponde a un valor de la multiplicidad reportado en la literatura [84]. En la figura 2.4.1 se observan las distancias de enlace de las estructuras optimizadas  $Ni_2$  y  $Ni_3$ , mientras que las distancias reportadas en la literatura son indicadas entre paréntesis. Para el caso de  $Ni_2$  la distancia de enlace obtenida mediante los cálculos teóricos es muy cercana a la distancia reportada de manera experimental, mientras que en el caso de  $Ni_3$  las distancias de dos de los enlaces están dentro del orden de magnitud reportado de manera teórica. El análisis de los valores de dichas distancias aún sigue siendo un tema de estudio ya que no se han reportado resultados experimentales para el caso de  $Ni_3$ .

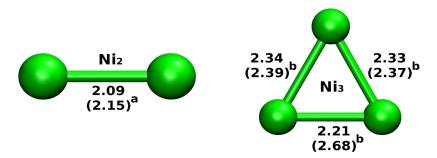


Figura 2.4.1: Estructuras optimizadas de  $Ni_2$  y  $Ni_3$ . En la figura se observan las distancias de enlace en Å entre los átomos de Ni. El valor en (a) corresponde a la distancia obtenida experimentalmente para  $Ni_2$  [85]. Mientras que para  $Ni_3$  aún no se han reportado valores de manera experimental, por lo que los resultados se comparan con valores obtenidos teóricamente (b) registrados en [86].

Adicionalmente se reportan las frecuencias vibracionales en  $cm^{-1}$  obtenidas mediante la optimización de las estructuras moleculares. En la tabla 2.2 se observa que el valor de la frecuencia vibracional de  $Ni_2$  se encuentra dentro del orden de magnitud reportado de manera experimental. Sin embargo, para el caso de  $Ni_3$  los resultados obtenidos son muy similares a los valores reportados experimentalmente.

Tabla 2.2: Frecuencias vibracionales para  $Ni_2$  y  $Ni_3$ .

	1	 
$Ni_2$	$Ni_3$	
$\overline{356.68 (330)^a}$	$198.86 (198)^b$	
_	$312.23 \ (300)^b$	
_	$231.16 \ (230)^c$	

Frecuencias en  $cm^{-1}$ . Los valores experimentales se muestran entre paréntesis, <sup>a</sup>Ref. [87], <sup>b</sup>Ref. [88], <sup>c</sup>Ref. [89].

Por otro lado, las estructuras moleculares iniciales de las bases nucleicas del ADN formando pares de tipo Watson-Crick fueron obtenidas en [90] y posteriormente modificadas y optimizadas por separado para ser utilizadas en las simulaciones de dinámica molecular.

La optimización de los pares de tipo Watson-Crick fueron realizadas con el software TeraChem. Las estructuras moleculares con una energía mínima han sido obtenidas para M=1. En la figura 2.4.2 se observan las estructuras moleculares optimizadas, y se pueden apreciar en color amarillo las distancias características entre los átomos que conforman a los puentes de hidrógeno que mantienen unidas a las bases formando pares de tipo Watson-Crick. Los valores de las distancias obtenidas de manera teórica mediante la optimización son muy cercanos con los reportados experimentalmente.

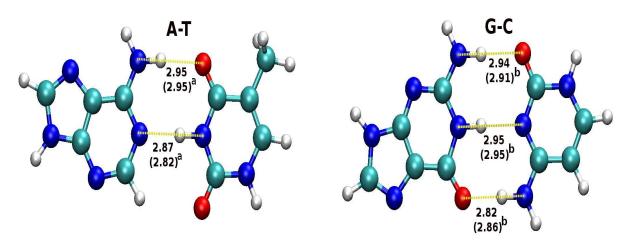


Figura 2.4.2: Estructuras optimizadas de AT y GC. En la figura se observan las distancias características de los átomos que conforman a los puentes de hidrógeno que mantienen unidas a las bases formando pares de tipo Watson-Crick. Los resultados entre paréntesis corresponden a los valores obtenidos experimentalmente para AU [91] y GC [92].

La optimización de los reactivos que conforman a los sistemas moleculares permite garantizar que las estructuras utilizadas durante la simulación sean las adecuadas y que reproduzcan las propiedades y características que han sido reportadas de manera teórica y experimental.

Para el caso de las moléculas de agua, su optimización es llevada a cabo mediante la función de distribución radial, la cual permite determinar si dichas moléculas reproducen las principales

características de un bulto de agua bajo las condiciones de densidad y temperatura necesarias para modelar un sistema biológico. Dichos resultados son expuestos dentro del modelo molecular.

#### 2.4.1 Potencial electrostático molecular

El Potencial Electrostático Molecular (PEM) es calculado a partir de las estructuras moleculares optimizadas, esto con el objetivo de identificar las zonas de mayor afinidad entre los compuestos. De esta manera, el PEM puede sugerir las posibles rutas de reacción y ser de gran utilidad para describir el comportamiento de los compuestos al estar inmersos en el medio acuoso. Los cálculos fueron realizados en el programa GAUSSIAN. Para que los cálculos sean consistentes se ha utilizado el mismo nivel de teoría que en el caso de la optimización de cada compuesto.

El *PEM* está definido mediante la siguiente expresión [93]:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\mathbf{R}_{\alpha} - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')d\mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}$$
(2.4.1)

La ecuación 2.4.1 (en unidades atómicas) permite obtener el valor del potencial electrostático producido por la distribución de carga sin perturbar de una molécula en un punto  $\mathbf{r}$ .

El primer término del lado derecho de la ecuación 2.4.1 determina el potencial electrostático producido por los núcleos que conforman a la molécula.  $Z_{\alpha}$  y  $\mathbf{R}_{\alpha}$  son las cargas y las posiciones de los núcleos, respectivamente. La carga de los núcleos distribuyen a la nube electrónica que rodea a la molécula. El segundo término proporciona el potencial electrostático producido por la distribución de carga de los electrones situada en  $\mathbf{r}'$ . Dicha cantidad juega un papel relevante en el proceso de interacción entre los compuestos, ya que la atracción electróstatica se lleva a cabo a través de la densidad de carga electrónica que rodea a las moléculas.

Una manera de visualizar las zonas de PEM es a través de isosuperficies de potencial. Estas isosuperficies son generadas calculando el valor del potencial en diferentes puntos del espacio, seleccionando aquellos que tienen un mismo valor  $C_0$ , tal que  $V(\mathbf{r}_i) = C_0$ . Esta representación es utilizada como un mapa de potencial electrostático que exhibe las regiones donde las moléculas tiene una mayor afinidad electrónica.

En la figura 2.4.3 se observan las isosuperficies de PEM para las nanopartículas de Ni, para un valor de -0.015 ua y 0.015 ua. En color azul se muestran las regiones de PEM positivo, las cuales se comportan como receptores de electrones. Dichas regiones se encuentran sobre los extremos de las moléculas. Las isosuperficies de PEM negativo sobre las moléculas está representado en color rojo. Estas regiones se encuentran rodeando a las moléculas por la parte central. Dichas isosuperficies de PEM coinciden con las reportadas teóricamente [84].

Por otro lado, en la figura 2.4.4 se muestran las isosuperficies de PEM para las bases nucleicas AT y GC formando pares de tipo Watson-Crick para un valor de -0.03 ua y -0.04 ua,

respectivamente. En la imagen se pueden observar que las regiones de PEM están ubicadas principalmente sobre los átomos de oxígeno que conforman a los puentes de hidrógeno, así como sobre ciertos átomos de nitrógeno que están sobre los anillos de A y G. En este caso se observa que las isospuerficies exhiben zonas con una abundancia relativa de electrones, por lo que estos sitios pueden indicar las posibles zonas de reacción entre los compuestos.

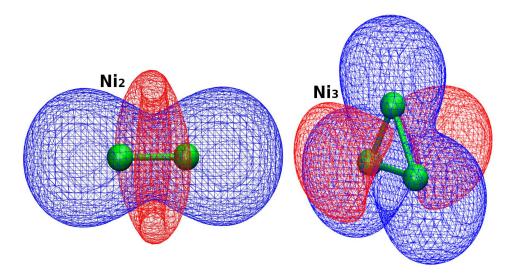


Figura 2.4.3: Isosuperficies de PEM para las nanopartículas  $Ni_2$  y  $Ni_3$ . En color azul  $(0.15\ ua)$  se muestran las regiones de mayor afinidad electrónica debido a la ausencia relativa de electrones. Estas zonas se encuentran sobre los extremos de las moléculas. Mientras que en rojo  $(-0.15\ ua)$  se muestran las regiones de potencial negativo debido a la abundancia relativa de electrones, y que se encuentran alrededor de la parte central de las moléculas.

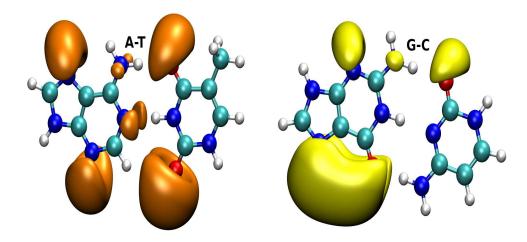


Figura 2.4.4: Isosuperficies de PEM para AT y GC a -0.03 y -0.04 ua, respectivamente. En la figura se observa que las regiones de PEM se encuentran sobre los átomos de oxígeno que conforman a los puentes de hidrógeno de los pares de tipo Watson-Crick, así como de ciertos atómos de nitrógeno que se encuentran solamente sobre las estructuras de A y G.

En las figuras 2.4.3 y 2.4.4 se observa que en el caso de las NPs de Ni presentan amplias zonas de interacción en los extremos de las moléculas (receptores), mientras las bases nucleicas formando pares de tipo Watson-Crick solo exhiben sitios de PEM negativo, lo cual implica una abundancia relativa de electrones (donantes). Dichas características de ambos reactivos indican posibles canales de reacción donde se pueden llevar a cabo la formación de nuevos enlaces.

Adicionalmente, el PEM permite sugerir las orientaciones iniciales entre los reactivos. Alrededor de las NPs de Ni se encuentran isosuperficies de PEM negativo, y las moléculas de agua poseen una mayor densidad de electrones cerca de los átomos de oxigeno, dichos átomos son mucho más masivos que los átomos de hidrógeno, los cuales definen regiones de carga positiva debido a la polarización de las moléculas. De esta manera, la parte central de las NPs de Ni puede repeler a los átomos de oxígeno con mayor facilidad y desplazarse a través del medio acuoso, mientras que los extremos de las NPs pueden coordinarse con las moléculas de agua. Se debe tener en cuenta que la inclusión del medio acuoso puede tener efectos sobre las regiones de PEM y limitar la capacidad de reacción de los compuestos.

Una vez que se han optimizado las estructuras de los reactivos y se ha definido el nivel de teoría para llevar a cabo las simulaciones, es posible definir las características principales de los sistemas moleculares que permitan investigar las interacciones entre los compuestos. En el siguiente capítulo se describe la forma en que están constituidos los sistemas moleculares y la manera en que se consideran los efectos termodinámicos que reproducen las condiciones de un sistema biológico.

# Capítulo 3

# Modelo Molecular

Los sistemas biológicos están sujetos a condiciones específicas de temperatura, volumen y densidad que deben de ser consideradas en las simulaciones de los pares de base de tipo Watson-Crick interactuando con las nanopartículas de Ni. Los detalles del modelo molecular y la forma en que se incorporan dichas variables se proporcionan a continuación. En las siguientes secciones, la discusión se centra en los siguientes temas: i) el modelo de confinamiento del bulto de agua y los reactivos, ii) las características que definen a los sistemas moleculares, iii) el enfoque para imponer las variables termodinámicas NVT, iv) las condiciones iniciales en las simulaciones y el procedimiento para apresurar el contacto entre los reactivos, esto como una estrategia para reducir los costos computacionales.

# 3.1 Modelo de confinamiento para los sistemas moleculares

Uno de los principales objetivos de este trabajo es realizar simulaciones bajo condiciones termodinámicas mucho más realistas, es decir, mantener el número de partículas, el volumen de confinamiento y la temperatura de equilibrio con valores constantes durante las dinámicas de los sistemas moleculares, ya que estos son los factores a los que está sujeto el ADN en el cuerpo humano.

Para evitar la dispersión de las moléculas de agua y mantener una densidad de partículas constante, se requiere de un contenedor que mantenga a las moléculas dentro de un volumen específico. El modelo de confinamiento propuesto se basa en el uso de funciones exponenciales, ya que son funciones que aumentan de forma monótona,  $\exp(a_x x)$ , y funciones que disminuyen de forma monótona,  $\exp(a_x x)$ , con  $a_x$  un número positivo.

Utilizando las funciones exponenciales se crea un potencial de confinamiento rectangular con carácter repulsivo. Por ejemplo, el confinamiento de las partículas en la dimensión x viene dado por la expresión:

$$V_{rect}(x) = [\exp(a_x x) + \exp(-a_x x)]/[\exp(a_x b_x) + \exp(-a_x b_x)]$$
(3.1.1)

Las funciones exponenciales  $\exp(a_x x)$  y  $\exp(-a_x x)$  del numerador proporcionan el crecimiento del potencial de confinamiento en las direcciones +x y -x, respectivamente. Las exponenciales en el denominador establecen el factor de normalización. En las ubicaciones  $x = b_x$  y  $x = -b_x$ , que corresponden a los límites espaciales del contenedor, el valor del potencial  $V_{rect}(x)$  es 1 ua.

La tasa de crecimiento del potencial está determinada por el parámetro  $a_x$ . En la figura 3.1.1 se observa el potencial de confinamiento a lo largo del eje x para diferentes valores del parámetro  $a_x$ . Un valor grande de  $a_x$  ( $a_x = 15 \text{ Å}^{-1}$ ) produce una pared exponencial con un crecimiento vertical muy pronunciado (simulando un potencial de pared rígida), en cambio, un valor bajo de  $a_x$  ( $a_x = 2 \text{ Å}^{-1}$ ) produce una pared exponencial que aumenta gradualmente (simulando un potencial de pared blanda). El valor del parámetro  $a_x$  se fija en un valor intermedio ( $a_x = 8 \text{ Å}^{-1}$ ) para el caso de los sistemas moleculares conformado por las bases nucleicas en presencia de las NPs de Ni, lo cual produce un potencial que exhibe efectos de borde cercanos a los límites del contenedor sin ser tan pronunciados.

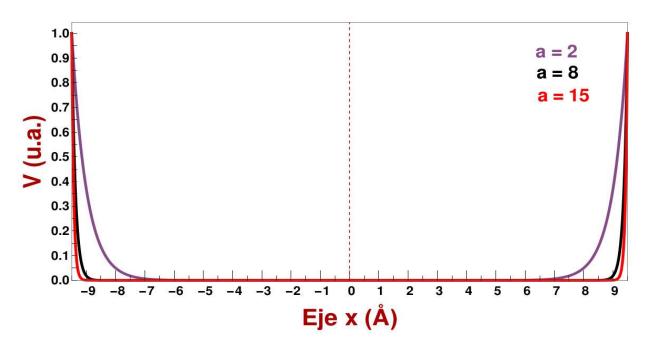


Figura 3.1.1: Potencial de confinamiento a lo largo del eje x. En la imagen se observa el potencial de confinamiento para diferentes valores del parámetro  $a_x$  en Å<sup>-1</sup>. Para valores grandes de  $a_x$  se produce un potencial muy pronunciado que simula un potencial de pared rígida, para valores bajos de  $a_x$  se produce un potencial suave simulando un potencial de pared blanda cuyos efectos de borde se perciben antes de llegar a los límites del contenedor.

El potencial 3D viene dado por la suma de términos en las dimensiones x, y, y :

$$V_{rect}(x, y, z) = V_{rect}(x) + V_{rect}(y) + V_{rect}(z)$$
(3.1.2)

Los valores anteriores de los parámetros  $a_i$  (i=x,y,z) permiten que el potencial solo actúe sobre las partículas cercanas a las fronteras establecidas por los valores de  $b_i$ . Los límites ( $b_x$ ,  $b_y$ ,  $b_z$ ) definen el tamaño y la forma del contenedor.

El modelo de confinamiento propuesto evita el enfoque periódico de las condiciones de contorno, donde la conservación del momento angular presenta complicaciones [94]. Los efectos del potencial son incorporados en las ecuaciones de movimiento como un potencial externo para los átomos que conforman a los sistemas moleculares. El potencial está diseñado de tal manera que tenga un impacto mínimo en las interacciones entre las NPs de Ni y las bases nucleicas, ya que se desvanece rápidamente desde los bordes del contenedor hacia el centro de la caja.

#### 3.2 Características de los sistemas moleculares

Para la construcción de los sistemas moleculares empleados en las simulaciones, es necesario considerar el medio acuoso en el que las NPs de Ni y las bases nucleicas estarán contenidas.

El potencial de confinamiento discutido en la sección anterior permite construir un caja rectangular en cuyo interior serán depositas las moléculas de agua que darán forma al medio acuoso. Los parámetros elegidos para la construcción del contenedor, definidos a través de las ecuaciones 3.1.1 y 3.1.2, son  $a_x = a_y = a_z = 8 \text{ 1/Å}$ , y  $b_x = 9.5 \text{ Å}$ ,  $b_y = 9.5 \text{ Å}$  y  $b_z = 10 \text{ Å}$ .

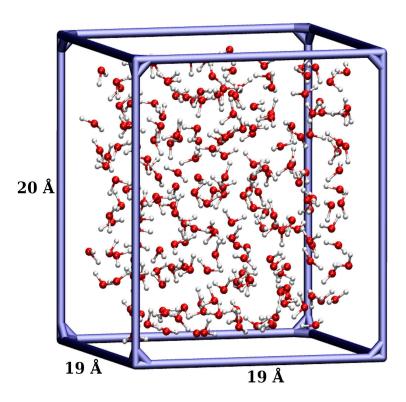


Figura 3.2.1: Modelo correspondiente al medio acuoso conformado por 204 moléculas de agua. En la figura se observa el diseño de una caja rectangular cuyas medidas encierran un volumen mínimo de moléculas de agua que permiten contener tanto a las bases nucleicas del ADN formando pares de tipo Watson-Crick, como a las NPs de Ni.

El modelo correspondiente al bulto de agua está conformado por 204 moléculas de agua. En la figura 3.2.1 se muestran a las moléculas de agua ocupando el espacio dentro del contenedor, cuyas medidas son establecidas mediante los límites  $(b_x, b_y, b_z)$  que definen una caja rectangular con bordes de 19 Å, 19 Å y 20 Å, respectivamente. El valor de la densidad del bulto de agua permanece constante durante las simulaciones con un valor de  $0.844 \ g/cm^3$ .

En la figura 3.2.2 se muestra el perfil de densidad a lo largo del eje x del contenedor. En la imagen se observa que las moléculas de agua se mantienen aglomeradas en la parte central de la caja debido al potencial de confinamiento rectangular, proporcionando las características de un bulto de agua en la región donde se llevará a cabo el encuentro entre los reactivos. Debido a la presencia del potencial, las moléculas de agua se encuentran alejadas una cierta distancia de las paredes del contenedor.

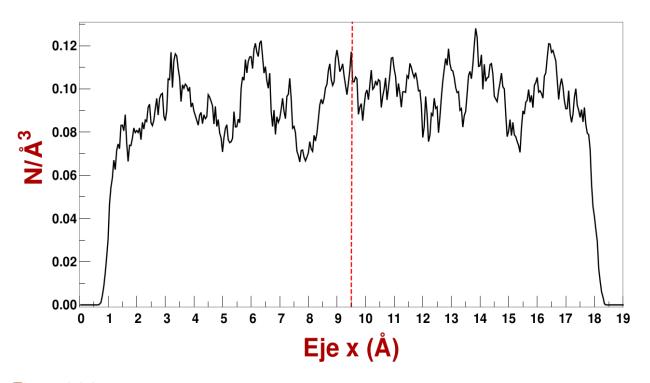


Figura 3.2.2: Perfil de densidad a lo largo del eje x del contenedor. En la imagen se muestra el perfil de densidad en la dirección x del recipiente rectangular. En la figura se observa que las moléculas de agua se aglomeran en la región central del contenedor, mientras que las moléculas de agua cercanas a las paredes experimentan los efectos del potencial manteniéndose alejadas una cierta distancia de las paredes.

Por otro lado, si se permite la vaporización del agua en las simulaciones, al eliminar el contenedor, entonces las variables (como la densidad de las partículas) cambian, y las simulaciones realmente no representan las condiciones termodinámicas del cuerpo humano. De esta manera, la incorporación del contenedor a través del potencial de confinamiento, permite establecer un contacto con las variables que describen al sistema molecular.

Una forma de verificar que el modelo empleado para simular al medio acuoso cumple con las características de un bulto de agua es a través de la función de distribución radial de los oxígenos, O-O, la cual fue calculada en diferentes instantes de la simulación. En la figura 3.2.3 se muestra la estructura de la función de distribución radial para una temperatura de 300 K para el bulto de agua en un cierto instante de tiempo, dicha función reproduce de manera adecuada los resultados obtenidos de manera teórica y experimental para un bulto de agua bajo las mismas condiciones de temperatura.

Cabe señalar que las características del medio acuoso corresponden a un fluido confinado, por lo que la función de distribución radial se compara dentro de los primeros 7 Å. Después de dicho intervalo la función de distribución radial decae a cero gradualmente a diferencia de la función de distribución radial para un bulto de agua que se encuentra normalizado de acuerdo con las propiedades del medio.

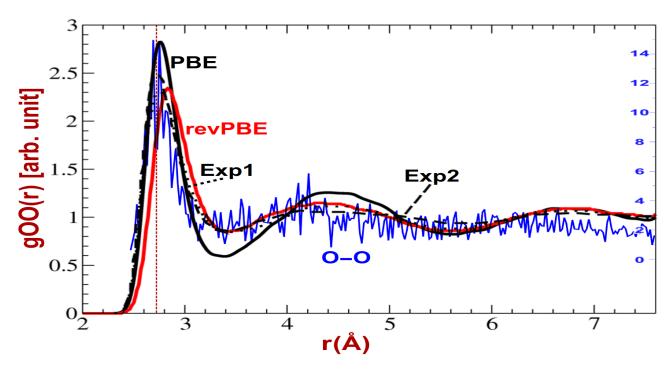


Figura 3.2.3: Función de distribución radial de los oxígenos (O-O) para el bulto de agua de los sistemas moleculares. La figura muestra diversas funciones de distribución radial de los oxígenos (O-O) para el volumen de agua de los sistemas moleculares. Estos resultados se obtuvieron utilizando diferentes métodos teóricos y experimentales a diferentes temperaturas. Los resultados experimentales, Exp1 y Exp2, representados con líneas punteadas y discontinuas, se determinaron a 300 K. Los resultados teóricos, PBE y revPBE, se obtuvieron a 340 K (línea continua en color rojo) y 360 K (línea continua en color negro), ambos con una densidad de 0.95  $g/cm^3$ . Dichos resultados se obtuvieron de [95, 96, 97]. Los resultados obtenidos en este trabajo (línea continua en color azul) reproducen de manera correcta las estructuras de las otras curvas. La escala de unidades en color negro y en color azul (en unidades arbitrarias), corresponden a los resultados reportados en la literatura y a los resultados obtenidos en este trabajo, respectivamente.

Una vez que es construido el modelo para el medio acuoso, el siguiente paso consiste en incorporar las bases nucleicas y las NPs de Ni dentro de la caja rectangular. Para evitar cambios

en la densidad, se eliminaron 13 moléculas de agua para insertar a los reactivos. Dicho volumen corresponde aproximadamente al volumen ocupado por los reactivos. El sistema final queda conformado por 191 moléculas de agua (bulto de agua), los pares de bases de tipo Watson-Crick y las NPs de Ni. Las simulaciones se realizan para los sistemas  $(AT + Ni_2)@H_2O_{bulto}$ ,  $(AT + Ni_3)@H_2O_{bulto}$ ,  $(GC + Ni_2)@H_2O_{bulto}$  y  $(GC + Ni_3)@H_2O_{bulto}$ . En la figura 3.2.4 se puede observar el modelo correspondiente al sistema  $(GC + Ni_3)@H_2O_{bulto}$ , en cuya parte central se localizan las bases nucleicas GC formando pares de tipo Watson-Crick rodeadas por el medio acuoso, y a una distancia aproximada de 8 Å se colocan a las NPs de Ni.

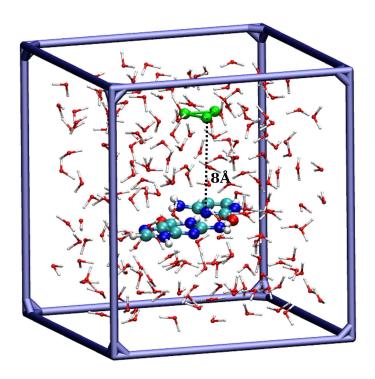


Figura 3.2.4: Modelo molecular correspondiente al sistema  $(GC + Ni_3)@H_2O_{bulto}$ . En la imagen se observa el sistema molecular conformado por el par de bases GC colocadas al centro de la caja rectangular. La NP de  $Ni_3$  se encuentra a una distancia aproximada de 8 Å. Ambos reactivos se encuentran inmersos en un medio acuoso conformado por 194 moléculas de agua.

Los sistemas restantes son construidos de manera similar. Las moléculas correspondientes a los reactivos se colocan de acuerdo a las orientaciones sugeridas por las isosuperficies de PEM que se muestran en las imagenes 2.4.3 y 2.4.4, mientras que la forma rectangular del contenedor se debe a la extensión plana de los pares de bases de tipo Watson-Crick. De esta manera el sistema molecular posee una forma apropiada para contener tanto a las moléculas de agua, como a los reactivos y se reduce el número de partículas dentro del contenedor, lo cual disminuye el tiempo de cómputo para llevar a cabo las simulaciones de los sistemas moleculares.

## 3.3 Variables termodinámicas NVT de los sistemas moleculares

El número de átomos en cada simulación se mantuvo fijo. Para el caso de los sistemas  $Ni_2-AT$  y  $Ni_2-GC$ , cada uno inmerso en su propio volumen de agua, el número de átomos de los sistemas fueron N=605 y 604, respectivamente. Para los sistemas  $Ni_3-AT$  y  $Ni_3-GC$ , cada uno en su propio volumen de agua, el número de átomos de los sistemas fueron N=606 y 605, respectivamente.

El tamaño de la caja define el volumen, mientras que la densidad del modelo molecular queda establecida a partir del número de partículas en conjunto con la función de distribución radial del agua líquida. Hasta ahora, el volumen y la densidad de los sistemas se encuentran definidos, sin embargo, es necesario establecer la temperatura T para definir completamente el estado termodinámico del sistema.

Para incorporar la temperatura en los sistemas moleculares, los sistemas se encuentran inmersos en un baño térmico descrito por un termostato de Langevin [98]. Los átomos que se encuentran en contacto con el baño térmico son descritos mediante la ecuación de Langevin:

$$M_{\alpha} \frac{d^{2} \mathbf{R}}{dt^{2}} = -\nabla_{\alpha} E^{DFT} - \nabla_{\alpha} V^{Pot.Ext} - \gamma M_{\alpha} \mathbf{V}_{\alpha}(t) + \mathbf{X}_{\alpha}(t)$$
(3.3.1)

En la ecuación 3.3.1, el término  $-\nabla E^{DFT}$  permite obtener la fuerza proveniente de la parte electrónica, mientras que el término  $-\nabla V^{Pot.Ext.}$  representa a la fuerza ejercida sobre los átomos debido a la presencia del contenedor y al potencial que apresura el encuentro entre los reactivos. El término  $-\gamma M_{\alpha} \mathbf{V}_{\alpha}(t)$  representa la fuerza de arraste relacionada con la viscosidad del baño térmico, y en donde  $\gamma$  es el coeficiente de fricción. El término  $\mathbf{X}_{\alpha}(t)$  representa la fuerza estocástica que permite simular las colisiones entre las partículas del baño térmico con los átomos que se encuentran en la frontera y cuyo efecto se transmite a los demás átomos confinados del sistema.

En la figura 3.3.1 se observa que dentro del sistema molecular se definen dos regiones determinadas por las interacciones entre las partículas y el baño térmico. Para un mayor detalle, los átomos cercanos a los bordes del contenedor, dentro de una distancia de 3.5 Å (distancia que corresponde a la primera capa de agua que se encuentra cercana a las paredes del contenedor) evolucionan con una ecuación de movimiento de Langevin 3.3.1. Dichos átomos se denominan átomos del termostato o átomos de Langevin, porque están en contacto con el baño térmico.

Los átomos del termostato intercambian energía del sistema molecular con el entorno. Por otro lado, los átomos que no forman parte del termostato son los que no están en contacto con el baño, denominados átomos newtonianos y satisfacen las ecuaciones de movimiento newtonianas dadas por la expresión 2.3.26, y que además incluyen los efectos del potencial externo. Teniendo esto en cuenta, el baño térmico influye en las partículas de Langevin que se encuentran en los bordes, y estas partículas del termostato intercambian energía con las partículas newtonianas.

El intercambio de energía impone la termalización de todo el sistema molecular en una forma mucho más realista [98]. Las ecuaciones de movimiento de Langevin se integran usando un integrador de Langevin, y las ecuaciones de movimiento de Newton se integran usando un integrador de Verlet [81, 82, 83]. El paso de tiempo en las simulaciones es de 1 fs.

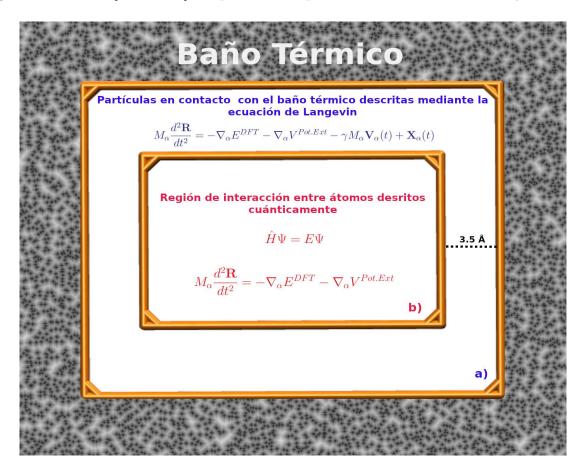


Figura 3.3.1: Regiones del sistema molecular definidas a través de los efectos del baño térmico. En a) se observa la región en la cual las partículas Langevianas se encuentran en contacto con el baño térmico, mientras que en b) se encuentran las partículas newtonianas las cuales no perciben los efectos del termostato pero si intercambian energía con las partículas de Langevin hasta alcanzar la termalización del sistema molecular.

La temperatura de los sistemas moleculares se establece en 300~K. Esta temperatura es impuesta mediante una función de distribución Markoviana, que rige el movimiento estocástico de las partículas de Langevin [99]. El coeficiente de fricción y la temperatura caracterizan el baño térmico, y ambos están presentes en la función de distribución. El modelo propuesto es intrínsecamente ergódico debido a la función de distribución del baño térmico que impone la temperatura de las partículas, y se confirma a través de la energía cinética de los átomos newtonianos que el sistema ha adquirido la temperatura establecida. De esta manera, la temperatura estadística corresponde a la temperatura promedio calculada mecánicamente.

En esta etapa las condiciones termodinámicas NVT del sistema han sido impuestas con un número fijo de átomos N, y los valores promedio de  $V=7220~{\rm \AA}^3$ , y T=300~K.

# 3.4 Procedimiento para acelerar el encuentro de los reactivos en el medio acuoso

Para definir las condiciones iniciales de las simulaciones moleculares, las NPs se colocaron relativamente lejos de los pares de Watson-Crick. La distancia promedio entre los átomos centrales de los pares Watson-Crick y las NPs de Ni fue de 8 Å. Diversas moléculas de agua son localizadas entre las bases nucleicas y los átomos de Ni. Una simulación en tales circunstancias exige un gran tiempo de cómputo para que se lleve a cabo el contacto entre los compuestos. Con el propósito de apresurar el encuentro de las NPs con las bases nucleicas, se ha implementado en las simulaciones el uso de un potencial esférico actuando solamente sobre los átomos de Ni. La forma del potencial esférico está dada por la ecuación:

$$V_{esf} = \exp(ar)/\exp(aR) \tag{3.4.1}$$

El parámetro R (en Å) es el radio de la esfera, y el parámetro a (en Å<sup>-1</sup>) es el factor de crecimiento de la exponencial, similar al factor explicado previamente en la ecuación 3.1.1. El átomo central de la esfera puede ser cualquier átomo del par de Watson-Crick considerado para su estudio en el sistema molecular.

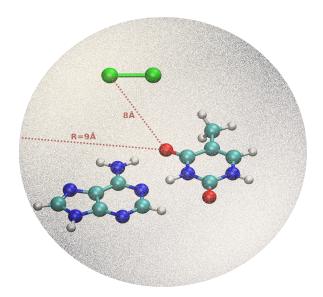


Figura 3.4.1: Potencial esférico actuando sobre  $Ni_2$  en presencia del par de bases AT. En la imagen se muestra la representación del potencial esférico cuyo radio está centrado en un átomo de oxígeno de la timina que pertence al puente de hidrógeno de AT. La distancia del átomo central a las NPs de Ni es de 8 Å mientras que el radio de la esfera se fija en R = 9 Å para cubrir completamente a las NPs. Dicho potencial solo actúa sobre las NPs de Ni acercándolas a las bases nucleicas.

Como un ejemplo, en la figura 3.4.1 se observa que el átomo seleccionado es el átomo de oxígeno de la timina que forma el puente de hidrógeno del par de bases AT. El radio de la esfera R se mide desde el átomo central hasta el átomo de Ni más alejado (8 Å) de todas las nanopartículas metálicas presentes en el sistema, a esta distancia se añade una distancia adicional para cubrir a las NPs, en este caso el radio R tiene un valor de 9 Å. El átomo central es siempre el mismo

durante la simulación. El papel del potencial esférico es acelerar el contacto de las NPs con las bases nucleicas al irse reduciendo el radio de la esfera con una frecuencia preestablecida en la simulación. La reducción gradual del radio del potencial esférico se realiza utilizando un factor de escala de 0.988 Å en dicho radio, con una frecuencia de 30 fs. Las fluctuaciones de la energía y la temperatura dependen de ambos, del factor de escala y la frecuencia de reducción. Debido a esto, las fluctuaciones en la energía y la temperatura disminuyen cuando el factor de escala en el radio es cercano a 1 y la frecuencia con la que disminuye el radio de la esfera es relativamente baja.

En el cuerpo humano hay gradientes de densidad y gradientes de temperatura que modifican la difusión de las partículas. Estos gradientes son debidos a inhomogeneidades en los sistemas biológicos. En nuestro contexto, el potencial esférico puede estar asociado a fluctuaciones de la densidad y de la temperatura, lo que resulta en la difusión de las NPs en dirección a los pares de bases de tipo Watson-Crick. El potencial esférico es desactivado cuando se observa un primer contacto entre un átomo de las NPs de Ni y un átomo del par de Watson-Crick. El apagado del potencial evita cualquier fuerza espuria en la interacción entre los reactivos durante la simulación. Después de un contacto inicial de un átomo de Ni con un átomo de las bases nucleicas, la simulación continúa para verificar que la unión entre los compuestos se mantenga estable.

La forma en que el potencial esférico es utilizado (dado por la expresión 3.4.1) representa un procedimiento novedoso para hacer converger a los reactivos en una región común, sin seguir una coordenada de reacción especifica en tiempos relativamente cortos. Además, la posibilidad de apagar el potencial durante la simulación minimiza el papel que dicho potencial desempeña en la interacción entre los compuestos. Tal procedimiento también se ha utilizado en el plegado de polímeros artificiales con éxito [100]. El uso del potencial esférico presentado en este trabajo está relacionado con el enfoque empleado en simulaciones basadas en steering molecular dynamics [101, 102].

# Capítulo 4

# Resultados

Los resultados principales obtenidos en este trabajo se organizan de la siguiente manera: i) se discuten la temperatura de equilibrio y los efectos del potencial esférico sobre la temperatura del sistema, ii) el potencial externo que actúa sobre las NPs de Ni, y se muestran las energías respectivas, iii) se presentan las geometrías más importantes entre las NPs de Ni coordinadas con las bases nucleicas, iv) se analizan las energías promedio de los sistemas, y v) las transferencias de cargas se discuten utilizando las cargas netas de Mulliken.

## 4.1 Temperatura

Los sistemas conformados por las NPs de Ni junto con las bases nucleicas, se encuentran inmersos en un medio acuoso compuesto inicialmente por 204 moléculas de agua. La temperatura del sistema es establecida por los efectos del termostato de Langevin, a través del contacto de las partículas que se encuentran en la frontera con el baño térmico y repercutiendo en todos los demás átomos con el tiempo.

Como se ha mencionado anteriormente, solo las moléculas de agua cercanas al borde del contenedor están sujetas al termostato de Langevin. La temperatura de equilibrio es establecida en 300~K en todas las simulaciones. Dado que hay un intercambio de energía entre las moléculas de agua cercanas a las fronteras y el baño térmico, la termalización del volumen de agua, que contiene a las NPs y las bases nucleicas, se logra gradualmente.

Para un volumen de agua, se realizó un proceso de termalización sin incluir a las NPs y las bases nucleicas, en este sistema se alcanza una temperatura promedio en el equilibrio térmico de 301 K en los últimos 2000 fs de la simulación. El proceso de termalización del bulto de agua se muestra en la figura 4.1.1. Esta simulación es utilizada como un sistema de referencia para la temperatura y la energía de los sistemas que contienen a las NPs de Ni y a las bases nucleicas.

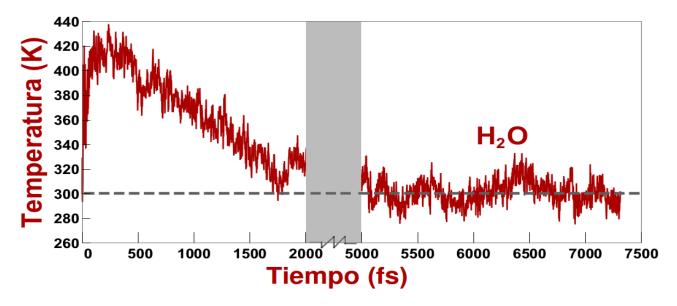


Figura 4.1.1: Termalización del bulto de agua empleado para la construcción de los sistemas moleculares. La figura muestra la termalización del bulto de agua en función del tiempo (no están contenidas las NPs de Ni ni las bases nucleicas del ADN). La temperatura promedio en el equilibrio térmico durante los últimos 2000 fs es de 301 K.

La temperatura de equilibrio también se mantuvo cuando las NPs de Ni y las bases nucleicas se encontraban inmersas en el bulto de agua. Sin embargo, la temperatura de equilibrio se modifica cuando se activa el potencial esférico (que actúa solamente sobre las NPs). Tal modificación está asociada a una cantidad de energía proveniente de la acción del potencial, la cual es relativamente baja comparada con la energía total del sistema como se discutirá en las secciones correspondientes. Los efectos producidos por el potencial esférico pueden regularse ajustando los parámetros de la ecuación 3.4.1, y la frecuencia en el tiempo de aplicación del potencial.

En la figura 4.1.2, se observa la temperatura del bulto de agua que contiene i)  $Ni_2 - AT$ , y ii)  $Ni_2 - GC$ . En tales figuras, las columnas verticales en color indican los momentos de contacto entre  $Ni_2$  y AT y GC, respectivamente. El potencial esférico es apagado después del primer contacto entre los compuestos. La temperatura promedio de los últimos 1090 pasos de tiempo es, en el primer caso 292 K, y en el segundo caso 307 K, ambos valores están cercanos de la temperatura de equilibrio de 300 K. Además, se observan comportamientos de temperatura similares en los casos  $Ni_3 - AT$  y  $Ni_3 - GC$ . Las fuerzas producidas por el potencial esférico en las NPs pueden, en principio, visualizarse como fuerzas ficticias, sin embargo, pueden ser relacionadas físicamente por la existencia de gradientes de temperatura y gradientes de densidad en el cuerpo humano.

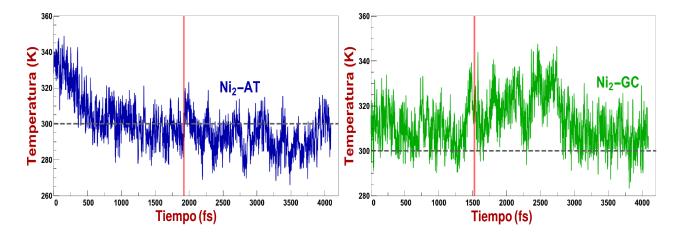


Figura 4.1.2: Variaciones en la temperatura en función del tiempo para los sistemas  $Ni_2 - AT$  y  $Ni_2 - GC$ . A la izquierda, se muestran las fluctuaciones de la temperatura para el sistema conformado por las NPs de  $Ni_2$  con AT inmersos en el bulto de agua. A la derecha, se observan las fluctuaciones en la temperatura para el sistema conformado por las NPs de  $Ni_2$  con GC en las mismas condiciones. Las barras verticales en color rojo muestran el momento del primer contacto entre  $Ni_2$  con AT y  $Ni_2$  con GC.

## 4.2 Energía correspondiente al potencial esférico

En principio, se puede usar un campo de fuerza clásico para proporcionar las estructuras iniciales de los átomos de Ni cerca de los átomos de los NABs, y diminuir los tiempos de cómputo en las simulaciones moleculares. Sin embargo, las geometrías iniciales de un cálculo clásico no necesariamente garantizan que sean las estructura iniciales relativamente correctas para una simulación de dinámica molecular cuántica porque hay fluctuaciones de carga significativas de los átomos de Ni en presencia de las moléculas de agua debido a la coordinación entre las NPs de Ni y las moléculas de agua, y tales variaciones no son consideradas por un cálculo clásico de dinámica molecular.

Por otro lado, el propósito en este trabajo de investigación es implementar el uso de un potencial esférico para acelerar el encuentro entre los reactivos y reducir los tiempos de cómputo en las simulaciones. Se ha encontrado que, en algunos casos, el enfoque del potencial esférico es más eficiente que una simulación basada en una dinámica molecular clásica ([100]). El potencial esférico se encuentra encendido cuando un átomo de Ni de la nanopartícula se encuentra a una distancia de 8 Å de las bases nucleicas, y se apaga cuando se produce un primer contacto entre un átomo de Ni y un átomo de las bases nucleicas. El potencial esférico actúa en todos los átomos de Ni, sin embargo, actúa con mayor intensidad en el átomo de Ni que se encuentra más lejos de las bases nucleicas. La tabla 4.1 muestra tanto el radio del potencial esférico como las distancias de los átomos de Ni unidos a los átomos de las bases nucleicas registrados en el momento en el que el potencial esférico ha sido apagado.

Tabla 4.1: Radios del potencial esférico y distancias de enlace cuando las NPs de Ni hacen contacto con las bases nucleicas.

Radio del potencial esférico	$\frac{Ni_2 - AT}{4.13}$	$\frac{Ni_2 - GC}{3.64}$	$\frac{Ni_3 - AT}{5.28}$	$\frac{Ni_3 - GC}{5.02}$
Distancia de enlace	Ni-N=1.94	Ni-C=1.85	Ni-C=2.07	Ni-N=2.12
	Ni-O=1.88	Ni-N=1.95	Ni-O=2.08	_

Distancias en À registradas en los momentos en que el potencial esférico es apagado.

El potencial esférico apresura el contacto de los diferentes reactivos, sin embargo, no determina la formación de nuevos complejos moleculares. El factor que determina la formación de nuevos enlaces es el canal de reacción. Por ejemplo, bajo la acción del potencial esférico, un canal de reacción puede conducir a la formación de nuevos enlaces, pero un canal de reacción diferente, que también utiliza el potencial esférico, puede no dar origen a nuevos enlaces entre los reactivos. La figura 4.2.1 representa las energías del potencial esférico que actúa sobre las partículas de  $Ni_2$  y  $Ni_3$  de los sistemas  $Ni_2 - AT$ ,  $Ni_2 - GC$ ,  $Ni_3 - AT$ ,  $Ni_3 - GC$  en función del tiempo.

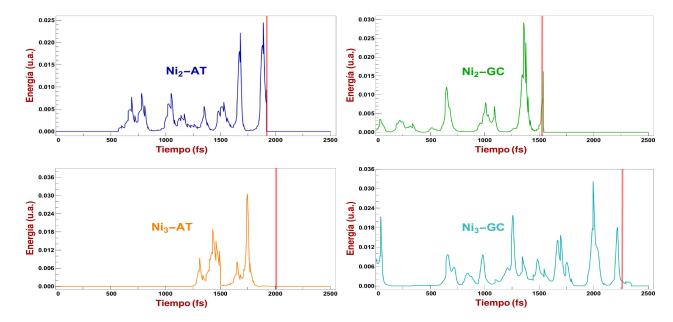


Figura 4.2.1: Fluctuaciones en la energía del potencial externo actuando sobre las NPs de Ni. La figura muestra las fluctuaciones de energía producidas por la acción del potencial externo (ecuación 3.4.1) actuando sobre las NPs de Ni como función del tiempo. Las barras verticales en color rojo muestran los instantes de contacto entre las NPs con los pares de tipo Watson-Crick.

Dichas energías se deben a la ecuación 3.4.1 y son relativamente bajas ya que el potencial esférico solo se aplica a los átomos de Ni. En la mayoría de los casos, el potencial esférico solo empuja al último átomo de Ni en la dirección hacia las bases nucleicas debido a un rápido decaimiento del potencial esférico en función del radio R. Una energía baja es bastante aceptable ya que tiene una influencia insignificante en el proceso de interacción entre los reactivos. Las barras verticales en color rojo en la figura 4.2.1 muestran el momento donde las NPs de Ni hacen contacto con las bases nucleicas, siendo un punto de referencia para apagar el potencial esférico.

Los picos medianos se relacionan con la acción del potencial esférico para trasladar a los átomos de Ni a través de las moléculas de agua que se encuentran entre los reactivos que pueden ser desplazadas fácilmente. Cuando los átomos de Ni están más cerca de las bases nucleicas, las NPs empujan las moléculas de agua fuera del camino. Los picos asociados a tales barreras mecánicas son los picos más grandes que se muestran en las figuras. Los picos grandes están cerca de las barras verticales, que apuntan los momentos de contacto entre las NPs de Ni y las bases nucleicas.

Las energías de los potenciales esféricos se discuten por separado de las energías de DFT (dado en la sección Energía) porque las energías obtenidas mediante DFT corresponden a las energías de todo el sistema (bulto de agua más reactivos con cientos de átomos). Tales energías son un orden de magnitud mayor que las energías de los potenciales externos. Debido a esto, los efectos de los potenciales externos representan efectos perturbativos que pueden asignarse a aspectos biológicos, mencionados anteriormente como gradientes de densidad y de temperatura en el cuerpo humano.

#### 4.3 Geometrías moleculares

Las geometrías adoptadas por las NPs de Ni en contacto con las bases nucleicas son reportadas en esta sección. En la figura 4.3.1 se muestran las distancias entre el centro de masa (CM) de las NPs de Ni y el CM de ciertos átomos seleccionados de las bases nucleicas en función del tiempo.

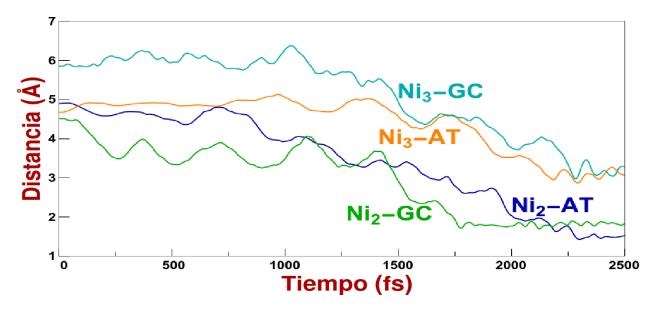


Figura 4.3.1: Distancias entre los centros de masa de las NPs de Ni y los centros de masa de los átomos pertenecientes a las bases nucleicas del ADN. En la imagen se observa que las distancias entre los centros de masa tienden hacia un valor característico que depende del tamaño de las NPs de Ni.

Los átomos seleccionados de las bases nucleicas son los átomos que se encuentran enlazados a las nanopartículas de Ni. Por ejemplo, en el caso del sistema  $(AT + Ni_2)@(H_2O)_{bulto}$ , el

 $Ni_2$  está enlazado a un átomo de O de la timina y a un átomo de N de la adenina (recuadro inferior derecho de la figura 4.3.2). Estos dos átomos son los átomos empleados para calcular la distancia entre los CM en el sistema  $(AT + Ni_2)@(H_2O)_{bulto}$ . Una situación similar se realiza en los sistemas  $(GC + Ni_2)@(H_2O)_{bulto}$ ,  $(AT + Ni_3)@(H_2O)_{bulto}$  y  $(GC + Ni_3)@(H_2O)_{bulto}$ . En la imagen 4.3.1 se observan las distancias entre los centros de masa de los sistemas descritos anteriormente conforme transcurre el tiempo de la simulación. También se exhibe la estabilidad mecánica de las estructuras organometálicas, ya que al final de las curvas en la imagen 4.3.1 se observa la convergencia de los CM hacia un valor que corresponde la distancia de enlace entre los compuestos.

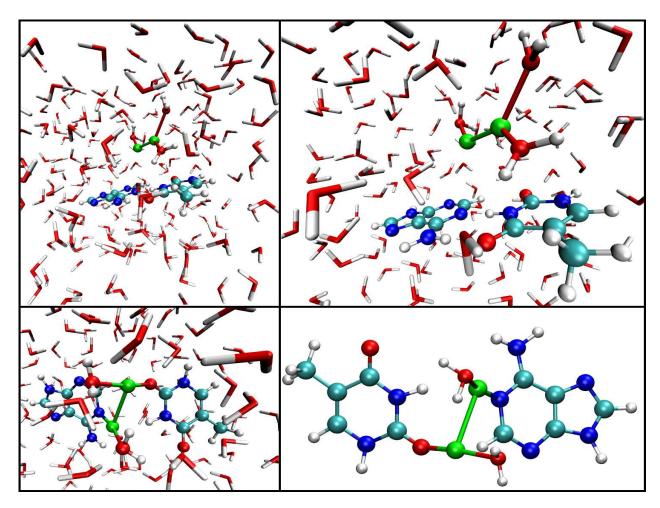


Figura 4.3.2: Configuraciones moleculares seleccionadas durante la dinámica molecular que describe la interacción de  $Ni_2$  con AT inmersos en agua. Las ilustraciones superiores muestran un instante de la simulación donde la NP de  $Ni_2$  y AT están relativamente lejos el uno del otro. La NP de  $Ni_2$  se encuentra coordinada con las moléculas de agua más cercanas de su alrededor. Las ilustraciones inferiores muestran el instante en que  $Ni_2$  y AT entran en contacto, lo que lleva a la formación de una estructura organometálica.

En la figura 4.3.2 se muestra a las NPs de  $Ni_2$  antes y después de establecer contacto con las bases AT. Dicho sistema está sumergido en el medio acuoso. Con el objetivo de obtener una visualización mucho más clara del contacto entre las nanopartículas con los pares de bases

AT y GC, es conveniente eliminar las moléculas de agua en las figuras restantes para mostrar solamente los enlaces entre los reactivos, y se mantienen las moléculas de agua que se encuentran coordinadas a los átomos de Ni.

En las inserciones de la figura 4.3.3 se muestra la coordinación de las NPs de Ni con las bases nucleicas. Como resultado de las interacciones moleculares se observa que el compuesto  $Ni_2$ se encuentra unido a los pares de tipo Watson-Crick AT y GC. En el caso de  $Ni_2 - AT$ , la nanopartícula de  $Ni_2$  está directamente unida al átomo de oxígeno de la timina y al átomo de nitrógeno de la adenina, lo que interfiere en la formación de los puentes de hidrógeno de AT. Además la nanopartícula de  $Ni_2$  se encuentra unida a dos moléculas de agua de los alrededores. En el caso de  $Ni_2 - GC$ , la nanopartícula de  $Ni_2$  está unida al átomo de nitrógeno y al átomo de carbono de la molécula de citosina. El átomo de Ni unido al carbono está coordinado adicionalmente con dos moléculas de agua, mientras que el átomo de Ni unido al nitrógeno está coordinado adicionalmente con una sola molécula de agua. Después de la formación de la estructura híbrida  $Ni_2 - GC$ , se observa que un átomo de hidrógeno del puente de hidrógeno central de GC se transfiere desde la molécula de guanina a la molécula de citosina. Sin embargo, el puente de hidrógeno se conserva. Una vez que las estructuras moleculares  $Ni_2 - AT$  y  $Ni_2 - GC$  son conformadas, las simulaciones se mantienen por lo menos 1000 fs para observar la estabilidad de los complejos organometálicos. Los compuestos organometálicos mencionados anteriormente mantuvieron la misma estrucutura molecular durante los últimos instantes de las simulaciones.

Como en los casos anteriores, el compuesto  $Ni_3$  se encuentra unido a los pares de tipo Watson-Crick AT y GC. En el caso de  $Ni_3 - AT$ , uno de los átomos de Ni de la nanopartícula está directamente unido a un átomo de carbono y a un átomo de oxígeno de la timina, mientras que la base nucleica de adenina no está enlazado a ningún átomo de Ni. Los otros dos átomos de Ni están coordinados con moléculas de agua de los alrededores. En el caso de  $Ni_3 - GC$ , uno de los átomos de Ni está unido a un átomo de nitrógeno de la guanina, mientras que los otros dos átomos de Ni están coordinados con moléculas de agua. Nuevamente, los compuestos organometálicos formados a partir de  $Ni_3$  permanecen estables durante el resto de la simulación que consta de por lo menos  $1000 \ fs$ .

La distancia de enlace promedio entre un átomo de Ni y un átomo de nitrógeno en el compuesto  $Ni_2 - AT$  es de 1.94 Å. En el caso del sistema  $Ni_2 - GC$ , la distancia de enlace entre los mismos átomos es de 1.95 Å. Mientras que en  $Ni_3 - GC$ , la distancia promedio es de 2.07 Å. Estos resultados se comparan favorablemente con los encontrados por otros autores [41, 103] en moléculas biológicas similares.

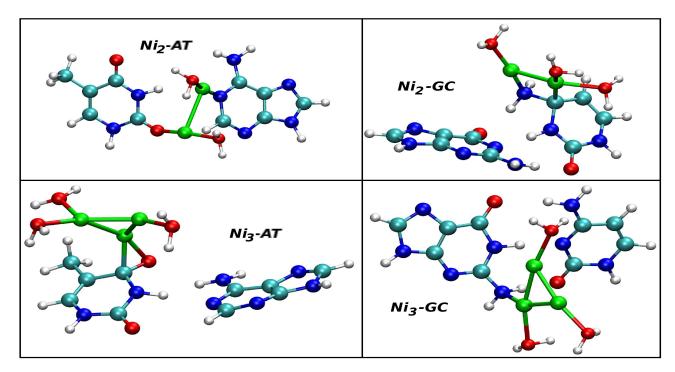


Figura 4.3.3: Estructuras moleculares de los compuestos híbridos formados por  $Ni_n - AT$  y  $Ni_n - GC$ , con n = 2, 3. Las moléculas de agua que rodean a los compuestos organometálicos han sido eliminadas para una mejor visualización de las estructuras moleculares. Una vez que se forman los nuevos compuestos, permanecen estables durante el resto de las simulaciones, con una temperatura promedio del medio acuoso de 300 K.

La tabla 4.2 proporciona las distancias de enlace de los átomos de las NPs de Ni unidas a los átomos de las bases nucleicas. Los valores reportados en la literatura (entre paréntesis) corresponden a sistemas similares en el vacío. Se reportan dos valores para los enlaces del tipo Ni - Ni. El primer valor corresponde al valor promedio del enlace |Ni(1) - Ni(2)| de la nanopartícula  $Ni_2$ , o al promedio (|Ni(1) - Ni(2)| + |Ni(2) - Ni(3)| + |Ni(3) - Ni(1)|)/3 de la nanopartícula de  $Ni_3$ , ambas inmersas en el medio acuoso. Los valores dados en la segunda línea de la especie Ni - Ni corresponden a los mismos enlaces para el caso donde las nanopartículas de Ni están unidas a los átomos de las bases nucleicas, también inmersas en agua.

En general, los resultados de este trabajo reproducen de forma apropiada los resultados reportados en la literatura. En resumen, todas las NPs de Ni interactúan con las bases nucleicas, lo que lleva a la formación de compuestos organometálicos en cada caso. Tales estructuras híbridas son capaces de interferir en los procesos metabólicos celulares donde los pares de Watson-Crick juegan un papel fundamental.

Tabla 4.2: Distancias de enlace entre los átomos de Ni unidos a C, N, O y Ni.

Enlace	$Ni_2 - AT$	$Ni_2 - GC$	$Ni_3 - AT$	$Ni_3 - GC$
Ni-C		$1.85 (2.01^a)$	$2.07 (2.07^a)$	_
Ni - N	$1.94 (1.89^a, 1.97^b)$	$1.95 (1.89^a, 1.97^b)$		$2.12 (1.92^a, 2.14^b)$
$N_i - O$	$1.88 \ (1.82^c)$		$2.08 \ (2.08^b, \ 2.06^c)$	<u> </u>
Ni - Ni	$2.17 \ (2.13^a, \ 2.15^d)$	$2.17 (2.13^a, 2.15^d)$	$2.29 (2.25^a)$	$2.28 (2.25^a)$
	$2.92 (2.32^a)$	$2.38 (2.32^a)$	$2.33 \ (2.27^a)$	$2.28 \ (2.27^a)$

Distancias en Å. <sup>a</sup>Ref. [104], <sup>b</sup>Ref. [105], <sup>c</sup>Ref. [103], <sup>d</sup> valores experimentales de Ref. [85].

Es importante mencionar que el potencial esférico que apresura el contacto entre las NPs y las bases nucleicas no es un factor determinante para que los reactivos formen un compuesto organometálico. Por ejemplo, en la figura 4.3.4 se muestra uno de los canales de reacción analizados, en el cual la NP de  $Ni_3$  hace contacto con el par de tipo Watson-Crick AT. Esta unión ocurre cuando un átomo de Ni se enlaza a dos átomos de carbono de A debido a los efectos del potencial esférico. Sin embargo, al continuar la simulación para corroborar la estabilidad de la nueva estructura organometálica, se observa que la NP de  $Ni_3$  se separa de la adenina instantes después de haber estado unidas, por lo que no existe la formación de un nuevo compuesto organometálico. Finalmente, la NP de  $Ni_3$  queda coordinada con cuatro moléculas de agua, manteniéndose cerca de las bases nucleicas del ADN. A partir de estos resultados se infiere que la energía adicional impuesta al sistema por el potencial externo permite que los compuestos entren en contacto e interaccionen de una manera mucho más de prisa, pero dicho efecto no garantiza la formación de compuestos organometálicos y es el canal de reacción el que establece la formación de nuevos compuestos.

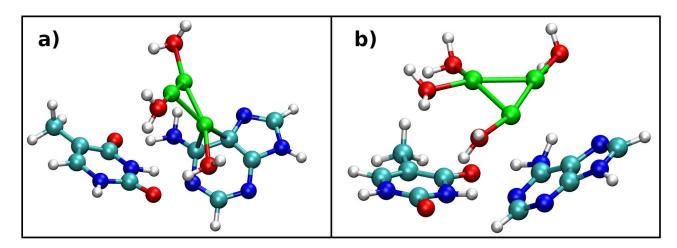


Figura 4.3.4: Interacción entre  $Ni_3$  y AT sin producir una nueva estructura organometálica. En a) se observa que  $Ni_3$  hace contacto con la molécula de adenina debido a los efectos del potencial esférico. Dichos compuestos hacen contacto a través de los átomos de carbono. Sin embargo, a pesar de la interacción, no se produce la formación de un nuevo compuesto organometálico. En b) se observa la configuración final de los reactivos unos instantes despúes del contacto. La NP de  $Ni_3$  queda coordinada con cuatro moléculas de agua cerca de las bases nucleicas del ADN.

### 4.4 Energía

Los valores de las energías ab-initio (Eq. 2.3.26) correspondientes a los sistemas conformados por las NPs de Ni más las bases nucleicas del ADN inmersas en el medio acuoso fueron registradas durante las simulaciones. La figura 4.4.1 muestra la energía ab-initio de los sistemas  $Ni_2 - AT$  y  $Ni_2 - GC$  en función del tiempo. Las fluctuaciones observadas se deben tanto a la interconversión de la energía potencial en energía cinética y viceversa, así como al contacto con el baño térmico para mantener una temperatura estable.

La energía promedio del sistema  $Ni_2 - AT$  inmerso en agua en el intervalo de tiempo [700, 1700] fs es de -0.1916 ua ( $\sim$  -120.2 kcal/mol). En este intervalo de tiempo, el comportamiento de la energía es relativamente estable. Más tarde, en el instante de 1918 fs, se observa el primer contacto de  $Ni_2$  con AT (este momento se indica con una barra vertical en color). Después de ese instante, la energía de todo el sistema disminuye debido a la interacción de  $Ni_2$  con las bases AT. Se observa un comportamiento similar en el sistema  $Ni_2 - GC$  inmerso en el medio acuoso. En el intervalo de tiempo [0, 1500] fs, la energía promedio correspondiente es -0.1123 ua ( $\sim$ -70.5 kcal/mol). El contacto de  $Ni_2$  con GC se observa en el instante 1521 fs (este momento es indicado con una barra vertical en color). En este último caso, la energía aumenta ligeramente y, más tarde, se mantiene estable durante la mayor parte del tiempo de la simulación. En vacío la energía de GC es menor que la energía de AT. Sin embargo, la energía del sistema  $Ni_2 - AT$  es menor que la energía del sistema  $Ni_2 - GC$ , lo cual también puede ser relacionado con la presencia de las NPs de Ni en contacto con las bases nucleicas y la presencia del medio acuoso.

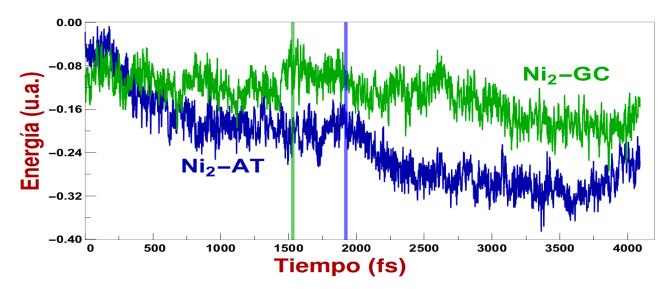


Figura 4.4.1: Energías de los sistemas  $Ni_2 - AT$  y  $Ni_2 - GC$  inmersos en un medio acuoso en función del tiempo. Las barras verticales en colores muestran el primer contacto de  $Ni_2$  con AT y GC. Dichos contactos conducen a la formación de compuestos organometálicos entre las NPs de Ni y las bases nucleicas.

Las energías ab initio correspondientes a los sistemas conformados por  $Ni_3$  más las bases nucleicas inmersas en el bulto de agua son mostradas en la figura 4.4.2. En estos sistemas se observan

características similares con respecto a los sistemas  $Ni_2$  más las bases nucleicas inmersas en el medio acuoso. En el intervalo de tiempo [1000, 2000] fs, el sistema  $Ni_3 - AT$  muestra una energía promedio de -0.3304 ua ( $\sim$  -207.3 kcal/mol). El primer contacto entre  $Ni_3$  y AT ocurre en 2004 fs (este momento se indica con una barra vertical en color). En ese instante se aprecia un cambio de energía después del primer contacto. El nuevo compuesto  $Ni_3 - AT$  se mantiene estable durante la última parte de la simulación. Una situación similar ocurre en el caso de  $Ni_3 - GC$ . Hay un intervalo de tiempo de estabilidad, [0, 2245] fs, con una energía promedio de -0.0838 ua ( $\sim$  -52.6 kcal/mol). El  $Ni_3$  hace un primer contacto en 2245 fs (este momento se indica con una barra vertical en color). Después de ese tiempo, el enlace de  $Ni_3$  con GC se mantiene estable. La energía del sistema de  $Ni_3 - AT$  nuevamente es menor que la energía del sistema  $Ni_3 - GC$ .

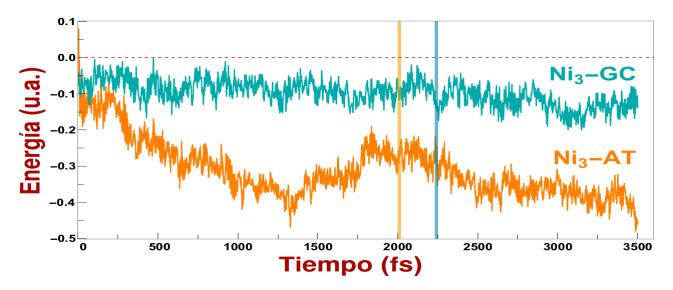


Figura 4.4.2: Energías de los sistemas  $Ni_3 - AT$  y  $Ni_3 - GC$  inmersos en el medio acuoso en función del tiempo. Las barras verticales en colores muestran el primer contacto de  $Ni_3$  con AT y GC.

Finalmente, al haber considerado a las nanopartículas de Ni y a las bases nucleicas sumergidas en un medio acuoso, solo ha sido posible obtener las energías de los sistemas totales. Sin embargo, con el objetivo de estimar las energías de enlace de las nanopartículas de Ni unidas a las bases nucleicas, la energía de enlace ha sido analizada para los mismos compuestos obtenidos a través de las simulaciones pero esta vez sin considerar el medio acuoso, es decir, la energía de enlace es calculada para los compuestos en el vacío y considerando un solvente implícito, que recibe el nombre de "Modelo de Solvatación basado en Densidad"  $(SMD \ [106])$ . Las energías de enlace se calculan en ambos casos en la forma:

$$E = E(Ni_2 - AT) - [E(Ni_2) + E(AT)]$$
(4.4.1)

donde el compuesto  $Ni_2 - AT$  ha sido considerado como ejemplo. La optimización de los compuestos  $Ni_2$  y  $Ni_3$  unidos a AT y GC se ha realizado sin tomar en cuenta las moléculas de agua de los alrededores y en todos los casos los cálculos han convergido, por lo tanto, es posible realizar un estudio sistemático sobre las energías de enlace en el vacío. Las estructuras geométricas utilizadas corresponden a los sistemas  $Ni_2 - AT$ ,  $Ni_2 - GC$ ,  $Ni_3 - AT$  y  $Ni_3 - GC$ 

Tabla 4.3: Energías de enlace en vacío y con un modelo de solvente implicito.

	$Ni_2 - AT$	$Ni_2 - GC$	$Ni_3 - AT$	$Ni_3 - GC$
Vacío	-12.6	-48.0	-34.30	-9.85
$\operatorname{SMD}$	-11.16	-44.79	-34.31	-19.73

Energías en kcal/mol.

obtenidas después de por lo menos mil pasos una vez establecido el contacto. Dichas estructuras híbridas se muestran en la figura 4.4.3.

Las energías de enlace calculadas en el vacío y las energías obtenidas utilizando el modelo de agua SMD se muestran en la tabla 4.3. Dichas energías son muy cercanas entre sí a excepción del compuesto  $Ni_3 - GC$ . En este caso particular, el  $Ni_3$  está unido a un solo átomo de las bases nucleicas y, aparentemente, el papel del agua en el modelo SMD es mucho más relevante.

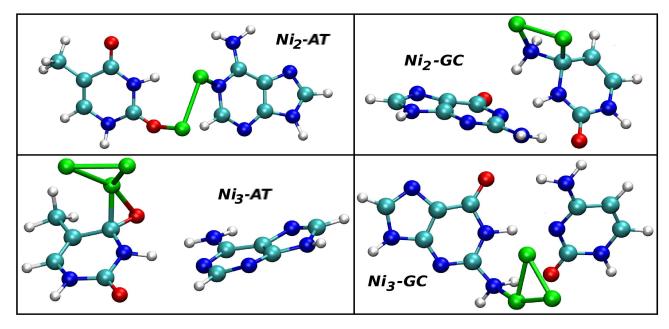


Figura 4.4.3: Se muestran las estructuras híbridas  $Ni_n - AT$  y  $Ni_n - GC$ , con n = 2, 3. Dichas estructuras son utilizadas para evaluar la energía de enlace entre los compuestos y son obtenidas a partir de las simulaciones de dinámica molecular.

## 4.5 Análisis de cargas

Las cargas de Mulliken fueron registradas durante las simulaciones de dinámica molecular con el objetivo de identificar cualquier posible intercambio de carga entre: i) las moléculas de agua y las NPs, y ii) las NPs y las bases nucleicas. De esta manera, la carga total del sistema molecular (neutra) se separa en tres grupos principales: la carga de todas las moléculas de agua corresponden a un primer grupo de carga  $G_1$ , la carga total de las NPs de Ni corresponden

a un segundo grupo de carga  $G_2$ , y la carga total de las bases nucleicas se recolectan en un tercer grupo de carga  $G_3$ . Por lo tanto la carga total del sistema en cada paso de la simulación es  $G_1 + G_2 + G_3 = 0$ . Dichos grupos de carga son registrados en cada paso de tiempo y los intercambios de carga se analizan a continuación.

## 4.6 Cargas moleculares de Ni<sub>2</sub>, AT y GC

Las simulaciones correspondientes para estos sistemas moleculares permitieron obtener las cargas de  $Ni_2$  interactuando con AT y GC. Dichas cargas se representan en la figura 4.6.1.

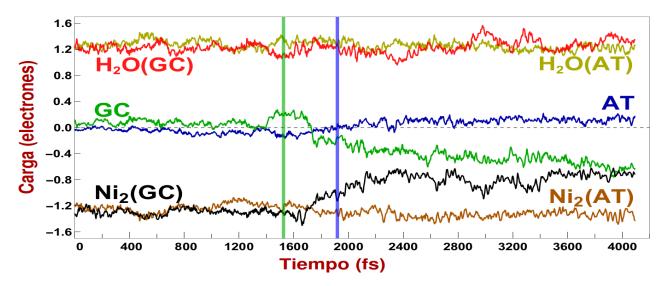


Figura 4.6.1: Cargas de los grupos moleculares  $Ni_2$ , AT, GC y la carga de los medios acuosos en función del tiempo. En la figura se observa que  $Ni_2$  adquiere carga negativa tomada de las moléculas de agua vecinas, las cuales a su vez muestran una carga neta positiva. Las bases nucleicas exhiben una carga promedio inicial que fluctua alrededor de cero, excepto al final de las simulaciones, cuando ocurren las interacciones entre  $Ni_2 - AT$  y  $Ni_2 - GC$  (el contacto se indica con barras verticales).

En ambas simulaciones, las partículas de  $Ni_2$  exhiben una carga neta negativa. Para  $Ni_2 - AT$ , la carga de  $Ni_2$  muestra pequeñas fluctuaciones alrededor de -1.2 electrones durante todo el intervalo de la simulación. Para  $Ni_2 - GC$ , el compuesto  $Ni_2$  muestra un comportamiento diferente al anterior, debido a los diferentes tipos de enlace con las bases nucleicas. Por ejemplo, antes del contacto de  $Ni_2$  con GC la carga promedio de  $Ni_2$  es de -1.3 electrones, sin embargo, después de dicho contacto, la carga promedio cambia a -0.88 electrones.

Los cambios de carga de  $Ni_2$  y GC se encuentran correlacionados ya que  $Ni_2$  reduce la carga electrónica, mientras que las bases GC aumentan su carga negativa. Por otro lado, las cargas de las bases nucleicas AT y GC son cercanas a cero antes de que interactúen con sus respectivas nanopartículas de  $Ni_2$ . Sin embargo, los cambios de carga de GC son notables al final de la simulación. Dichos cambios en la carga se deben a la coordinación de GC con  $Ni_2$ .

## 4.7 Cargas moleculares de Ni<sub>3</sub>, AT y GC

Como en el caso anterior, se realizaron dos simulaciones. En la primera simulación, se obtuvieron los cargas de  $Ni_3$  y AT. Dichas cargas están representadas en la figura 4.7.1.

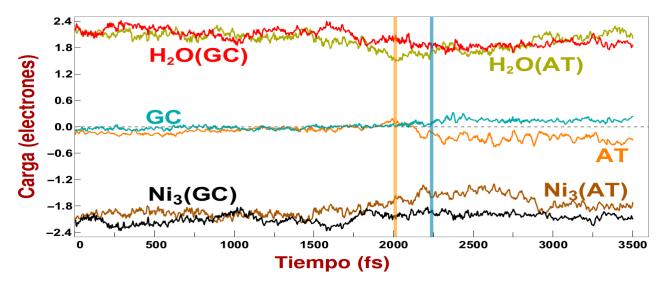


Figura 4.7.1: Cargas de los grupos moleculares  $Ni_3$ , AT, GC y la carga de sus respectivos medios acuosos se muestran en función del tiempo. El grupo  $Ni_3$  adquiere una carga neta negativa, la cual es tomada de las moléculas de agua vecinas, que muestran una carga positiva. Las bases nucleicas exhiben una carga promedio de cero antes del contacto con las NPs de Ni (el contacto se indica con barras verticales). Sin embargo, cuando ocurren las interacciones  $Ni_3 - AT$  y  $Ni_3 - GC$ , las bases adquieren un valor de carga negativa y positiva, respectivamente.

En la segunda simulación se obtuvieron las cargas de  $Ni_3$  y GC, también representadas en la figura 4.7.1. La carga neta negativa de la partícula  $Ni_3$  fluctúa entre -1.8 y -2.4 en las simulaciones con AT y GC antes del contacto de  $Ni_3$  con las bases nucleicas. El medio acuoso posee una carga positiva neta entre +1.6 y +2.4. Las cargas netas de las bases nucleicas AT y GC fluctúan alrededor del valor cero. La carga promedio de AT se vuelve más negativa cuando las partículas de  $Ni_3$  se acercan a AT. En contraste, la carga promedio de GC se vuelve positiva cuando las NPs de  $Ni_3$  se acercan a GC.

Las moléculas de agua circundantes atenúan la interacción de  $Ni_3$  con las bases nucleicas debido a la formación de enlaces de  $Ni_3$  con las moléculas de agua. En cierto sentido, las moléculas de agua regulan la interacción de  $Ni_3$  con las bases nucleicas del ADN. Por lo tanto, es de gran importancia identificar los efectos producidos por el medio acuoso sobre los canales de reacción entre las NPs de Ni y contrastarlos con los obtenidos en simulaciones en vacío las cuales pueden conducir a resultados diferentes.

Se observan tendencias opuestas en las cargas totales de los compuestos  $Ni_2 - AT$  y  $Ni_3 - AT$  y, de manera similar, en los compuestos  $Ni_2 - GC$  y  $Ni_3 - GC$  (figuras 4.6.1 y 4.7.1). Las tendencias opuestas se deben a los tipos de interacción de  $Ni_2$  con AT y  $Ni_3$  con AT, por un

lado, y el  $Ni_2$  con GC y  $Ni_3$  con GC, por el otro. Por ejemplo, en el caso de  $Ni_2 - AT$  y  $Ni_3 - AT$ , los átomos de Ni están unidos a un número diferente de átomos y que son diferentes entre sí (figura 4.3.3), específicamente, en la estructura híbrida  $Ni_2 - AT$ ,  $Ni_2$  está unido a un átomo N y un átomo O, y en la estructura híbrida  $Ni_3 - AT$ ,  $Ni_3$  está unido a un átomo C y a un átomo O. Una situación similar ocurre en la estructura híbrida  $Ni_2 - GC$  y  $Ni_3 - GC$ .

Para estimar el intercambio de carga entre los reactivos a nivel atómico, se obtuvieron las cargas de Mulliken a partir de geometrías optimizadas de las bases nucleicas en el vacío y fueron comparadas con las cargas obtenidas a partir de los compuestos organometálicos. Las cargas se muestran en la figura 4.7.2.

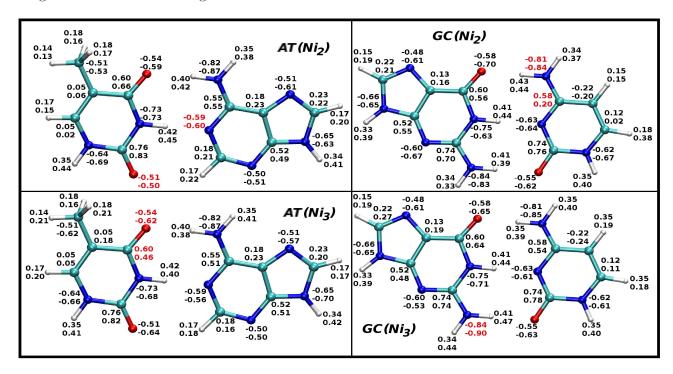


Figura 4.7.2: Cargas de Mulliken tomadas de una geometría optimizada de las bases nucleicas en vacío y las cargas pertenecientes a los complejos organometálicos (correspondiente al último instante de la simulación molecular). Los números en color rojo corresponden a los átomos que están enlazados a los átomos de Ni (figura 4.3.3). Los casos  $Ni_2 - GC$  y  $Ni_3 - AT$  exhiben cambios relativamente grandes en las cargas atómicas. El volumen de agua juega un papel importante en el intercambio de carga entre los átomos de la especie reactiva.

Los números superiores en cada átomo representan los resultados obtenidos en vacío, mientras que los números inferiores en cada átomo muestran las cargas de Mulliken obtenidas a partir de los complejos organometálicos (correspondientes al último instante de la simulación molecular). En cada átomo los números en color rojo indican que estos átomos se encuentran enlazados a los átomos de Ni (figura 4.3.3). Al comparar las cargas de las bases nucleicas en vacío con las cargas de las bases enlazadas covalentemente a los átomos de Ni inmersos en el medio acuoso, es posible observar solo dos casos (sistemas  $Ni_2 - GC$  y  $Ni_3 - AT$ ) donde las cargas atómicas exhiben cambios relativamente grandes. Los resultados muestran que el medio acuoso reduce el intercambio de carga entre los átomos de las especies reactivas.

# Capítulo 5

# Conclusiones

Las nanopartículas derivadas del níquel son contaminantes nocivos para la salud. Existe evidencia experimental acerca de la capacidad que poseen las nanopartículas de Ni para interactuar con moléculas biológicas de gran importancia a nivel celular. Este trabajo ha centrado sus esfuerzos en dilucidar la interacción de los grupos  $Ni_2$  y  $Ni_3$  con los pares de bases de tipo Watson-Crick AT y GC, inmersos en un medio acuoso. El modelo para imponer las condiciones termodinámicas del sistema NVT representa una nueva forma de simular las principales características de un sistema biológico. Las variables macroscópicas fueron las del medio ambiente  $(T=300~K~y~\rho=0.844~gr/cm^3)$ .

Las simulaciones para analizar las interacciones atómicas entre los compuestos fueron realizadas mediante dinámica molecular de primeros principios. Además, se ha implementado una nueva estrategia para inducir la interacción entre los reactivos, lo que ha permitido reducir sustancialmente los tiempos computacionales. Se ha observado que esta nueva forma de apresurar el encuentro entre los reactivos juega un papel menor en la interacción entre los compuestos.

Se observó la coordinación de las NPs de Ni con las moléculas de agua. Sin embargo, a medida que las NPs se acercaban a las bases nucleicas, la coordinación de las NPs de Ni con las moléculas de agua fue reemplazada por una coordinación con las bases nucleicas, lo que condujo a la formación de nuevos compuestos organometálicos. No hubo evidencia de una ruptura de enlaces entre las NPs de Ni y las bases nucleicas a medida que avanzaban las simulaciones, por lo que, las NPs de Ni y las bases nucleicas formaron compuestos organometálicos estables. De los resultados experimentales, hay evidencia sobre la formación de estructuras organometálicas que consisten en NPs adheridas a diferentes moléculas biológicas, incluidas las bases nucleicas presentes en el ADN. La formación de estructuras organometálicas, obtenidas a partir de las simulaciones y la evidencia reportada de manera experimental en la literatura, plantea la posibilidad de un daño significativo en los pares de bases de tipo Watson-Crick. Además, la estabilidad de los compuestos organometálicos en la estructura del ADN puede ser un factor en el desarrollo de enfermedades genéticas para aquellas personas expuestas a las NPs de Ni. Sin embargo, es necesario llevar a cabo simulaciones adicionales en las cuales se consideren NPs metálicas y fragmentos de ADN de mayor tamaño, así como considerar la presencia de iones en el medio acuoso y realizar simulaciones en intervalos de tiempo más largos para confirmar la establidad de los compuestos organometálicos formados por las NPs de Ni y los componentes del ADN.

# **Publicaciones**

- Martínez-Zapata, Daniel, and Ruben Santamaria. The damage of the Watson-Crick base pairs by nickel nanoparticles: A first-principles molecular dynamics study. Computational Biology and Chemistry (2020): 107262.
- Martínez-Zapata, D., Rosas-Acevedo, H., & Santamaria, R. (2017). The interaction of sodium sulfite with the DNA nucleic acid bases: A first-principles molecular dynamics study. Computational and Theoretical Chemistry, 1099, 116–122.

ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

#### Computational Biology and Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cbac



Research Article

# The damage of the Watson–Crick base pairs by nickel nanoparticles: A first-principles molecular dynamics study



Daniel Martínez-Zapata, Ruben Santamaria\*

Department of Theoretical Physics, Institute of Physics, UNAM, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords: Nickel nanoclusters DNA nucleic acid bases Molecular dynamics Density functional theory ABSTRACT

The nickel nanoparticles are harmful atmospheric pollutants, and the damage caused by them in humans has become a topic of great relevance. In this study we investigate the interaction of the  $Ni_2$  and  $Ni_3$  clusters with the AT and GC Watson–Crick base pairs in an aqueous medium. Molecular dynamics in combination with density functional theory are employed. A novel method is implemented to create realistic thermodynamic conditions (NVT) in the simulations. The energies, the charges of the interacting compounds, the temperature changes, and the geometric rearrangements are reported. The results show the formation of stable organometallic compounds of the nickel nanoparticles with the DNA nucleic acid bases. In this respect, the biological processes where the DNA is implicated may be altered by the formation of such super-structures.

#### 1. Introduction

The environmental contamination has become a central topic of discussion due to the strong impact that it has on the human health in large cities. The emission of contaminants has increased with the number of industries and the manufacture of new products (Marilena and Elias, 2008; Maher et al., 2016). The contaminants to investigate in this work are the nickel-based nanoparticles. They are tiny compounds that play an important role in the development of new technologies, with an increasing demand in the industrial and scientific fabrication of electronic devices, such as the solar cells, batteries, catalysts, pigments, medical nanosensors, etc. (Abudayyak et al., 2017a; Nowack and Bucheli, 2007; Cuevas et al., 2010). The large amounts of nickel-based nanoparticles present in the environment constitute a new kind of environmental pollution (Ahamed and Alhadlaq, 2014; Kain et al., 2012; Gong et al., 2011). There are reports indicating a correlation between the increased number of nickel-based contaminants and the growing number of persons with illnesses in the respiratory system, the skin, and the internal organs, in particular the liver, kidney, lungs, brain, and nervous system (Abudayyak et al., 2017b; Denkhaus and Salnikow, 2002).

The human populations in the large cities are exposed to nickel compounds in different ways. One of the major contamination channels is through the respiratory tract. The nickel compounds are small, take part in the dust inhaled by the workers and, thus, represent a health risk in the industries (Wang et al., 2016). The inhalation of tobacco smoke

also exposes the humans to the nickel contaminants (Schaumlöffel, 2012). The ingest of nickel-contaminated food, and the constant contact of nickel-containing metals (jewelry, coins, and other alloys) with the skin, represents another route to the uptake of nickel compounds by the body (Kasprzak et al., 2003). Once the nickel nanoparticles (NiNPs) infiltrate the human body, they may reach the lungs or the circulatory system (Pietruska et al., 2011; Kang et al., 2010).

The nanoparticle sizes are shown from 1 up to 100 nm. The properties of the nanoparticles are different to those of the macroscopic particles. For instance, the nanoparticles have a large surface area, resulting on a relatively high surface energy. The NiNPs exhibit high magnetism, low melting points, and low burning points (Åkerlund et al., 2018). A number of studies have shown that small NiNPs can penetrate the cellular membranes, overcoming the other cellular barriers to finally reach the DNA molecule (Rim et al., 2013; Ahamed et al., 2013; Magaye et al., 2012; Song et al., 2017).

The presence of NiNPs in the human liver cells has been associated to cytotoxic and genotoxic effects in the cell, leading to cellular apoptosis (Ahmad et al., 2015). There is also evidence on the presence of NiNPs in the airway epithelial cells, human breast cells, and neuronal cells (Siddiqui et al., 2012; Latvala et al., 2016; Hajimohammadjafartehrani et al., 2019). The damages have been attributed to a lipid peroxidation and oxidative stress. The production of reactive species (such as the super-oxide radical  $\mathrm{O}_2^-$ , the hydrogen peroxide,  $\mathrm{H}_2\mathrm{O}_2$ , and the hydroxyl radical,  $\mathrm{HO}_2$ ) by Ni compounds is apparently the mechanism that deteriorates the cellular DNA (Alarifi

E-mail address: rso@fisica.unam.mx (R. Santamaria).

<sup>\*</sup> Corresponding author.

Contents lists available at ScienceDirect

### Computational and Theoretical Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/comptc



## The interaction of sodium sulfite with the DNA nucleic acid bases: A first-principles molecular dynamics study



D. Martínez-Zapata <sup>a</sup>, H. Rosas-Acevedo <sup>b</sup>, R. Santamaria <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Theoretical Physics, Institute of Physics, UNAM, A.P. 20-364, D.F. México, Mexico <sup>b</sup> FES-Zaragoza, UNAM, D.F. México, Mexico

### ARTICLE INFO

Article history: Received 18 August 2016 Received in revised form 2 November 2016 Accepted 17 November 2016 Available online 17 November 2016

Keywords: Sodium sulfite (Na2SO3) Molecular dynamics Density functional theory

#### ABSTRACT

The impact of contaminants on humans is a topic of general interest as they affect the human physiology. This work investigates the interaction of sodium sulfite (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>) with the DNA nucleic acid bases (NABs) making use of the Born-Oppenheimer molecular dynamics method in combination with density functional theory to elucidate the different chemical reaction channels between Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> and the NABs. The results on energetics, atomic charges, and electrostatic potentials provide evidence of relevant structural and chemical changes of the NABs after interacting with Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Therefore, sodium sulfite is concluded to have a destructive character on the NABs.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

#### 1. Introduction

The pollution of the atmospheric and water environments is a major source of disease for living entities. In this respect, the chemical pollution has become an important issue on human health [1]. The most common human diseases associated to pollution are the breathing disorders (cough, bronchitis, asthma, pneumonia, etc.). The prolonged exposure to pollutants produces serious complications of the circulatory system, the nervous system or lead to lung cancer [2-4].

The increased density of atmospheric contaminants in large cities is mainly due to the number of industries and motor vehicle emissions. The use of fossil fuels like coal, petroleum, diesel, and natural gas results in contaminants such as carbon monoxide (CO), ozone  $(O_3)$ , sulfur dioxide  $(SO_2)$ , among others. There is also a variety of sulfite salts, such as sodium sulfite (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), sodium hydrogen sulfite (NaHSO<sub>3</sub>), sodium metabisulfite (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), and more [5]. The humans are directly exposed to such pollutants [6,7]. When the SO<sub>2</sub> is inhaled, the combination of SO<sub>2</sub> with water results in the formation of sulfuric acid (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) in the respiratory tract, which eventually dissociates to other chemical molecules such as sulfite, bisulfite, etc [8]. These compounds are transported by the circulatory system facilitating the mixing with other compounds and ending up in different parts of the body [9]. Recent

E-mail addresses: dmzapata@fisica.unam.mx (D. Martínez-Zapata), anattol@ gmail.com (H. Rosas-Acevedo), rso@fisica.unam.mx (R. Santamaria).

investigations have shown damages in rat hepatocytes [10], alterations of DNA, changes in proteins and lipids [5], and cell apoptosis [11,8].

Major respiratory disorders caused by pollutants on humans are due to inflammatory response and oxidative stress [12–14]. In this connection, it has been shown that sodium sulfite is a modulator of cytokine production, without changing the chemotaxis or cell surface expression of a group of selected molecules. However, it owns some pro-inflammatory properties [15]. In the presence of sodium sulfite the cell viability in specific cell cultures is decreased in a short period of time (24 h). It is suggested that Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> is cytotoxic to hepatocytes, with no alteration of the p53 signaling pathways, and showing an alternative necrotic process in hepatocellular death due to sulfite exposure [16].

The sodium sulfite is of our interest in this work. It is a relatively stable compound which does not oxidize as a hydrated sulfite. It is odorless, with saline and sulfurous taste [17]. The sodium sulfite forms crystals and powders of white color. The decomposition of sodium sulfite with heat leads to toxic and corrosive agents such as sodium oxide (Na<sub>2</sub>O) and sulfur oxides (SO<sub>x</sub>). The sodium sulfite alters the smell and taste sensory organs. The inhalation produces irritation of the respiratory tract and asthma, while the ingestion produces irritation of the gastric regions. On the other hand, the FDA has considered sodium sulfite as a drug for use in animals [18]. Some of the experiments have analyzed the changes on the cells, reaching the conclusion that administration of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> to rats produces drastic effects on liver and kidney cells [19], also affecting the cardiac sodium channels [20].

<sup>\*</sup> Corresponding author.

# Apéndice A

## Funcional de Intercambio y Correlación B3LYP

El funcional B3LYP es un funcional híbrido conformado por la combinación del funcional de intercambio exacto de Hartree-Fock, el funcional de intercambio de Becke B3 y el funcional de Lee, Yang y Parr (LYP) para la energía de correlación [107]. El funcional B3LYP queda expresado de la siguiente manera:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0)E_X^{LSDA} + a_0E_x^{HF} + a_xE_X^{B88} + a_cE_C^{LYP} + (1 - a_c)E_C^{VWN}$$
(A.1)

donde  $a_0 = 0.20$ ,  $a_x = 0.72$ , y  $a_c = 0.81$  son coeficientes semi-empíricos que han sido determinados a través de datos atómicos experimentales. Dicho funcional contiene términos de aproximación de densidad de espín local (LSDA, por sus siglas en inglés, Local Spin Density Approximation) y términos de intercambio y correlación de gradiente generalizado (GGA, por sus siglas en inglés, Generalized Gradient Approximation). Los términos involucrados en el funcional B3LYP son desglozados a continuación.

El primer término de la expresión A.1 corresponde a una aproximación de tipo LSDA, cuyo valor depende únicamente de su valor en cada punto del espacio (no se considera el valor del gradiente de la densidad ni derivadas de orden superior) y se asume que puede ser aproximado por una gas de electrones homogéneo [108],

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho^{\alpha}(\mathbf{r}), \rho^{\beta}(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}(\rho_{\alpha}(\mathbf{r}), \rho_{\beta}(\mathbf{r})) d^{3}\mathbf{r}$$
(A.2)

donde  $\epsilon_{XC}(\rho_{\alpha}(\mathbf{r}), \rho_{\beta}(\mathbf{r}))$  es la energía de intercambio y correlación por partícula de un gas de electrones uniforme con densidades  $\rho_{\alpha}$  y  $\rho_{\beta}$  para espines  $\alpha$  y  $\beta$ . Dicha energía se puede expresar como una suma de los términos de intercambio y correlación,

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho^{\alpha}(\mathbf{r}), \rho^{\beta}(\mathbf{r})] = E_{X}^{LSDA}[\rho^{\alpha}(\mathbf{r}), \rho^{\beta}(\mathbf{r})] + E_{C}^{LSDA}[\rho^{\alpha}(\mathbf{r}), \rho^{\beta}(\mathbf{r})]$$
(A.3)

El funcional de intercambio que corresponde al primer término de A.1 es expresado de la siguiente manera [63]:

$$E_X^{LSDA}[\rho^{\alpha}(\mathbf{r}), \rho^{\beta}(\mathbf{r})] = -\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi}\right)^{1/3} \int \left[\left(\rho^{\alpha}(\mathbf{r})^{4/3} + \rho^{\beta}(\mathbf{r})^{4/3}\right]d^3\mathbf{r}$$
(A.4)

El segundo término del funcional B3LYP corresponde al funcional de intercambio exacto de Hartree-Fock,

$$E_x^{HF}[\rho(\mathbf{r})] = -\sum_{ij} \int \int \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \psi_j^*(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(\mathbf{r}_1) \psi_i(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$$
(A.5)

El tercer término es establecido a través de un funcional de tipo GGA los cuales mejoran los resultados provistos por los funcionales de tipo LSDA. Dichos funcionales no solo dependen del valor de la densidad en un cierto punto (como en el caso de la aproximación LSDA) sino también del valor del gradiente de la densidad,

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r})\epsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}), |\nabla \rho(\mathbf{r})|)d\mathbf{r}$$
(A.6)

donde  $\epsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$  es la densidad de energía de intercambio y correlación. La mayoría de los funcionales de tipo GGA son construidos mediante una corrección al funcional LDA como es el caso del funcional Becke 88 [63],

$$E_X^{B88}[\rho(\mathbf{r})] = E_X^{LDA} - \beta \sum_{\sigma} \int [\rho_{\sigma}(\mathbf{r})]^{4/3} \frac{x_{\sigma}^2}{1 + 6\beta x_{\sigma} \sinh^{-1}(x_{\sigma})} d^3 \mathbf{r}$$
(A.7)

$$x_{\sigma} = \frac{|\nabla \rho_{\sigma}(\mathbf{r})|}{[\rho_{\sigma}(\mathbf{r})]^{4/3}}, \quad \beta = 0.0042 \, ua. \tag{A.8}$$

donde el parámetro  $\beta$  es una constante que se determina a través de un ajuste de mínimos cuadrados de datos atómicos obtenidos a través de la teoría de Hartree-Fock.

El término  $E_C^{LYP}[\rho(\mathbf{r})]$  es derivado a través de la fórmula de Colle-Salvetti [109], en la cual se toma en cuenta el Laplaciano de la matriz de densidad de Hartree-Fock, con lo que se obtienen dos expresiones, para capa cerrada y abierta respectivamente:

$$E_{c}[\rho(\mathbf{r})] = -a \int \frac{1}{1 + d\rho(\mathbf{r})^{-1/3}} \left\{ \rho(\mathbf{r}) + b\rho(\mathbf{r})^{-2/3} \left[ C_{F}\rho(\mathbf{r})^{5/3} - 2t_{w} + \left( \frac{1}{9}t_{w} + \frac{1}{18}\nabla^{2}\rho(\mathbf{r}) \right) \right] e^{-\rho(\mathbf{r})^{-1/3}} \right\} d\mathbf{r}$$
(A.9)

$$E_{c}[\rho(\mathbf{r})] = -a \int \frac{\gamma(\mathbf{r})}{1 + d\rho(\mathbf{r})^{-1/3}} \left\{ \rho(\mathbf{r}) + 2b\rho(\mathbf{r})^{-5/3} \left[ 2^{2/3} C_{F} \rho_{\alpha}(\mathbf{r})^{8/3} + 2^{2/3} C_{F} \rho_{\beta}(\mathbf{r})^{8/3} - \rho(\mathbf{r}) t_{w} + \frac{1}{9} (\rho_{\alpha}(\mathbf{r}) t_{w}^{\alpha} + \rho_{\beta}(\mathbf{r}) t_{w}^{\beta}) + \frac{1}{18} (\rho_{\alpha}(\mathbf{r}) \nabla^{2} \rho_{\alpha}(\mathbf{r}) + \rho_{\beta}(\mathbf{r}) \nabla^{2} \rho_{\beta}(\mathbf{r})) \right] e^{-\rho(\mathbf{r})^{-1/3}} d\mathbf{r}$$
(A.10)

$$t_w = \frac{1}{8} \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|^2}{\rho(\mathbf{r})} - \frac{1}{8} \nabla^2 \rho(\mathbf{r})$$
(A.11)

$$C_F = \frac{3}{10}(3\pi^2)^{2/3} = 2.871234$$
 (A.12)

$$\gamma(\mathbf{r}) = 2\left[1 - \frac{\rho_{\alpha}^{2}(\mathbf{r}) + \rho_{\beta}^{2}(\mathbf{r})}{\rho^{2}(\mathbf{r})}\right]$$
(A.13)

donde a = 0.04918, b = 0.132, c = 0.2533 y d = 0.349.

El último término  $E_C^{LDA}[\rho(\mathbf{r})]$  corresponde al funcional de Vosko, Wilk y Nusair (VWN) [110]:

$$E_C^{VWN}[\rho_{\alpha}(\mathbf{r}), \rho_{\beta}(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_c^{VWN}(\rho_{\alpha}(\mathbf{r}), \rho_{\beta}(\mathbf{r})) d\mathbf{r}$$
(A.14)

$$\epsilon_c^{VWN}(\rho_{\alpha}(\mathbf{r}), \rho_{\beta}(\mathbf{r})) = \epsilon_c^P(x) + \frac{\alpha_c(x)}{f''(0)} f(\zeta) + \left[ \epsilon_c^F(x) - \epsilon_c^P(x) - \frac{\alpha_c(x)}{f''(0)} \right] \zeta^4 f(\zeta)$$
 (A.15)

donde

$$\zeta = \frac{\rho_{\alpha}(\mathbf{r}) - \rho_{\beta}(\mathbf{r})}{\rho_{\alpha}(\mathbf{r}) + \rho_{\beta}(\mathbf{r})}$$
(A.16)

$$f(\zeta) = \frac{(1+\zeta)^{4/3} + (1-\zeta)^{4/3} - 2}{2(2^{1/3} - 1)}$$
(A.17)

$$f''(0) = \frac{4}{9(2^{1/3} - 1)} \tag{A.18}$$

$$x = \sqrt{r_s} = \sqrt{\frac{1}{a_0} \left(\frac{3}{4\pi(\rho_\alpha(\mathbf{r}) + \rho_\beta(\mathbf{r}))}\right)^{1/3}}$$
 (A.19)

Las funciones  $\epsilon_c^P(x)$ ,  $\epsilon_c^F(x)$  y  $\alpha_c(x)$ , están dadas por la siguiente fórmula:

$$A\left[ln\frac{x^{2}}{X(x)} - \frac{bx_{0}}{X(x_{0})}ln\frac{(x-x_{0})^{2}}{X(x)} + \frac{2b(c-x_{0}^{2})}{X(x_{0})Q}arctan\frac{Q}{2x+b}\right]$$
(A.20)

con

$$X(x) = x^2 + bx + c$$
 (A.21)  
 $Q = \sqrt{4c - b^2}$  (A.22)

$$Q = \sqrt{4c - b^2} \tag{A.22}$$

Los parámetros A,  $x_0$ , b y c tienen valores diferentes para cada uno de las funciones  $\epsilon_c^P(x)$ ,  $\epsilon_c^F(x)$  y  $\alpha_c(x)$  y el término  $a_0$  corresponde al radio de Bohr.

El funcional VWN presenta el límite adecuado para alta y baja densidad, además ha sido parametrizado para valores intermedios de la densidad ajustándola por mínimos cuadrados a los valores de la energía de correlación para el estado base de un gas de electrones considerada exacta [111].

# Apéndice B

### **Funciones Base**

La elección de un conjunto de funciones base adecuado permite describir las propiedades moleculares establecidas de manera experimental. Los orbitales moleculares (OMs) son funciones matemáticas utilizadas para describir la región espacial ocupada por los electrones de un sistema molecular. Dichos orbitales son formados a partir de una combinación líneal de orbitales atómicos (CLOA) [44],

 $\psi_i(\mathbf{r}) = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \phi_{\mu}^{at}(\mathbf{r})$ (B.1)

Donde  $\psi(\mathbf{r})$  corresponde al *i*-ésimo orbital molecular, el término  $C_{\mu i}$  son los coeficientes de la expansión y el término  $\{\phi_{\mu}^{at}(\mathbf{r})\}$  representa al conjunto de orbitales atómicos utilizados para expresar a los orbitales moleculares.

Los orbitales atómicos son representados a través de orbitales de tipo Slater (STO, por sus siglas en inglés, Slater Type Orbital). Un STO centrado sobre un átomo a tiene la siguiente forma [112]:

 $\phi_{\mu}(\xi, n, l, m; r, \theta, \phi) = Nr_a^{n-1}Y_l^m(\theta_a, \phi_a)e^{-\xi r_a}$ (B.2)

donde  $\xi$  es el exponente del orbital. Los orbitales STOs describen de manera correcta el comportamiento de los OAs y se requiere un número reducido de STOs para representar un OM, sin embargo no son eficientes para llevar a cabo los cálculos moleculares ya que requieren de mucho tiempo de cómputo para su evaluación, por lo que se propone implementar el uso de orbitales de tipo gaussianas (GTO, por sus siglas en inglés, Gaussian Type Orbital) para acelerar dicho proceso. Un GTO en unidades cartesianas centrada en el átomo b está definido de la siguiente manera:

 $g(\alpha, i, j, k, x, y, z) = Nx_b^i y_b^j z_b^k e^{-\alpha r_b^2}$ (B.3)

donde i, j y k son enteros no negativos,  $\alpha$  es un exponente orbital positivo, y  $x_b, y_b, z_b$  son coordenadas cartesianas con el origen en el núcleo b. La constante de normalización en coordenadas cartesianas es expresada de la siguiente manera:

$$N = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} \left[\frac{(8\alpha)^{i+j+k}i!j!k!}{(2i)!(2j)!(2k)!}\right]^{1/2}$$
(B.4)

Cuando i + j + k = 0 (esto es, i = 0, j = 0, k = 0), corresponde a una gaussiana de tipo s, para i + j + k = 1, tenemos una gaussiana de tipo p, que contiene al factor  $x_b$ ,  $y_b$  o  $z_b$ .

Cuando i + j + k = 2, corresponde a una gaussiana de tipo d. Hay seis tipos de gaussianas de tipo d, con los factores  $x_b^2$ ,  $y_b^2$ ,  $z_b^2$ ,  $x_by_b$ ,  $x_bz_b$  y  $y_bz_b$ . Se pueden formar cinco combinaciones lineales que contengan los factores  $x_by_b$ ,  $x_bz_b$ ,  $y_bz_b$ ,  $x_b^2 - y_b^2$  y  $3z_b^2 - r_b^2$ ), que corresponden al comportamiento angular de los cinco orbitales atómicos 3d reales; una sexta combinación con el factor  $x_b^2 + y_b^2 + z_b^2 = r_b^2$  proporciona una función 3s. Adicionalmente hay 10 gaussianas de tipo f que podrían combinarse para modelar el comportamiento angular de los siete OA 4f reales.

Los OAs de tipo s (ya sea 1s, o 2s, etc.) son representados por una combinación líneal de varias gaussianas con diferentes exponentes orbitales, cada gaussiana tiene la forma forma  $exp(-\alpha r_b^2)$ , cualquier orbital  $p_x$  se representa por una combinación lineal de gaussianas, cada una de la forma  $x_b exp(-\alpha r_b^2)$ , y de manera similar el resto de los orbitales.

Los GTOs no son capaces de simular el comportamiento de un OA de manera correcta para ciertos valores de r. Para una mejor representación de un OA, debemos usar una combinación lineal de varias gaussianas. Por lo que, un OM es obtenido mediante la evaluación de muchas más integrales gaussianas que las correspondientes a un cálculo con STOs, ya que el número de integrales de dos electrones es proporcional a la cuarta potencia del número de funciones base.

A pesar del incremento en el número de integrales al utilizar GTOs, evaluar las integrales gaussianas consume mucho menos tiempo de cómputo que la evaluación de integrales utilizando STOs. Esto es debido a que el producto de dos funciones gaussianas centradas en dos diferentes puntos da como resultado una gaussiana simple centrada en un tercer punto. De esta manera, las integrales de repulsión de tres y cuatro centros de dos electrones, se reducen a integrales de dos centros.

Una manera de mejorar el conjunto de funciones base es mediante el uso de funciones gaussianas primitivas  $g_p$ . La combinación lineal de dichas funciones son denotadas como funciones gaussianas contraídas (CGTO, por sus siglas en inglés, Contracted Gaussian Type Orbitals),

$$\phi^{CGF}(\mathbf{r} - \mathbf{R}_{\mathbf{A}}) = \sum_{p=1}^{L} d_{p\mu} g_p(\alpha_{p\mu}, \mathbf{r} - \mathbf{R}_{\mathbf{A}})$$
(B.5)

donde L es el tamaño de la contracción y  $d_{p\mu}$  es el coeficiente de la contracción. El uso de gaussianas contraidas, en lugar de primitivas, reduce el número de coeficientes variacionales a determinar, lo cual permite disminuir el tiempo de cómputo con un nivel aceptable de precisión si se eligen de manera correcta los coeficientes de la contracción  $d_{p\mu}$ .

### Base 6-31G\*

El conjunto base 6-31G\* fue introducido por Pople y colaboradores [113] . El uso de dicha base para describir de manera teórica las propiedades de diversos sistemas moleculares se han incrementado notablemente.

La base 6-31G\* trata de simular los OAs a través de funciones gaussianas contraídas, definidas en la expresión B.5, que a su vez son una combinación lineal de funciones gaussianas primitivas. A manera de ilustración se muestran las funciones primitivas de tipo 1s, 2p, y 3d [44],

$$g_{1s}(\alpha, \mathbf{r}) = (8\alpha^3/\pi^3)^{1/4} e^{-\alpha r^2}$$
 (B.6)

$$g_{2p_x}(\alpha, \mathbf{r}) = (128\alpha^5/\pi^3)^{1/4} x e^{-\alpha r^2}$$
 (B.7)

$$g_{1s}(\alpha, \mathbf{r}) = (8\alpha^3/\pi^3)^{1/4} e^{-\alpha r^2}$$

$$g_{2p_x}(\alpha, \mathbf{r}) = (128\alpha^5/\pi^3)^{1/4} x e^{-\alpha r^2}$$

$$g_{3d_{xy}}(\alpha, \mathbf{r}) = (2048\alpha^7/\pi^3)^{1/4} x y e^{-\alpha r^2}$$
(B.6)
(B.7)

Pople y colaboradores tomaron en cuenta el hecho de que los electrones de la capa interna de los átomos (core) tiene un efecto menor en los propiedades químicas de un sistema molecular, por lo que realizan una separación entre los electrones de las capas internas y los electrones más externos (valencia), intentando aumentar la flexibilidad de los orbitales que describen a dichos electrones de valencia.

La base 6-31G\* corresponde a una base de valencia desdoblada, en la cual se asigna 1 CGTO para los electrones de la capa interna y dos CGTO para la capa de valencia. De esta manera, dicha base tiene las siguientes características [112]:

- El término 6 indica que los electrones de la capa interna se describen con una sola función contraída que está construida como una combinación lineal de 6 funciones primitivas.
- El término 31 indica que los electrones pertenecientes a la capa de valencia se describen con 2 funciones contraídas, una función contraída interna formada por una combinación lineal de 3 funciones primitivas y una función contraída externa compuesta de una sola función primitiva.
- A los átomo de hidrógeno se pueden añadir funciones de tipo p para simular los efectos de polarización y para los átomos diferentes del hidrógeno se agregan orbitales compuestos por funciones tipo  $d \circ f$ .

Como ejemplo, la base 6-31G\* para el átomo de carbono C cuya configuración electónica es C= $1s^2, 2s^2, 2p^2$  tiene la estructura  $(10s, 4p, 1d) \rightarrow [3s, 2p, 1d]$ , donde los términos entre paréntesis indican las funciones primitivas y entre corchetes se indican las funciones contraidas. La capa interna corresponde al término 1s la cual será descrita mediante 6 funciones primitivas (términos entre paréntesis). A la capa de valencia correspondiente al término 2s le corresponde una función contraida con 3 funciones primitivas más una función contraida adicional descrita por una función primitiva, lo cual da un total de 10 funciones primitivas de tipo s que corresponden a 3 funciones contraídas (términos entre corchetes). De manera similar, la capa de valencia de tipo 2p es descrita mediante una función contraída compuesta por 3 funciones primitivas más una función contraída adicional formada por una función primitiva, dando un total de 4 funciones primitivas que se contraen en 2 funciones de tipo p. Una función primitiva de tipo dse añade con el fin de simular los efectos de polarización. Adicionalmente, para cada función tipo p existen 3 componentes,  $p_x, p_y, p_z$ , y para las funciones tipo d hay 6 componentes, por lo que en total habrá 15 funciones base para el átomo de carbono.

### Potenciales Efectivos

Una gran parte de los cálculos de estructura electrónica implican funciones base que representan a los orbitales de la capa interna (core) de los átomos de un sistema molecular. Dichos orbitales presentan muy pocas modificaciones al conformar a una molécula, por lo que es posible evitar su uso de manera explícita en los cálculos de estructura electrónica [112].

Un potencial efectivo o pseudo-potencial (ECP, por sus siglas en inglés Efective Core Potential) permite reemplazar a los electrones de la capa interna (core) de los átomos que conforman a un sistema molecular por un potencial efectivo y tratar a los electrones de valencia de manera explícita en los cálculos moleculares. El ECP es utilizado principalmente en átomos pesados cuya descripción teórica requiere de grandes tiempos de cómputo y además permite simular los efectos relativistas que son de gran importancia en dichos átomos [114].

El *ECP* solo considera a los electrones de valencia bajo el efecto del potencial generado por el núcleo y los electrones del core. De esta manera, se pasa de Hamiltoniano para la parte electrónica, en el cual se consideran todas las interacciones [115],

$$\hat{H} = \sum_{i}^{n_e} \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \frac{Z}{r_i} \right) + \sum_{i < j}^{n_e} \frac{1}{r_i j}$$
(B.9)

a un Hamiltoniano en el cual los electrones de la capa interna se encuentran descritos mediante los efectos de un ECP, y solo se consideran las interacciones de los electrones de valencia,

$$\hat{H}^{ECP} = \sum_{i}^{n_v} \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + U_i^{ECP} \right) + \sum_{i < i}^{n_v} \frac{1}{r_{ij}}$$
(B.10)

donde el término  $n_v$  corresponde a los electrones de valencia y las interacciones entre los electrones del core son simulados por un ECP. Los orbitales (pseudo-orbitales) de las capas internas son aproximados a través de orbitales suaves y sin nodos y que deben coincidir con los orbitales de tipo Hartree-Fock en la región de valencia.

Para los cálculos moleculares el potencial efectivo se ajusta a una combinación lineal de gaussianas para facilitar su integración,

$$U_i(r) = \frac{1}{r^2} \sum_{i=1}^{M} d_i r^{n_i} e^{-\zeta r^2}$$
(B.11)

donde M es el número de términos de la expansión,  $d_i$  es el coeficiente de cada término, f denota la distancia entre los núcleos,  $n_i$  es una potencia de r para el i-ésimo término, y  $\zeta$  representa el exponente del ECP.

Existen diferentes aproximaciones para los ECP, una de ellas corresponde al potencial efectivo denotado como LANL2DZ (Los Alamos National Laboratory-2-Doble Zeta) [116, 117]. Los ECP de tipo LANL2 no están definidos para los elementos H-Ne y se utiliza la base D95V de tipo doble zeta de valencia de todos los electrones para dichos elementos. Los parámetros ECP para los elementos Na - Kr se han derivado de las funciones de onda atómicas obtenidas

en cálculos de tipo Hartree-Fock no relativistas de todos los electrones, mientras que se han utilizado cálculos Hartree-Fock relativistas para los elementos más pesados Rb-Bi. Para los electrones de valencia, se debe proporcionar las funciones base correspondientes. Dichas funciones base son optimizadas para el uso específico del  $ECP\ LANL2DZ\ [118]$ .

# Bibliografía

- [1] Kampa, M., & Castanas, E. Human health effects of air pollution. Environmental pollution, 151(2), 2008, 362–367.
- [2] Maher, B. A., Ahmed, I. A., Karloukovski, V., MacLaren, D. A., Foulds, P. G., Allsop, D., ... & Calderon-Garciduenas, L. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. Proceedings of the National Academy of Sciences, 113(39), 2016, 10797-10801.
- [3] Abdulqadir, S. Z., & Aziz, F. M. Internalization and effects on cellular ultrastructure of nickel nanoparticles in rat kidneys. International journal of nanomedicine, 14, 2019, 3995.
- [4] Ganesana, M., Istarnboulie, G., Marty, J. L., Noguer, T., & Andreescu, S. Site-specific immobilization of a (His) 6-tagged acetylcholinesterase on nickel nanoparticles for highly sensitive toxicity biosensors. Biosensors and Bioelectronics, 30(1), 2011, 43–48.
- [5] Ahamed, M., & Alhadlaq, H. A. Nickel nanoparticle-induced dose-dependent cytogenotoxicity in human breast carcinoma MCF-7 cells. OncoTargets and therapy, 7, 2014, 269.
- [6] Wu, Y., & Kong, L. Advance on toxicity of metal nickel nanoparticles. Environmental Geochemistry and Health, 2020, 1–10.
- [7] Abudayyak, M., Guzel, E., & Özhan, G. Nickel oxide nanoparticles are highly toxic to SH-SY5Y neuronal cells. Neurochemistry international, 108, 2017, 7–14.
- [8] Abudayyak, M., Guzel, E., & Özhan, G. Nickel oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and apoptosis in kidney cell line (NRK-52E). Biological trace element research, 178(1), 2017, 98–104.
- [9] Denkhaus, E., & Salnikow, K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. Critical reviews in oncology/hematology, 42(1), 2002, 35–56.
- [10] Clayton, Julie, and Carina Dennis, eds. 50 Years of DNA. Springer, 2016. ISBN 978-1-4039-1479-8.
- [11] Rim, K. T., Song, S. W., & Kim, H. Y. Oxidative DNA damage from nanoparticle exposure and its application to workers' health: a literature review. Safety and health at work, 4(4), 2013, 177–186.

- [12] Ahamed, M., Ali, D., Alhadlaq, H. A., & Akhtar, M. J. Nickel oxide nanoparticles exert cytotoxicity via oxidative stress and induce apoptotic response in human liver cells (HepG2). Chemosphere, 93(10), 2013,2514–2522.
- [13] Capasso, L., Camatini, M., & Gualtieri, M. Nickel oxide nanoparticles induce inflammation and genotoxic effect in lung epithelial cells. Toxicology letters, 226(1), 2014, 28–34.
- [14] Krebs, J.E. and Lewin, B. and Goldstein, E.S. and Kilpatrick, S.T. Lewin's Genes XI, Jones & Bartlett Learning, 2014. ISBN 9781449659851
- [15] Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Scott, M. P., Bretscher, A., ... & Matsudaira, P. Molecular cell biology. Macmillan, 2008.
- [16] Murray, Robert K., et al. Harpers illustrated biochemistry. Mcgraw-hill, 2014.
- [17] Berg, Jeremy Mark, Lubert Stryer, and John L. Tymoczko. Bioquímica. Reverté, 2007.
- [18] Nelson, D.L. and Lehninger, A.L. and Cox, M.M. Lehninger Principles of Biochemistry, W. H. Freeman, 2008. ISBN 9780716771081
- [19] Epstein RJ. Human Molecular Biology: An Introduction to the Molecular Basis of Health and Disease. Cambridge: Cambridge University Press, 2003. 623 pp.
- [20] Harvey, R., & Ferrier, D. Biochemistry (Lippincott's illustrated reviews series), 2010.
- [21] Manahan, S. E. Toxicological chemistry and biochemistry. CRC Press, 2002.
- [22] Wang Y, Wang SY, Jia L, et al. Nickel-Refining Fumes Induced DNA Damage and Apoptosis of NIH/3T3 Cells via Oxidative Stress. Int J Environ Res Public Health. 13(7), 2016, 629.
- [23] Schaumlöffel, D. Nickel species: analysis and toxic effects. Journal of trace elements in medicine and biology, 26(1), 2012, 1–6.
- [24] Kasprzak, K. S., Sunderman Jr, F. W., & Salnikow, K. Nickel carcinogenesis. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 533(1-2), 2003, 67–97.
- [25] Pietruska, J. R., Liu, X., Smith, A., McNeil, K., Weston, P., Zhitkovich, A., ... & Kane, A. B. Bioavailability, intracellular mobilization of nickel, and HIF-1α activation in human lung epithelial cells exposed to metallic nickel and nickel oxide nanoparticles. Toxicological Sciences, 124(1), 2011, 138–148.
- [26] Kang, G. S., Gillespie, P. A., Gunnison, A., Moreira, A. L., Tchou-Wong, K. M., & Chen, L. C. Long-term inhalation exposure to nickel nanoparticles exacerbated atherosclerosis in a susceptible mouse model. Environmental health perspectives, 119(2), 2010, 176–181.
- [27] Åkerlund, E., Cappellini, F., Di Bucchianico, S., Islam, S., Skoglund, S., Derr, R., Odnevall Wallinder, I., Hendriks, G. and Karlsson, H. L. Genotoxic and mutagenic properties of Ni and NiO nanoparticles investigated by comet assay, γ-H2AX staining, Hprt mutation assay and ToxTracker reporter cell lines. Environ. Mol. Mutagen., 59, 2018, 211–222.

- [28] Kain, J., Karlsson, H. L., & Möller, L. DNA damage induced by micro-and nanoparticlesinteraction with FPG influences the detection of DNA oxidation in the comet assay. Mutagenesis, 27(4), 2012, 491–500.
- [29] Magaye, R., Zhao, J., Bowman, L., & Ding, M. Genotoxicity and carcinogenicity of cobalt-, nickel-and copper-based nanoparticles. Experimental and therapeutic medicine, 4(4), 2012, 551–561.
- [30] Song, X., Kenston, S. S. F., Kong, L., & Zhao, J. (2017). Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention. Toxicology, 392, 47–54.
- [31] Cuevas, A. K., Liberda, E. N., Gillespie, P. A., Allina, J., & Chen, L. C. (2010). Inhaled nickel nanoparticles alter vascular reactivity in C57BL/6 mice. Inhalation toxicology, 22(sup2), 2010, 100–106.
- [32] Ahmad, J., Alhadlaq, H. A., Siddiqui, M. A., Saquib, Q., AlKhedhairy, A. A., Musarrat, J., & Ahamed, M. Concentrationdependent induction of reactive oxygen species, cell cycle arrest and apoptosis in human liver cells after nickel nanoparticles exposure. Environmental toxicology, 30(2), 2015, 137–148.
- [33] Latvala, S., Hedberg, J., Di Bucchianico, S., Möller, L., Wallinder, I. O., Elihn, K., & Karlsson, H. L. Nickel release, ROS generation and toxicity of Ni and NiO micro-and nanoparticles. PloS one, 11(7), 2016, 1–20.
- [34] Siddiqui, M. A., Ahamed, M., Ahmad, J., Khan, M. M., Musarrat, J., Al-Khedhairy, A. A., & Alrokayan, S. A. Nickel oxide nanoparticles induce cytotoxicity, oxidative stress and apoptosis in cultured human cells that is abrogated by the dietary antioxidant curcumin. Food and chemical toxicology, 50(3-4), 2012, 641–647.
- [35] Hajimohammadjafartehrani, M., Hosseinali, S. H., Dehkohneh, A., Ghoraeian, P., Ale-Ebrahim, M., Akhtari, K., ... & Falahati, M. The effects of nickel oxide nanoparticles on tau protein and neuron-like cells: Biothermodynamics and molecular studies. International journal of biological macromolecules, 127, 2019, 330–339.
- [36] Alarifi, S., Ali, D., Alakhtani, S., Al Suhaibani, E. S., & Al-Qahtani, A. A. Reactive oxygen species-mediated DNA damage and apoptosis in human skin epidermal cells after exposure to nickel nanoparticles. Biological trace element research, 157(1), 2014, 84–93.
- [37] Kong, H., Wang, L., Tan, Q., Zhang, C., Sun, Q., & Xu, W. Ni-induced supramolecular structural transformation of cytosine on Au(111): from one-dimensional chains to zero-dimensional clusters. Chemical Communications, 50(24), 2014, 3242–3244.
- [38] Tatarinova, O. N., Smirnov, I. P., Safenkova, I. V., Varizhuk, A. M., & Pozmogova, G. E. DNA complexes with Ni nanoparticles: structural and functional properties. Journal of Nanoparticle Research, 14(10), 2012, 1211.

- [39] Kryachko, E. S., & Remacle, F. Complexes of DNA bases and WatsonCrick base pairs with small neutral gold clusters. The Journal of Physical Chemistry B, 109(48), 2005, 22746–22757.
- [40] Shukla, M. K., Dubey, M., Zakar, E., & Leszczynski, J. DFT Investigation of the Interaction of Gold Nanoclusters with Nucleic Acid Base Guanine and the Watson-Crick Guanine-Cytosine Base Pair. The Journal of Physical Chemistry C, 113(10), 2009, 3960–3966.
- [41] Gholami, S., Rad, A. S., Heydarinasab, A., & Ardjmand, M. Adsorption of adenine on the surface of Nickel-decorated graphene; a DFT study. Journal of Alloys and Compounds, 686, 2016, 662–668.
- [42] Kholmurodov, Kh T., et al. Molecular dynamics simulations of the DNA interaction with metallic nanoparticles and TiO2 surfaces. No. JINR-E-19-2013-17. Lab. of Radiation Biology, 2013.
- [43] Susanna Monti and Tiffany R. Walsh. Molecular Dynamics Simulations of the Adsorption and Dynamical Behavior of Single DNA Components on TiO2. The Journal of Physical Chemistry C. 115, 2011, 24238–24246.
- [44] Ostlund, N. S., & Szabo, A. Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory. Macmillan, 1982.
- [45] Andrade, X., Castro, A., Zueco, D., Alonso, J. L., Echenique, P., Falceto, F., & Rubio, A. Modified Ehrenfest formalism for efficient large-scale ab initio molecular dynamics. Journal of chemical theory and computation, 5(4), 2009, 728–742.
- [46] Paquet, E., & Viktor, H. L. Computational methods for Ab initio molecular dynamics. Advances in Chemistry, vol 2018, 2018.
- [47] Kühne, T. D. Second generation CarParrinello molecular dynamics. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science, 4(4), 2014, 391–406.
- [48] Marx, D., & Hutter, J. Ab initio molecular dynamics: basic theory and advanced methods. Cambridge University Press, 2009.
- [49] Li, X., Tully, J. C., Schlegel, H. B., & Frisch, M. J. Ab initio Ehrenfest dynamics. The Journal of chemical physics, 123(8), 2005, 084106.
- [50] Ojanperä, A., Havu, V., Lehtovaara, L., & Puska, M. Nonadiabatic Ehrenfest molecular dynamics within the projector augmented-wave method. The Journal of chemical physics, 136(14), 2012, 144103.
- [51] Hohenberg, P., & Kohn, W. Inhomogeneous electron gas. Physical review, 136(3B), 1964, B864.

- [52] Parr, R. G. Density functional theory of atoms and molecules. In Horizons of Quantum Chemistry, 1980, 5–15. Springer, Dordrecht.
- [53] Kohn, W., & Sham, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. Physical review, 140(4A), 1965, A1133.
- [54] Li, X., Cai, Z., & Sevilla, M. D. DFT calculations of the electron affinities of nucleic acid bases: Dealing with negative electron affinities. The Journal of Physical Chemistry A, 106(8), 2002, 1596–1603.
- [55] Šponer, J., Jurecka, P., & Hobza, P. Accurate interaction energies of hydrogen-bonded nucleic acid base pairs. Journal of the American Chemical Society, 126(32), 2004, 10142–10151.
- [56] Santamaria, R., Quiroz-Gutierrez, A., & Juarez, C. Structures and energetic properties of B-DNA nucleotides. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 357(1-2), 1995, 161– 170.
- [57] Wang, Q., Lim, K. H., Yang, S. W., Yang, Y., & Chen, Y. Atomic carbon adsorption on Ni nanoclusters: a DFT study. Theoretical Chemistry Accounts, 128(1), 2011, 17–24.
- [58] Li, L., Shi, L., Yu, X., Qing, S., Gao, Z., Luo, Q., ... & Zhang, R. Adsorption of Nin (n= 1-4) clusters on perfect and O-defective CuAl2O4 surfaces: A DFT study. Chinese Chemical Letters, 2019.
- [59] Madhumitha, S., Nagarajan, V., & Chandiramouli, R. Adsorption behavior of cytosine and guanine nucleobases on graphyne nanosheets: a DFT study. Computational and Theoretical Chemistry, 2019, 112514.
- [60] Martínez-Alanis, P. R., de la Paz, A. A., & Santamaria, R. Physico-chemical characterization of hybridized graphene and boron-nitride layers. Mediterranean Journal of Chemistry, 7(3), 2018, 223–233.
- [61] D. Martínez-Zapata, H. Rosas-Acevedo b, R. Santamaria, The interaction of sodium sulfite with the DNA nucleic acid bases: A first-principles molecular dynamics study. Computational and Theoretical Chemistry 1099, 2017, 116–122.
- [62] Wilson, K. A., Garden, J. L., Wetmore, N. T., Felske, L. R., & Wetmore, S. D. (2019). DFT and MD Studies of Formaldehyde-Derived DNA Adducts: Molecular Level Insights Into the Differential Mispairing Potentials of the Adenine, Cytosine and Guanine Lesions. The Journal of Physical Chemistry A, 2019.
- [63] Becke, A.D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. Journal of Chemical Physics, 98, 1993, 5648–5652.
- [64] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Physical review B, 37(2), 1998, 785.

- [65] Yilmazer, N. D., Fellah, M. F., & ÖNAL, I. Ni<sub>-</sub> {55} nanocluster: a density functional theory study of the binding energy of nickel and ethylene adsorption. Turkish Journal of Chemistry, 36(1), 2012, 55–67.
- [66] Harvey, J. N. On the accuracy of density functional theory in transition metal chemistry. Annual Reports Section" C"(Physical Chemistry), 102, 2006, 203–226.
- [67] Paier, J., Marsman, M., & Kresse, G. Why does the B3LYP hybrid functional fail for metals?. The Journal of chemical physics, 127(2), 2007, 024103.
- [68] Minenkov, Y., Singstad, ., Occhipinti, G., & Jensen, V. R. The accuracy of DFT-optimized geometries of functional transition metal compounds: a validation study of catalysts for olefin metathesis and other reactions in the homogeneous phase. Dalton Transactions, 41(18), 2012, 5526–5541.
- [69] Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. Density functional theory for transition metals and transition metal chemistry. Physical Chemistry Chemical Physics, 11(46), 2009, 10757–10816.
- [70] Ghaempanah, A., & Sharafie, D. Investigation of Nickle nanoclusters properties by density functional theory. International Journal of New Chemistry, 5(4), 2018, 600–609.
- [71] Guo, J. J., Yang, J. X., & Die, D. Density functional study of AunNi-(n= 1–5) cluster anions. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 896(1-3), 2009, 1–5.
- [72] Sajid, H., Ayub, K., Arshad, M., & Mahmood, T. Highly selective acridinium based cyanine dyes for the detection of DNA base pairs (adenine, cytosine, guanine and thymine). Computational and Theoretical Chemistry, 2019, 112509.
- [73] Jena, N. R., Mishra, P. C., & Suhai, S. Protection against radiation-induced DNA damage by amino acids: a DFT study. The Journal of Physical Chemistry B, 113(16), 2009, 5633–5644.
- [74] Tirado-Rives, J., & Jorgensen, W. L. Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules. Journal of Chemical Theory and Computation, 4(2), 2008, 297–306.
- [75] Hosseini, S., Vahedpour, M., Shaterian, M., & Rezvani, M. A. Investigation of Structural and Optoelectronic Properties of Sc2O3 Nanoclusters: A DFT Study. Physical Chemistry Research, 6(3), 2018, 493–504.
- [76] Bhatt, M. D., Lee, G., Lee, J. S., & Lee, J. Y. Electrocatalytic property of water oxidation reaction depends on charging state of intermediates on Ag-M (M= Fe, co, Ni, Cu) in alkaline media. International Journal of Hydrogen Energy, 44(12), 2019, 5863–5871.
- [77] Abkari, A., Chaabane, I., & Guidara, K. DFT (B3LYP/LanL2DZ and B3LYP/6311G+ (d, p)) comparative vibrational spectroscopic analysis of organic—inorganic compound bis (4-acetylanilinium) tetrachlorocuprate (II). Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures, 81, 2016, 136–144.

- [78] Ufimtsev, I. S., & Martinez, T. J. Quantum chemistry on graphical processing units. 3. Analytical energy gradients, geometry optimization, and first principles molecular dynamics. Journal of Chemical Theory and Computation, 5(10), 2009, 2619–2628.
- [79] Song, C., Wang, L. P., & Martínez, T. J. Automated code engine for graphical processing units: Application to the effective core potential integrals and gradients. Journal of chemical theory and computation, 12(1), 2015, 92–106.
- [80] Eilmes, A. Ab initio molecular dynamics simulations of ketocyanine dyes in organic solvents. In Building a National Distributed e-InfrastructurePL-Grid Springer, Berlin, Heidelberg, 2012, 276–284.
- [81] Van Gunsteren, W. F., & Berendsen, H. J. C. Algorithms for Brownian dynamics. Molecular Physics, 45(3), 1982, 637–647.
- [82] Paterlini, M. G., & Ferguson, D. M. Constant temperature simulations using the Langevin equation with velocity Verlet integration. Chemical Physics, 236(1-3), 1998, 243–252.
- [83] Vanden-Eijnden, E., & Ciccotti, G. Second-order integrators for Langevin equations with holonomic constraints. Chemical physics letters, 429(1-3), 2006, 310–316.
- [84] Farmanzadeh, D., & Abdollahi, T. H2 adsorption on free and graphene-supported Ni nanoclusters: A theoretical study. Surface Science, 668, 2018, 85-92.
- [85] Pinegar, J. C., Langenberg, J. D., Arrington, C. A., Spain, E. M., & Morse, M. D. Ni2 revisited: Reassignment of the ground electronic state. The Journal of chemical physics, 102(2), 1995, 666–674.
- [86] Goel, S., & Masunov, A. E. Density functional theory study of small nickel clusters. Journal of molecular modeling, 18(2), 2012, 783-790.
- [87] Moskovits, M., & Hulse, J. E. The ultravioletvisible spectra of diatomic, triatomic, and higher nickel clusters. The Journal of Chemical Physics, 66(9), 1977, 3988–3994.
- [88] Nour, E. M., Alfaro-Franco, C., Gingerich, K. A., & Laane, J. Spectroscopic studies of nickel and iron clusters at 12 K. The Journal of chemical physics, 86(9), 1987, 4779–4782.
- [89] Woodward, J. R., Cobb, S. H., & Gole, J. L. Gas-phase laser-induced excitation spectrum of nickel trimer. The Journal of Physical Chemistry, 92(6), 1988, 1404–1406.
- [90] New York University. Academic Computing Facility-Scientific Visualization Center 1996. http://mathmol.org/library/dna/index.html
- [91] Seeman, N. C., Rosenberg, J. M., Suddath, F. L., Kim, J. J. P., & Rich, A. RNA double-helical fragments at atomic resolution: I. The crystal and molecular structure of sodium adenylyl-3, 5-uridine hexahydrate. Journal of molecular biology, 104(1), 1976, 109–144.

- [92] Rosenberg, J. M., Seeman, N. C., Day, R. O., & Rich, A. RNA double-helical fragments at atomic resolution: II. The crystal structure of sodium guanylyl-3, 5-cytidine nonahydrate. Journal of molecular biology, 104(1), 1976, 145–167.
- [93] Murray, J. S., & Politzer, P. The electrostatic potential: an overview. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science, 1(2), 2011, 153–163.
- [94] Kajtar, J., & Monaghan, J. J. SPH simulations of swimming linked bodies. Journal of Computational Physics, 227(19), 2008, 8568–8587.
- [95] Wang, J., Román-Pérez, G., Soler, J. M., Artacho, E., & Fernández-Serra, M. V. Density, structure, and dynamics of water: The effect of van der Waals interactions. The Journal of chemical physics, 134(2), 2011, 024516.
- [96] Hura, G., Russo, D., Glaeser, R. M., Head-Gordon, T., Krack, M., & Parrinello, M. Water structure as a function of temperature from X-ray scattering experiments and ab initio molecular dynamics. Physical Chemistry Chemical Physics, 5(10), 2003, 1981–1991.
- [97] Soper, A. K. Joint structure refinement of x-ray and neutron diffraction data on disordered materials: application to liquid water. Journal of Physics: Condensed Matter, 19(33), 2007, 335206.
- [98] Santamaria, R., de la Paz, A. A., Roskop, L., & Adamowicz, L. Statistical Contact Model for Confined Molecules. Journal of Statistical Physics, 164(4), 2016, 1000–1025.
- [99] Chandrasekhar, S. Stochastic problems in physics and astronomy. Reviews of modern physics, 15(1), 1943, 1.
- [100] Santamaria, R., Jones, K., Arroyo, M., & González-García, T. Polymer folding via external potentials in ab-initio calculations. Computational and Theoretical Chemistry, 1068, 2015, 72–80.
- [101] Tolosa Arroyo, S., Hidalgo García, A., Martín, S., & Jorge, A. Theoretical study of adenine to guanine conversion assisted by water and formic acid using steered molecular dynamic simulations. Frontiers in Chemistry, 7, 2019, 414.
- [102] Cascella, M., Guidoni, L., Maritan, A., Rothlisberger, U., & Carloni, P. Multiple steering molecular dynamics applied to water exchange at alkali ions. The Journal of Physical Chemistry B, 106(50), 2002, 13027–13032.
- [103] Yu, H., Zhang, W., Yu, Q., Huang, F. P., Bian, H. D., & Liang, H. Ni (II) Complexes with Schiff Base Ligands: Preparation, Characterization, DNA/Protein Interaction and Cytotoxicity Studies. Molecules, 22(10), 2017, 1772.
- [104] Zhou, X., Chu, W., Sun, W., Zhou, Y., & Xue, Y. Enhanced interaction of nickel clusters with pyridinic-N (B) doped graphene using DFT simulation. Computational and Theoretical Chemistry, 2017, 1120, 8–16.

- [105] Yang, P., Zhang, L. L., Wang, Z. Z., Zhang, D. D., Liu, Y. M., Shi, Q. S., & Xie, X. B. Nickel complexes of aroylhydrazone ligand: synthesis, crystal structure and DNA binding properties. Journal of Inorganic Biochemistry, 203, 2020, 110919.
- [106] Marenich, A. V., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. The Journal of Physical Chemistry B, 113(18), 2009, 6378–6396.
- [107] Stephens, Philip J., et al. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. The Journal of physical chemistry 98, 45, 1994, 11623–11627.
- [108] Becke, A. D. In The Challenge of d and f Electrons: Theory and Computation; Salahub, D. R., Zemer, M. C., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, 1989; Chapter 12, pp 165–179.
- [109] Lee, Chengteh, Weitao Yang, and Robert G. Parr. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Physical review B 37, 2, 1988, 785.
- [110] Vosko, Seymour H., Leslie Wilk, and Marwan Nusair. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. Canadian Journal of physics 58, 8, 1980, 1200–1211.
- [111] Ceperley, David M., and Berni J. Alder. Ground state of the electron gas by a stochastic method. Physical Review Letters 45, 7, 1980, 566.
- [112] Levine, I. N., Busch, D. H., & Shull, H. Quantum chemistry (Vol. 6). Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall, 2009.
- [113] Francl, M. M., Pietro, W. J., Hehre, W. J., Binkley, J. S., Gordon, M. S., DeFrees, D. J., & Pople, J. A. Selfconsistent molecular orbital methods. XXIII. A polarizationtype basis set for secondrow elements. The Journal of Chemical Physics, 77(7), 1982, 3654-3665.
- [114] Belbruno, J. J. The application of effective core potentials in heavy atom molecules: A study of small gold clusters and molecules as a function of theoretical method. Heteroatom Chemistry, 9(7), 1998, 651–657.
- [115] Stevens, W. J., Basch, H., & Krauss, M. Compact effective potentials and efficient share-dexponent basis sets for the first and secondrow atoms. The Journal of chemical physics, 81(12), 1984, 6026–6033.
- [116] Hay, P. J., & Wadt, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. The Journal of chemical physics, 82(1), 1985, 270–283.

- [117] Wadt, W. R., & Hay, P. J. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. The Journal of Chemical Physics, 82(1), 1985, 284–298.
- [118] Hay, P. J., & Wadt, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for potassium to gold including the outermost core orbitals. J Chem Phys, 82(1), 1985, 299–310.