

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA

FACULTAD DE CIENCIAS



TESIS

**“MODELO DE AMPLIFICACIÓN QUIRAL DE
AMINOÁCIDOS MEDIANTE DINÁMICA DE MONTECARLO”**

**PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN
CIENCIAS EN QUÍMICA**

ELABORADA POR:

RÓMULO LEONCIO CRUZ SIMBRÓN

ASESOR:

Dr. GINO ÍTALO PICASSO ESCOBAR

LIMA-PERÚ

2023

DEDICATORIA

A mis padres Antonio Padua Cruz Claros y Julia Simbron Pacheco, y a toda mi querida familia. A Ruth y a todos los jovenes que como ella buscan saber y aprender cada día más de la naturaleza.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar agradezco a Dios por la regalo de conocer a personas muy buenas durante el desarrollo de esta tesis. Agradezco a mis padres Antonio Padua Cruz Claros y Octabia Simbron Pacheco que han sido mi motivación y guía, y siempre serán mi fortaleza y mis ejemplos. Agradezco a mi familia en general por su confianza y paciencia durante mis años de estudiante. Agradezco a mi asesor, el Dr. Gino Picasso, por su guía y consejos para encaminarme en el campo de la investigación fisicoquímica. Agradezco de modo especial a la Dra. Alicia Negron del Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM-México por su invaluable apoyo durante mi estancia de investigación en México donde nacio la idea de las simulaciones relacionadas a los complejos de hierro. Agradezco al Dr. Yannick de Decker por su invaluable apoyo durante mi estancia en Bélgica para realizar las simulaciones relacionadas a las oscilaciones de los complejos de hierro (CENOLI-ULB). Quisiera tambien expresar mi agradecimiento al Dr. Jose Javier Cerda Hernandez del IMCA UNI quien ha sido mi profesor en el curso de Introducción a la Termodinamica Estadistica donde nacio la idea de desarrollar las simulaciones del proceso de cristalización de aminoacidos de la presente tesis. A Ruth E. Quispe Pilco por sus palabras de motivación y compañía sin las cuales este camino de investigación no hubiera estado lleno de alegría y ganas de aprender cada vez más. A mis amigos del Labinfis Mario y Miguel con quienes trabajamos las primeras ideas de la tesis de complejos de hierro en la Tierra Primitiva. A mis amigas Sofia Rodriguez y Betzi, y amigos Miguel Mini, Leonardo y Ferro, los cuales me han brindado su amistad durante mis horas de trabajo en el CTIC UNI donde se realizaron las simulaciones de cristalización de aminoacidos. Un agradecimiento especial al M.Sc. Yuri Nuñez y al M.Sc. Alonso Tenorio Trigoso por permitirme trabajar mi tesis y proyectos en el Laboratorio de BigData Uni y tener la posibilidad de usar los servidores sin los cuales no hubiera podido realizar el presente trabajo. Asi mismo agradezco al Dr. Adolfo la Rosa Toro por las gestiones como coordinador del programa de Maestría del cual he sido parte.

Finalmente agradezco al FONDECYT (Convenio N°208-2015-FONDECYT) por la beca de subvención que me han otorgado para la realización de la presente tesis de maestria.

RESUMEN

La termodinámica es el estudio de las transformaciones de la energía y su inevitable disipación en forma de calor. La termodinámica clásica está enfocada en los fenómenos que tienen lugar en o cerca del equilibrio en sistemas energéticamente aislados. Sin embargo, en la naturaleza estamos constantemente frente a sistemas que están lejos de equilibrio. No es sino hasta mediados del siglo veinte que hemos empezado a comprender estos sistemas gracias principalmente a los trabajos pioneros de Ilya Prigogine en la evolución de estructuras disipativas espacio-temporales. Estas estructuras están caracterizadas principalmente por la no linealidad de sus ecuaciones cinéticas, la existencia de puntos de bifurcación, la creación de regiones de orden local y la formación de sistemas complejos. Ejemplos de estos sistemas son los relojes químicos, los flujos turbulentos, los huracanes y principalmente muchos de los fenómenos biológicos. En la presente tesis hemos abordado de manera computacional un proceso fuera del equilibrio que tiene relevancia en el estudio de la evolución química de la vida.

La presente tesis aborda el fenómeno de la amplificación quiral de aminoácidos en un proceso de cristalización. Mediante un modelo de red cuadrada (“*lattice model*”) y usando la dinámica de Montecarlo con cadenas de Markov, simulamos computacionalmente el crecimiento rápido del exceso enantiomérico en solución partiendo de una mezcla racémica o cercana al punto racémico. Se busca comprender el efecto de variables como la temperatura, el exceso enantiomérico total, la concentración total o las constantes que definen las energías de interacción, en la concentración o en el exceso enantiomérico en solución. Se ha logrado reproducir cualitativa y cuantitativamente los resultados obtenidos por Klussmann al estudiar la cristalización de la prolina o serina. Nuestro modelo predice también la estabilidad de los clústeres de prenucleación en la región de sobresaturación así como la preferencia hacia la homoquiralidad de estos clústeres. Por otro lado, el modelo reproduce muy bien las propiedades de la región de saturación y nos permite determinar que la solubilidad de los aminoácidos en solución sigue la ecuación de van't Hoff.

El exceso enantiomérico en solución está determinado de acuerdo a nuestro modelo por el valor de las constantes C_1 y C_2 que definen la energía de interacción entre pares de aminoácidos de igual quiralidad y el grupo de cuatro aminoácidos de quiralidad alternada. Si el valor de la constante C_1 es muy pequeño respecto al valor de la constante C_2 el sistema muestra una gran amplificación quiral. Este último hecho se debe a que la constante C_2 favorece una mezcla ra-

cémica y deja en solución una mezcla suficientemente enantiopura. El modelo predice también que las bajas temperaturas favorecen la amplificación quiral de aminoácidos. Las mayores temperaturas originan una mayor movilidad de las moléculas de aminoácidos y por ende generan mayor cantidad de aminoácidos L o D en solución, esto origina un descenso en el exceso enantiomérico en solución con respecto a los casos de bajas temperaturas en los cuales las movilidades son más restringidas y los cristales racémicos son más estables.

ABSTRACT

Thermodynamics is the study of energy transformations and its inevitable dissipation in the form of heat. Classical thermodynamics is focused on phenomena that occur at or near equilibrium in energetically isolated systems. However, in nature, we are constantly confronted with systems that are far from equilibrium. It wasn't until the mid-twentieth century that we began to understand these systems, primarily thanks to the pioneering work of Ilya Prigogine in the evolution of dissipative spatio-temporal structures. These structures are primarily characterized by the non-linearity of their kinetic equations, the existence of bifurcation points, the creation of regions of local order, and the formation of complex systems. Examples of these systems include chemical clocks, turbulent flows, hurricanes, and many biological phenomena.

The present thesis addresses the phenomenon of chiral amplification of amino acids in a crystallization process. Using a square lattice model and employing Monte Carlo dynamics with Markov chains, we computationally simulate the rapid growth of enantiomeric excess in solution starting from a racemic mixture or a mixture close to the racemic point. The goal is to understand the effect of variables such as temperature, total enantiomeric excess, total concentration, or the constants defining interaction energies on the concentration or enantiomeric excess in solution. We have successfully qualitatively and quantitatively reproduced the results obtained by Klussmann when studying the crystallization of proline or serine. Our model also predicts the stability of prenucleation clusters in the supersaturation region, as well as the preference for homochirality in these clusters. Additionally, the model very accurately reproduces the properties of the saturation region and allows us to determine that the solubility of amino acids in solution follows the van't Hoff equation.

The enantiomeric excess in solution is determined in our model by the values of the constants C_1 and C_2 , which define the interaction energy between pairs of amino acids of the same chirality and the group of four amino acids of alternating chirality. If the value of the constant C_1 is much smaller than the value of the constant C_2 , the system exhibits significant chiral amplification. This is because the constant C_2 favors a racemic mixture and leaves a sufficiently enantiopure mixture in solution. The model also predicts that lower temperatures favor the chiral amplification of amino acids. Higher temperatures result in greater mobility of amino acid molecules and consequently generate a higher amount of amino acids L or D in solution. This leads to a decrease in enantiomeric excess in solution compared to cases of lower temperatures, where mobilities are more restricted, and racemic crystals are more stable.

Índice general

Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Resumen	IV
Abstract	VI
1. Introducción	1
1.1. Autocatálisis asimétrica	2
1.2. Equilibrio de fases: D-L-S	3
1.3. Justificación	7
1.4. Hipotesis	8
2. Objetivos	9
2.1. Objetivos generales	9
2.2. Objetivos específicos	9
3. Fundamento Teórico	10
3.1. Proceso de Nucleación y Cristalización	10
3.1.1. Fuerza motriz de la nucleación	11
3.1.2. Trabajo realizado en la formación de un clúster	12
3.1.3. Mecanismos de nucleación	14
4. Metodología	18
4.1. Modelo Monte Carlo de amplificación quiral	18
4.1.1. Energía Potencial	18
4.1.2. Dinámica de Monte Carlo	21
4.2. Programación de los algoritmos utilizados	24

5. Resultados y Discusiones	25
5.1. Efecto de la concentración de los aminoácidos	25
5.2. Efecto del exceso enantiomérico total	35
Conclusiones	40
Referencias	42
Anexos	46

Índice de figuras

1.1. Reacción de autocatálisis asimétrica estudiada por Kenso Soai. Adaptado de (Soai, Shibata, Morioka, y Choji, 1995)	2
1.2. Comportamiento de la solución en función del exceso enantiomérico de prolina. Superior: Exceso enantiomérico de prolina en solución (eje izquierdo, triángulos) y concentración de prolina en solución (eje derecho, rombos) en función del exceso enantiomérico total de prolina a 0,1 M. Inferior: Diagrama de fases terciario de D-prolina, L-prolina y DMSO (solvente) a 25°C. Adaptado de (Klussmann y cols., 2006)	5
1.3. Ejemplos de ocupación y orientación de los enantiómeros en una red cuadrada de acuerdo al modelo de Ising de Lombardo. Adaptado de (Lombardo, Stillinger, y Debenedetti, 2009)	6
1.4. Diagrama de fases terciario de las especies D-enantiomero, L-enantiomero y S (solvente) a una temperatura reducida T^* . E y E' representan la mezcla con composición eutéctica donde las tres fases (sólido enantiopuro, compuesto racémico sólido, fase líquida) existen en equilibrio. Adaptado de (Lombardo y cols., 2009)	6
3.1. Tipos de enfoques en el estudio de la nucleación. Formación de una nueva fase condensada de acuerdo a (A) el enfoque de cluster, (B) el enfoque del funcional de densidad. Adaptado de (Kashchiev, 2000)	13
3.2. Estado del sistema previo a la nucleación. Adaptado de (Kashchiev, 2000) . . .	14
4.1. Red perteneciente al conjunto \mathbb{Z}^2 como elemento esencial de nuestro modelo. Cada punto de la red corresponde a una molécula determinada	19
4.2. A: representación de una red cuadrada bidimensional de 16 moléculas de lado. B: Toro \mathbb{T}_{16} representando las condiciones de contorno periódico de la red de la subfigura A.	20

4.3. Algoritmo de M-H aplicado al proceso de cristalización de aminoácidos quirales. A: Red aleatoria de aminoácidos L o D en un solvente S, B: Selección aleatoria de un elemento de la red. C: Selección de uno de los cuatro vecinos. D. Condicionales que definen el intercambio de posiciones. E: Condicional que asegure llegar al equilibrio en la evolución del sistema. F: Evaluación de los resultados.	23
5.1. Efecto de la concentración total de aminoácidos, c_t , en la concentración en solución, c_s . La temperatura reducida T^* se ha indicado dentro de cada subfigura.	26
5.2. Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos.	27
5.3. Distribución de tamaños en las simulaciones realizadas a $T = 1.3$. Dentro de cada gráfico se ha indicado el valor de la concentración en solución c_t	29
5.4. Acercamiento a la distribución de tamaños en las simulaciones realizadas a $T = 1.3$. Dentro de cada gráfico se ha indicado el valor de la concentración en solución c_t	30
5.5. El proceso no clásico de cristalización de aminoácidos cuando los clústeres formados son más estables que los monómeros en solución.	31
5.6. Gráficos de solubilidad de van't Hoff y de Hildebrand.	32
5.7. Quiralidad de los clústeres formados al incrementar la concentración de aminoácidos total.	34
5.8. Efecto de la temperatura en el exceso enantiomérico usando la constante $C_1 = -2$.	36
5.9. Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total. El valor de la constante $C_1 = -2$	37
5.10. Efecto del valor de la constante C_1 en el exceso enantiomérico a la temperatura de $T = 1.3$	38
5.11. Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total. El valor de la constante $C_1 = -1$	39

Capítulo 1

Introducción

Muchas de las principales biomoléculas de los organismos vivos presentan una asimetría quiral, es decir, el predominio de un enantiómero sobre su imagen especular. Tales preferencias geométricas son observadas en las estructuras químicas de aminoácidos, azúcares y biopolímeros que forman la doble hélice del ADN. Estos hechos indudablemente han generado preguntas fundamentales sobre cómo esas asimetrías quirales surgieron espontáneamente en la biosfera terrestre, y a qué grado las soluciones acuosas estuvieron involucradas en ese escenario. También es importante saber si la exclusión de un enantiómero es un requisito indispensable para el origen, supervivencia, propagación y evolución de organismos vivos, o si es un subproducto secundario de la aparición de la vida (Lombardo y cols., 2009). Así mismo, desde la perspectiva del desarrollo actual de la síntesis química, cada vez es más necesaria la síntesis de medicamentos enantiopuros y es un reto sintetizar un compuesto enantiopuro con el menor costo posible (Wojaczynska y Wojaczynski, 2020). Basados en estos enfoques podemos afirmar que las técnicas de amplificación quiral juegan un papel preponderante en el desarrollo actual de la síntesis química.

Varios mecanismos se han propuesto para explicar esta asimetría quiral en los sistemas fisicoquímicos:

- Autocatálisis asimétrica: Este escenario involucra reacciones químicas autocatalíticas asimétricas, un fenómeno realizado experimentalmente por Soai y colaboradores.
- Cristalización por desgaste: Invoca al proceso conocido como Viedma ripening.
- Equilibrio de fases: Esta tercera posibilidad se centra en el comportamiento de un equilibrio de fases entre los enantiomorfos y un tercer componente que actúa como un solvente relativamente pobre.

- Además de los estudios experimentales, una serie de cálculos computacionales se han publicado abordando el origen de la quiralidad.

En el presente estudio nos enfocaremos en el tercer proceso de equilibrio de fases como un probable procesos para el origen de la amplificación quiral. A continuación haremos un resumen de cada un los procesos antes mencionados.

1.1. Autocatálisis asimétrica

Se define la autocatálisis asimétrica como el proceso por el cual un producto de reacción quiral es el catalizador de su propia formación desde reactantes aquirales. Esta reacción es mostrada en la Figura 1.1. En el año 1995 Kenso Soai muestra experimentalmente que la autocatálisis de una reacción química puede realzar o amplificar un exceso enantiomérico inicial muy pequeño (2%). Cuando el 5-pirimidil-alcanol, con un exceso enantiomérico de 2%, es tratado con diisopropil zinc y pirimidina-5-carboxialdehído sufre una reacción de autocatálisis generando más alcohol alifático. Debido a que la reacción involucra un intermediario catalítico quiral generado desde el alcohol alifático, y debido a que la etapa catalítica es enantioselectiva, el exceso enantiomérico del producto se incrementa. Esta evidencia experimental representa un mecanismo por el cual un pequeño desbalance en la quiralidad puede ser amplificado (Soai y cols., 1995).

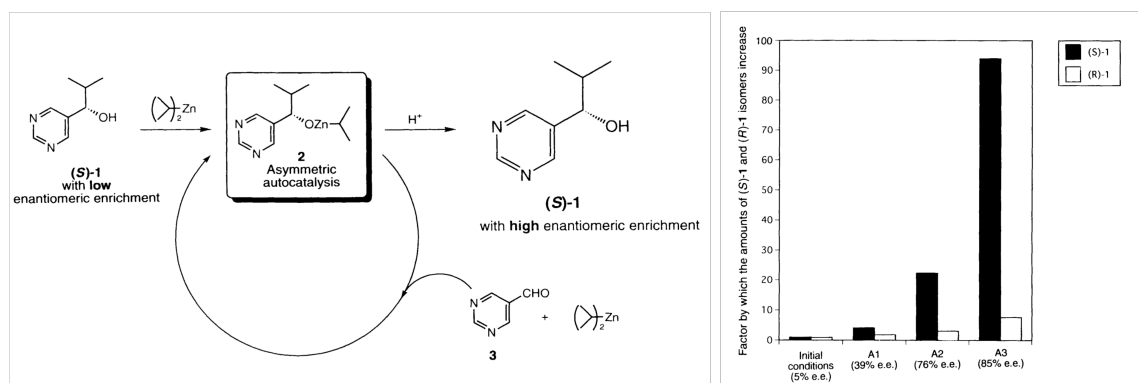


Figura 1.1: Reacción de autocatálisis asimétrica estudiada por Kenso Soai. Adaptado de (Soai y cols., 1995)

Desde este estudio pionero, el equipo de trabajo del Dr. Soai ha llevado a cabo una gran variedad de experimentos para comprender el origen de esta autocatálisis. Se ha estudiado el efecto de la luz circularmente polarizada (LCP) como un agente físico precedente a la reacción de catálisis asimétrica, y han mostrado que los excesos enantioméricos a los cuales se puede llegar son del orden del 99.5%, esto explicado por la propiedad de la LCP para descomponer selectivamente

uno de los compuestos quirales y generar un pequeño exceso enantiomérico inicial (Kawasaki, Sato, y cols., 2005), exceso que será amplificado por la reacción de Soai. Los cristales quirales también son iniciadores activos de un pequeño exceso enantiomérico inicial provocando una adsorción selectiva que lleva a un desbalance inicial que posteriormente es aprovechado por una reacción de amplificación quiral de Soai. Entre estos cristales se encuentra el cuarzo (Soai y cols., 1999), los cloratos y bromatos (Sato, Kadowaki, Ohgo, y Soai, 2004), la sílica helicoidal (Sato y cols., 2003), sales orgánicas quirales (Kawasaki, Jo, y cols., 2005) y cristales orgánicos quirales (Kawasaki y cols., 2008). Así mismo, la superficie de sales como el yeso, pueden presentar una quiralidad pese a que el cristal en si mismo no es quiral. Estas superficies son también centros de adsorción selectiva que dan origen a un desbalance quiral (Matsumoto y cols., 2017). Los compuestos cuyos átomos específicos han sido remplazados por isotopos más pesados también pueden actuar como agentes iniciadores quirales. El equipo de Kenso Soai ha estudiado el efecto de estos compuestos en los cuales se ha realizado la sustitución H/D (Kawasaki, Oza-wa, Ito, y Soai, 2011), $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ (Kawasaki y cols., 2009), $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$ (Matsumoto y cols., 2013) y $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ (Matsumoto y cols., 2016). Si se agrega estos compuestos quirales por sustitución isotópica a una mezcla en la cual se lleva a cabo la reacción de Soai, se obtiene una amplificación quiral.

Un fenomeno muy curioso es el efecto de la temperatura en la reacción de Soai. Matsumoto ha observado una dependencia de la temperatura en la amplificación quiral desencadenada por alcoholes o aminas enantio-enriquecidas. Un alcohol iniciador de tipo S desencadena en una reacción de Soai un 5-pirimidil-alcanol de tipo S. Al disminuir la temperatura a -44°C el iniciador de tipo S desencadena una reacción hacia un 5-pirimidil-alcanol de tipo R.

1.2. Equilibrio de fases: D-L-S

Un sistema sobresaturado que contiene ambos enantiomeros puede mostrar el fenomeno de amplificación quiral como lo han demostrado Klusmann de manera experimental y Lombardo de manera teórica (Lombardo y cols., 2009; Klusmann y cols., 2006). El exceso enantiomérico se define como:

$$ee = \frac{\alpha_D - \alpha_L}{\alpha_D + \alpha_L} \quad (1.1)$$

Donde α_D y α_L son las fracciones molares de los enantiomeros D y L respectivamente, y α_S es la fracción molar del solvente S (e.i., $\alpha_D + \alpha_L + \alpha_S = 1$). De acuerdo a los resultados de Klusmann y en concordancia con la regla de las fases, la composición de una solución de pro-

lina en equilibrio con dos fases sólidas (una enantiopura y otra racémica) permanece fija en un rango amplio del exceso enantiomérico total (Parte superior de la Figura 1.2). Si estos resultados experimentales se colocan en un diagrama terciario, aquella composición que permanece constante representa el punto eutéctico (E y E'). Solo en los casos en que el exceso enantiomérico es muy bajo (donde el exceso del enantiómero con mayor composición es muy bajo para establecer su propia fase sólida) o muy alto (donde la concentración del enantiómero con menor abundancia es insuficiente para formar un compuesto racémico) se podría mostrar una variación de la composición de la solución con respecto al exceso enantiomérico total, composiciones que son determinadas por las líneas E'R (o ER) y E'A' (EA), respectivamente (Parte inferior de la Figura 1.2).

T.G. Lombardo (Lombardo y cols., 2009) ha adaptado un enfoque teórico para calcular el comportamiento de las fases en una solución que presenta ambos enantiómeros. Él formula un modelo de red bidimensional para estudiar el equilibrio de una mezcla ternaria compuesta por dos formas enantioméricas de una molécula quiral y un solvente líquido no quiral. En el artículo de T.G. Lombardo los enantiómeros D y L pueden residir en uno de los sitios de una red cuadrada de $N \times N$ vértices en alguna de las cuatro orientaciones. Sumando al solvente, existen 9 candidatos que podrán ocupar un sitio específico. Esto se llama en el artículo mencionado estado de ocupación y se denota por el parámetro de spin Ising, ξ_i , para cada sitio. Lombardo define a energía potencial para todas las configuraciones de spin Ising como ϕ .

$$\phi = v_0 N_0(\xi_1 \cdots \xi_{N \times N}) + v_1 N_1(\xi_1 \cdots \xi_{N \times N}) + v_2 N_2(\xi_1 \cdots \xi_{N \times N}) \quad (1.2)$$

Donde N_0 representa todos los pares de vecinos de enantiómeros sin tener en cuenta su quiralidad u orientación. N_1 es el conjunto de pares de vecino que tiene la misma quiralidad y la misma orientación. N_2 represente el conjunto de grupos de cuatro vecinos con quiralidad alternada y la misma orientación. Notamos que los conjuntos N_1 y N_2 son disjuntos mientras que N_1 esta incluido en N_0 .

La solución numérica abordada por Lombardo involucra la aproximación de campo medio de la mecánica estadística y está basada en la asignación de probabilidades de ocupación de cada punto en la red, brindando una aproximación a los términos $N_0(\xi_1 \cdots \xi_{N \times N})$, $N_1(\xi_1 \cdots \xi_{N \times N})$ y $N_2(\xi_1 \cdots \xi_{N \times N})$. Lombardo también expresa la entropía en función de estas probabilidades de ocupación y ello le ayuda a expresar la energía libre de Helmholtz ($F = \phi - TS$) en función de la entropía y la energía potencial. Su siguiente proceso involucra la minimización de la energía libre F con respecto a los parámetros antes mencionados. Sin embargo, la minimización debe

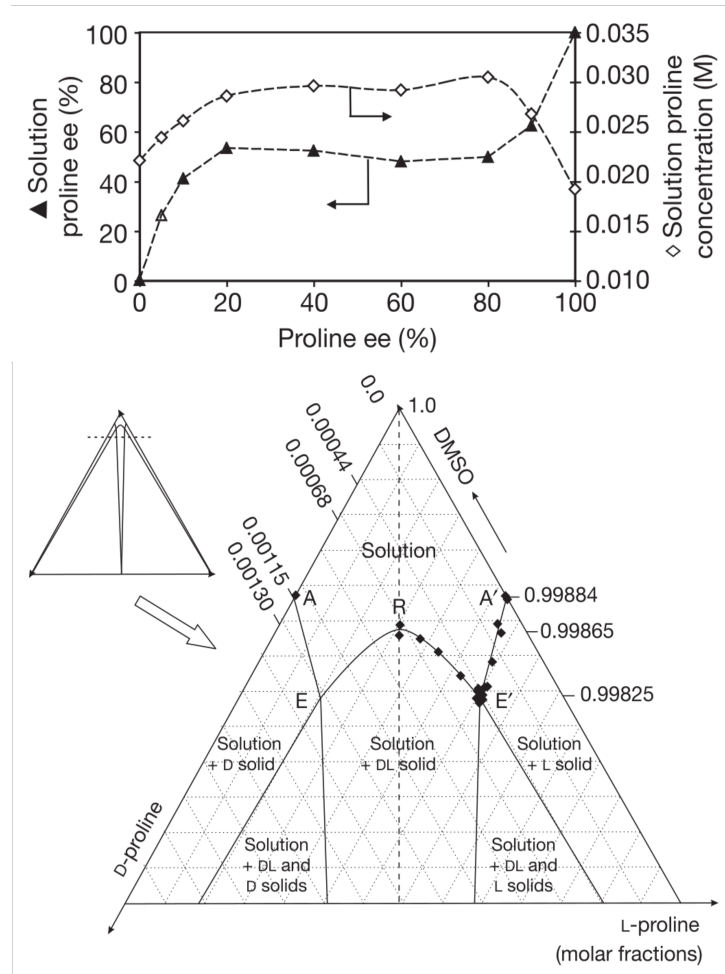


Figura 1.2: Comportamiento de la solución en función del exceso enantiomérico de prolina. Superior: Exceso enantiomérico de prolina en solución (eje izquierdo, triángulos) y concentración de prolina en solución (eje derecho, rombos) en función del exceso enantiomérico total de prolina a 0,1 M. Inferior: Diagrama de fases terciario de D-prolina, L-prolina y DMSO (solvente) a 25°C. Adaptado de (Klussmann y cols., 2006)

cumplir con unas restricciones adicionales: igualdad de temperatura de todas las fases y que el potencial químico de cada especie debe ser el mismo en todas las fases presentes. El potencial químico de la especie i ($i = D, L, S$) es definida como:

$$\mu_i = \frac{\partial F}{\partial n_i} \quad (1.3)$$

Donde n_i es el número de moléculas del tipo i . La solución numérica le permite el cálculo de un diagrama ternario de fases (Figura 2) al obtener las probabilidades de ocupación en los puntos o regiones de coexistencia de las fases. Una característica destacada del diagrama de fase es la aparición de un par de puntos caracterizados como puntos triples que implican coexistencia

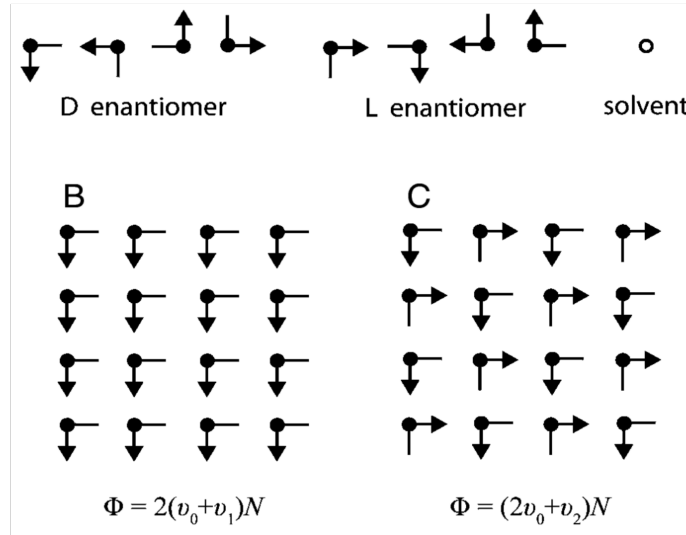


Figura 1.3: Ejemplos de ocupación y orientación de los enantiómeros en una red cuadrada de acuerdo al modelo de Ising de Lombardo. Adaptado de (Lombardo y cols., 2009)

de una fase líquida enriquecida en uno de los enantiómeros con dos fases sólidas: un cristal racémico y un cristal enantiopuro. Los resultados teóricos de Lombardo son muy semejantes cualitativamente a los resultados experimentales de Klusmann, M et al (Klusmann y cols., 2006).

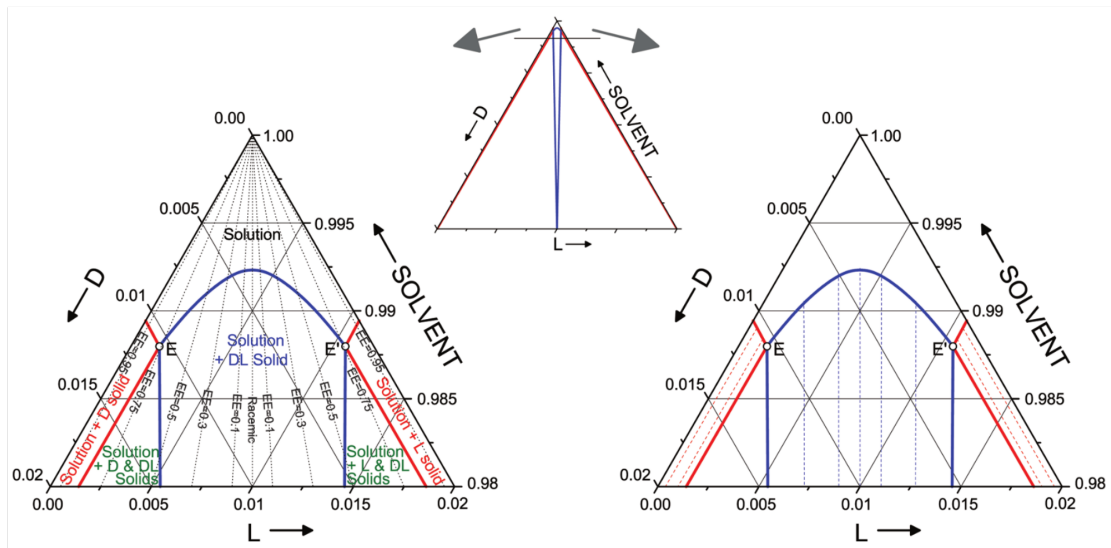


Figura 1.4: Diagrama de fases terciario de las especies D-enantiomero, L-enantiomero y S (solvente) a una temperatura reducida T^* . E y E' representan la mezcla con composición eutéctica donde las tres fases (sólido enantiopuro, compuesto racémico sólido, fase líquida) existen en equilibrio. Adaptado de (Lombardo y cols., 2009)

En general, Lombardo y Klussman muestran que el comportamiento de fases en conjunción con una reacción de amplificación quiral como la de Soia en solución, pueden actuar como un mecanismo de amplificación quiral en la fase líquida bajo el siguiente escenario. Imagine una molécula quiral que sirve como un catalizador asimétrico con alta enantioselectividad para una reacción en solución (e.i., la quiralidad del producto de la reacción es determinada por la quiralidad del catalizador). Si el sistema es preparado con un ligero ee del catalizador y la composición global está dentro de la región de coexistencia de tres fases, entonces una solución con una composición del punto eutéctico, podría coexistir con un cristal enantiopuro y un cristal racémico. Si el ee del punto eutéctico es suficientemente alto, entonces esto dirige a un alto ee del catalizador en la solución.

Si bien el trabajo de Lombardo logra reproducir cualitativamente los resultados de Klussman, en el final de su artículo Lombardo hace un llamado a continuar con el mismo, pero con un enfoque mucho más exacto que el modelo de campo medio. Una alternativa sugerida por él es el método de Montecarlo y es ese el objetivo del presente trabajo: Comprobar en qué medida el modelo de Monte Carlo de una amplificación quiral logra reproducir un resultado experimental. Mientras en una simulación por dinámica molecular las ecuaciones de movimiento son numéricamente integradas, en una dinámica de Monte Carlo toma los estados de evolución de un espacio de configuraciones. La dinámica de Monte Carlo está basada en la generación aleatoria de coordenadas en una caja de simulación.

1.3. Justificación

La quiralidad es una característica esencial de la vida. Las moléculas biológicas están compuestas de sub unidades que exhiben solamente una de las dos posibles formas quirales. 19 de los 20 aminoácidos que se presentan naturalmente en la naturaleza son quirales, con una quiralidad exclusiva de tipo L encontrada en proteínas. Los azúcares se encuentran en su mayoría teniendo una isomería tipo D, como es ejemplificado por las unidades de ribosa en los ácidos nucleicos. Aquí surgen preguntas fundamentales acerca del origen de esta homoquiralidad biológica y corresponden a un campo de actividad científica muy activa en el presente siglo (Hatch, Stillinger, y Debenedetti, 2010).

Desde un punto de vista del desarrollo económico, la industria química y farmacéutica atribuye una gran importancia a una separación enantioselectiva ya que los compuestos quirales puros juegan hoy en día un rol preponderante en la medicina (Zhuo, Wang, y Zhang, 2018). Este interés es debido a que los enantiómeros puros pueden diferir profundamente en su interacción biológica, farmacológica, y en toxicidad cuando se comparan con a sus correspondientes race-

matos (Li, Sculley, y Zhou, 2012; Ward y Hamburg, 2004; Liu y cols., 2015). La preparación de compuestos enantiopuros representa un gran reto debido a las propiedades físicas y químicas idénticas de los enantiómeros en un ambiente aquiral. El enfoque de la industria química y farmacéutica va hacia la separación mediante materiales cada vez más sofisticadas y reacciones químicas en una gran serie de pasos. Frente a estos procesos convencionales, los procesos de autocatalisis asimétrica y el de equilibrio de fases, descritos en el presente trabajo, constituyen importantes resultados experimentales cuyo desarrollo viene trayendo grandes resultados (Ma y cols., 2018; Soai, Kawasaki, y Matsumoto, 2018).

Los modelos de red y las dinámicas de Monte Carlo constituyen herramientas computacionales que son cada vez más usadas en los campos de la simulación de procesos químicos (Lombardo y cols., 2009; Hatch y cols., 2010). Frente a los procesos de dinámica molecular y cálculos cuánticos, su ventaja radica en el poder establecer una relación a nivel global en las interacciones (Marro y Dickman, 2005) pudiendo abordar una multitud de etapas del proceso mucho mayor a un coste computacional muy bajo. Pese a que los detalles de las interacciones son obviados en un modelo de red, las propiedades colectivas que pueden surgir están en gran medida en correlación con los resultados experimentales (R. V. Solé, Luque, y Kauffman, 1999) ya que cuando se haya cerca de una ruptura de simetría, como lo constituyen los procesos de amplificación quiral, los sistemas en su conjunto presentan propiedades más allá de las propiedades individuales de las moléculas (R. Solé, 2011).

1.4. Hipotesis

El modelo de red en unión con una dinámica de Monte Carlo logra reproducir de manera cuantitativa los resultados de Klussman en cuanto al fenómeno de amplificación quiral que presenta en sus resultados experimentales. Esta predicción permite establecer el papel preponderante que juegan ciertas variables como la temperatura, la concentración o las constantes de interacción intermolecular que determinan la evolución global del sistema. El proceso de cristalización de los aminoácidos es enfocado desde un punto de vista de la generación de **clusters de prenucleación** y dicho enfoque es corroborado por los resultados teóricos que dan soporte a los resultados experimentales.

Capítulo 2

Objetivos

2.1. Objetivos generales

Simular computacionalmente el proceso de amplificación quiral de aminoácidos mediante el uso un modelo de red bidimensional cuadrada simple y una dinámica de Monte Carlo, modelo que explique la dependencia de la amplificación quiral de aminoácidos en la concentración total de los mismos, el exceso enantiomérico total, o el efecto de las constantes que definen la energía potencial del sistema.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar cualitativamente y cuantitativamente el efecto de las variables de estado (temperatura, concentración, exceso enantiomérico) o de las variables independientes del modelo (constantes que definen la energía potencial) en la concentración y el exceso enantiomérico de la solución tras la evolución dinámica del sistema hasta el estado de equilibrio.
- Establecer la relación de la teoría de los clústeres de prenucleación con los resultados de nuestro modelo.
- Derivar propiedades macromoleculares como la solubilidad y expresar cuantitativamente su relación con la temperatura.

Capítulo 3

Fundamento Teórico

3.1. Proceso de Nucleación y Cristalización

La cristalización ha sido llamada “uno de los procesos mas secretos en la naturaleza ” (Uzunova, Pan, Lubchenko, y Vekilov, 2012). Este calificativo se debe al reto que demanda la comprensión de un proceso de formación de una partícula o estructura de un orden de largo alcance basado en interacciones de sus bloques constituyentes que interactúan únicamente con sus vecinos locales (Lutsko, 2019).

La nucleación es una de sus etapas iniciales de la cristalización y constituye un proceso de transición de fase de primer orden en sistemas que están sobresaturados. Es de gran importancia en muchos campos como la biología, la ciencia de los materiales, la medicina, la geología o la cosmología. En la meteorología actual se estudia en profundidad los procesos de formación y atenuación de la niebla así como la generación artificial de lluvia (La Mer, 1952). En la metalurgia las características de la nucleación determinan la iniciación y producción de nuevas fases que determinan las propiedades de los materiales (Alonso, Stefanescu, Gonzalez, y Suarez, 2020; Alonso, Stefanescu, Larrañaga, y Suarez, 2020; Fisher, Hollomon, y Turnbull, 1948). En la biología y en la medicina se presentan procesos de nucleación en el origen de ciertas enfermedades, procesos tales como la cristalización de hemoglobina C (enfermedad CC), polimerización de la hemoglobina S (anemia falciforme) , formación de cristales en los ojos (ciertos tipos de cataratas) o en la formación beneficiosa de cristales de insulina en los islotes de Langerhans (Vekilov, 2010). Podemos encontrar un proceso de nucleación en las erupciones volcánicas o en las chimeneas hidrotermales de los fondos marinos, en la condensación electrónica en estado sólido o en la formación de un par electrón-hueco en semiconductores, en la formación de agujeros negros e incluso el Big Bang pudo ser un fenómeno de nucleación (Kashchiev, 2000).

Existen varias definiciones de nucleación:

Generar dentro de una fase madre metaestable los fragmentos iniciales de una nueva fase más estable, capaz de desarrollarse en fragmentos grandes (La Mer, 1952)

La nucleación es el proceso de generación aleatoria de estas formaciones nanoscópicas de nuevas fases que tiene la habilidad de un crecimiento irreversible hacia tamaños macroscópicos.(Kashchiev, 2000)

En un marco clásico la nucleación se considera que tiene lugar en una solución de iones que se ha vuelto sobresaturada, dirigiendo a la nucleación de una fase sólida o medio de un agregamiento estocástico y el precursor cristalino más cercano es considerado a ser un cluster de tamaño crítico. En contraste, existe una evidencia considerable que las especies poliméricas y estables juegan un rol dominante en el proceso de biomineralización y la formación de nanopartículas orgánicas.(Gebauer, Völkel, y Cölfen, 2008)

3.1.1. Fuerza motriz de la nucleación

En general la fuerza motriz para una transición de primer orden, es decir para un proceso de nucleación es la cantidad $\Delta\mu$ conocida como *supersaturación* o *sobresaturación*.

$$\Delta\mu \equiv G_{\text{antiguo}} - G_{\text{nuevo}} \equiv \mu_{\text{antiguo}} - \mu_{\text{nuevo}} \quad (3.1)$$

La ecuación se interpreta como la ganancia en energía libre por molécula (o átomo) asociado con el tránsito de fase desde estado con alta energía libre de Gibbs G_{antiguo} hacia otro estado con baja energía libre de Gibbs G_{nuevo} . Rigurosamente las energías de Gibbs señaladas constituyen mínimos.

En el caso de la condensación de una fase de soluto, la fase antigua está constituida por moléculas disueltas en un solvente que es considerado un medio inerte. La fase nueva es el líquido o sólido condensado de moléculas disueltas. En este tipo de procesos el parámetro controlable es usualmente la actividad del soluto a , y la dependencia de μ_{antiguo} en a es de la forma:

$$\mu_{old}(a) = \mu_e + kT \ln(a/a_e) \quad (3.2)$$

donde $a_e(T)$ es la actividad de equilibrio, la actividad en la cual el soluto y el condensado están en equilibrio de fases. Como μ_{nuevo} es prácticamente a-independiente, aproximadamente,

$$\mu_{nuevo}(a) = \mu_{nuevo}(a_e) = \mu_e \quad (3.3)$$

Combinando las expresiones obtenemos:

$$\Delta\mu(a, T) = kT \ln \left[\frac{a}{a_e(T)} \right] \quad (3.4)$$

3.1.2. Trabajo realizado en la formación de un clúster

Si bien la sobresaturación es una de las condiciones necesarias para la nucleación no es suficiente para que el proceso ocurra. Al igual que en una reacción química, existe un trabajo que se debe realizar para pasar de un estado metaestable hacia un estado de equilibrio. Este trabajo depende de la ruta o *mecanismo* que siga el proceso de nucleación, ruta cuyo estudio es uno de los grandes problemas actuales. Uno de los pasos intuitivos podría pensarse que es el cambio uniforme en la densidad o concentración del soluto a nivel global. Sin embargo, como ha señalado Kashchiev (Kashchiev, 2000) este cambio uniforme podría involucrar realizar un trabajo del orden de hasta 2% de la energía cinética de las moléculas involucradas (aproximadamente equivalente a un valor de $M\Delta\mu$ donde M representa todas las partículas del soluto en la solución). Esta gran cantidad de trabajo hace improbable que el paso de nucleación sea uno en el cual el soluto va concentrándose uniformemente en el tiempo hasta formar un clúster o una partícula.

Una alternativa es que el proceso de nucleación se de a nivel local, involucrando solo un pequeño número n^* de moléculas o átomos (n^*M). El trabajo necesario para este proceso sería una cantidad mucho menor de energía ($n^*\Delta\mu$) por lo cual un proceso de nucleación que involucre fluctuaciones locales de concentración es una ruta muy probable. Los resultados experimentales corroboran esta afirmación (T. Wang y cols., 2020; Liang, Lynn, y Berland, 2010) así como también las experiencias cotidianas como en el caso de la formación de la nieve o la lluvia.

Para ir adelante en el estudio de los mecanismos o rutas de nucleación se adopta primero un enfoque acerca de la forma en que son tratadas las moléculas en el estudio. Existen dos enfoques: *el enfoque de clúster* y *el enfoque de funcional de densidad*. En el enfoque de clúster la nueva fase de tamaño nanoscópico es considerada un aglomerado de un número n de moléculas (o

átomos) , está separada de la fase antigua o la solución por un *límite de fase* cuya posición permite decir *a posteriori* qué moléculas están en la fase antigua y cuáles en la nueva fase formada. En el enfoque de funcional de densidad uno de los parametros principales es el número de densidad de moléculas ρ (m^{-3}) en función del volumen. No se considera la presencia de un *límite de fase*. En nuestro caso adoptaremos el enfoque de clúster que nos permitirá realizar simulaciones computacionales basados en la dinámica de Montecarlo. El método de Montecarlo involucra el movimiento de una molécula y su interacción o intercambio con otras moléculas de su entorno cercano. En la figura 3.1 se esquematizan ambos enfoques.

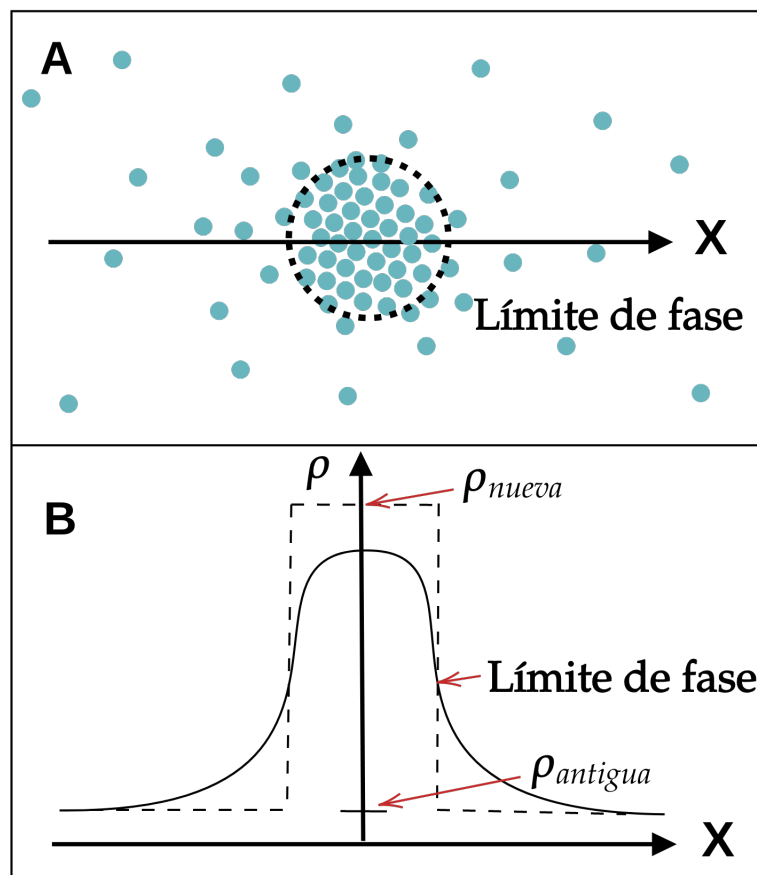


Figura 3.1: Tipos de enfoques en el estudio de la nucleación. Formación de una nueva fase condensada de acuerdo a (A) el enfoque de cluster, (B) el enfoque del funcional de densidad. Adaptado de (Kashchiev, 2000)

3.1.3. Mecanismos de nucleación

Modelo Clásico

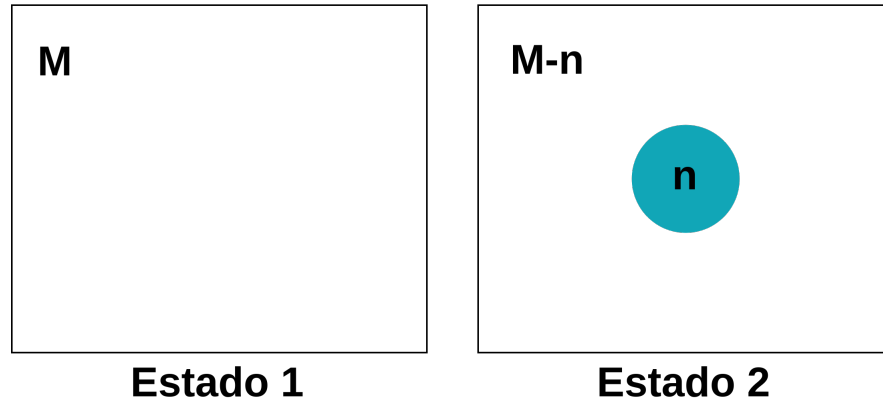


Figura 3.2: Estado del sistema previo a la nucleación. Adaptado de (Kashchiev, 2000)

Clasicamente la teoría fundamental para entender los procesos de nucleación ha sido la Teoría Clásica de Nucleación (CNT). Las ideas de CNT fueron basadas en las ideas originalmente propuestas por J. Willard Gibbs.

La figura 3.2 hace referencia a los estados por los cuales pasa el sistema en la formación de un núcleo. En el estado 1, un estado de densidad uniforme, la energía libre de Gibbs es:

$$G_1 = M\mu_{antiguo} \quad (3.5)$$

y en el estado final (estado 2) donde se ha formado un clúster de n moléculas ($n = 1, 2, 3, \dots$) la energía libre de Gibbs es G_2 . Independientemente de la selección de la superficie que define el límite entre el clúster y la solución, G_2 puede representarse como:

$$G_2(n) = (M - n)\mu_{antiguo} + G(n) \quad (3.6)$$

Considerando que la temperatura y la presión se mantienen constantes, el potencial químico de la fase antigua, $\mu_{antiguo}$ permanece constante. Por lo tanto, el primer término representa la energía libre de Gibbs remanente luego de la formación del clúster. El término $G(n)$ abarca los cambios de energía en el sistema que acompañan en la formación del clúster. Si consideramos

que las n árticulas son parte de la nueva fase, el término $G(n)$ contiene la energía libre acumulada por cada molécula que pertenece al cluster, $n\mu_{nueva}$, y adicionalmente una energía libre de Gibbs en exceso, G_{ex} .

$$G(n) = n\mu_{nuevo} + G_{ex} \quad (3.7)$$

Usando las ecuaciones anteriores se define el trabajo para la formación homogénea de un clúster como:

$$W(n) \equiv G_2(n) - G_1 \quad (3.8)$$

y en forma general para cada tamaño específico de clúster:

$$W(n) = -n\mu + G_{ex}(n) \quad (3.9)$$

Kashchiev (Kashchiev, 2000) ha señalado que encontrar G_{ex} es uno de los mayores problemas en la teoría de nucleación y que hasta el momento solo puede ser abordada en ciertos casos límites como en clúster muy grandes o muy pequeños (del orden de una molécula). Kashchiev presenta algunas anotaciones que suscribimos también y nos permitiran deducir las expresiones para la función $W(n)$:

- El clúster de tamaño $n = 1$ se tratará formalmente como distinguible de la molécula del monómero ($W(1) \neq 0$).
- Para un tamaño n dado de un clúster, G_{ex} depende también en la forma del clúster y en la sobresaturación $\Delta\mu$. En lo que sigue se ignorará la dependencia de G_{ex} en la forma del clúster y se asumirá que, para un tamaño n dado de un clúster, el clúster tiene solo una forma, no necesariamente coincidiendo con su forma para otros tamaños. Como indica Kashchiev, se puede asumir que la forma del clúster es la estadísticamente más probable, conocida como la *forma de equilibrio*.

Si consideramos el *caso límite* de clústers de tamaño n suficientemente grande las propiedades termodinámicas del clúster quedan bien definidas y por ende es posible determinar el valor de G_{ex} . Hoy en día los resultados teóricos provenientes del estudio de esos casos límites son conocidos como la *Teoría Clásica de Nucleación*. Entre los fundadores de esta teoría se encuentran Gibbs, Volmer y Weber, Farkas, Kaishchew y Stransky, y Becker y Döring.

De acuerdo a Kashchiev, se calculará primero la expresión explícita del trabajo de formación clúster W y se comparará con la ecuación 3.9. En primer lugar es posible expresar la energía libre de Gibbs de la fase nueva G_2 como:

$$G_2(n) = F_2(n) + pV \quad (3.10)$$

donde F_2 representa la energía libre de Helmholtz, V el volumen del sistema en el estado final 2 (Figura 3.2) y p es la presión de la fase antigua. Como se ha indicado anteriormente, en nuestro enfoque de clúster es necesario definir la posición de la superficie que define que moléculas están dentro del clúster y cuáles están en la solución. Una de las opciones que en la teoría clásica de nucleación se usan es la llamada superficie de división equimolecular (SDE o EDS por sus siglas en inglés). Esta superficie está localizada en una posición en la cual se igualan el número de moléculas dentro y fuera respecto al total de moléculas en el sistema. Bajo ese supuesto, F_2 se expresa como:

$$F_2(n) = (M - n)\mu_{antiguo} - pV_{M-n} + n\mu_{nuevo,n} - p_n V_n + \phi(V_n) \quad (3.11)$$

el primer sumando $(M - n)\mu_{antiguo} - pV_{M-n}$ representa la energía libre de Helmholtz que ha sido dejada luego de la aparición del clúster. El sumando $+n\mu_{nuevo,n} - p_n V_n$ representa la energía libre de Helmholtz del clúster de tamaño n . El término $\mu_{nuevo,n}$ es el potencial químico de la molécula en el cluster de tamaño n . El término ϕ hace referencia a la energía libre total de la interface clúster/fase antigua. Combinando las dos ecuaciones anteriores se obtiene:

$$G_2(n) = (M - n)\mu_{antiguo} + n\mu_{nuevo,n} - (p_n - p)V_n + \phi(V_n) \quad (3.12)$$

sustituyendo el valor de G_2 en la ecuación 3.8 y usando 3.5 se obtiene en condiciones isotérmicas-isobaricas el trabajo de formación de un cluster de tamaño n definido mediante una superficie SDE:

$$W_n = -(p_n - p)V_n + (\mu_{nuevo,n} - \mu_{antiguo})n + \phi(V_n) \quad (3.13)$$

Comparando los términos de la derecha de esta última ecuación con el de la ecuación 3.9 obtenemos la expresión para $G_{ex}(n)$:

$$G_{ex}(n) = \phi(V_n) - (p_n - p)V_n + (\mu_{nuevo,n} - \mu_{nuevo})n \quad (3.14)$$

La validez de esta fórmula está comprendida en el uso de la superficie límite SDE entre el cluster y la solución y para valores grandes de n y de V_n , lo cual asegura que la presión p_n y el potencial químico $\mu_{nuevo,n}$ estén bien definidos. La ecuación 3.14 muestra que esta involucra tres efectos:

- la existencia de una interface entre el clúster y la fase antigua o solución.
- el cambio de presión tras la aparición del clúster de volumen V_n .
- la diferencia entre el potencial químico de la molécula en el clúster y en el volumen de la nueva fase (el *bulk* infinitamente largo)

De acuerdo con Kashchiev es posible deducir que todos los efectos mencionados que definen el valor de G_{ex} pueden ser cuantificados en términos de la energía superficial ϕ . Desde la condición de equilibrio mecánico en el estado 2 se deduce que $\frac{\partial G_2}{\partial V_n} = 0$ lo cual implica en la ecuación 3.12

$$p_n = p + \frac{\partial \phi}{\partial V_n} \quad (3.15)$$

y por termodinámica se sabe que:

$$\mu_{nuevo,n}(p_n) = \mu_{nuevo}(p) + \frac{1}{n} \int_p^{p_n} V_n(P) dP \quad (3.16)$$

Se llega así a la expresión de G_x :

$$G_{ex}(n) = \phi(V_n) - (p_n - p)V_n + \int_p^{p_n} V_n(P) dP \quad (3.17)$$

Si consideramos el caso de la formación de una fase condensada como un sólido, se puede considerar que esta nueva fase es prácticamente incompresible, de modo que el volumen del clúster es aproximadamente independiente de la presión p_n dentro del clúster e igual al volumen molecular v_0

$$V_n(p_n) = nv_0 \quad (3.18)$$

lo cual rinde:

$$G_{ex}(n) = \phi(V_n) \quad (3.19)$$

Se puede considerar que la energía libre superficial total ϕ es proporcional al área S_n de la superficie de división. El factor proporcional es la energía libre superficial específica, promediada en todas las direcciones. Si el clúster toma una forma regular, se tiene que $S_n = c_n V_n^{2/3}$ y ϕ toma la forma de:

$$\phi(V_n) = c_n \sigma_n V_n^{2/3} \quad (3.20)$$

Capítulo 4

Metodología

4.1. Modelo Monte Carlo de amplificación quiral

El elemento central en nuestro modelo es una red perteneciente al conjunto \mathbb{Z}^2 . Este conjunto representa a las redes bidimensionales que tienen elementos igualmente espaciados en una red cuadrada (Figura 4.1). Cada punto de esta red representa una especie química con una determinada propiedad y las aristas representan las interacciones que se pueden dar entre dos especies químicas. Si tomamos un elemento arbitrario de esta red (punto rojo) este puede interactuar con sus cuatro vecinos más cercanos (“*nearest neighbor*”, puntos verdes). La energía potencial de esta interacción está determinada por la naturaleza de las especies químicas involucradas. En nuestro modelo orientado al estudio de la cristalización de aminoácidos, las especies químicas pueden ser de tres tipos: enantiómeros L, enantiómeros D o moléculas del solvente S.

A diferencia del modelo de Lombardo y colaboradores (Lombardo y cols., 2009), el presente modelo no hace uso de las orientaciones como una propiedad intrínseca de las moléculas quirales. Como hemos señalado en el capítulo anterior, Lombardo asigna a cada molécula quiral la propiedad de estar orientada en cuatro posibles direcciones (norte, sur, este y oeste). Es así que cada punto puede representar 1 de 11 posibles especies químicas en el trabajo de Lombardo. Se evita considerar las orientaciones en el presente modelo con el fin de establecer una representación inicial lo más sencilla posible. En futuros estudios se evaluará el efecto de las orientaciones como determinantes para los procesos de amplificación quiral.

4.1.1. Energía Potencial

Siguiendo la definición de Lombardo, la energía potencial de nuestro sistema se determina mediante el conteo de las interacciones microscópicas entre pares de moléculas. A continuación

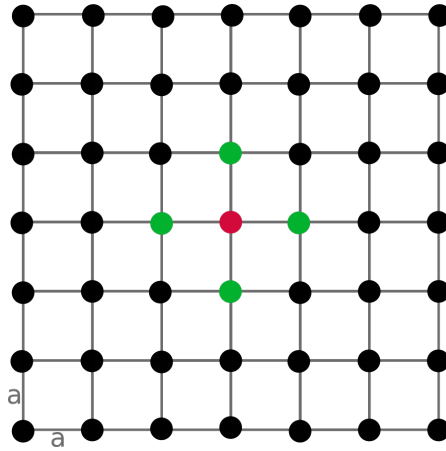


Figura 4.1: Red perteneciente al conjunto \mathbb{Z}^2 como elemento esencial de nuestro modelo. Cada punto de la red corresponde a una molécula determinada

detallamos aquellas interacciones que el presente modelo ha considerado.

- *Solo existe interacción entre un par de especies localizadas en posiciones vecinas lo más cercanas posibles*
- *La interacción entre especies sin importar su quiralidad es favorable para la estabilidad del sistema.*
- *La interacción entre especies que tienen una misma quiralidad puede ser favorable o no ejercer ningun efecto en la estabilidad del sistema.*
- *La interacción entre un cuarteto de elementos que tiene una quiralidad alternada formando un cuadrado puede ser favorable o no tener ningun efecto en la estabilidad del sistema.*

Se define como una configuración del sistema, σ , a una lista de valores que cada punto de la red toma. Así por ejemplo, una configuración en la cual no existen moléculas de aminoácidos y solo existen moléculas de solvente se representará como $\sigma = (\xi_1 \cdots \xi_{N \times N}) = (S \cdots S)$, donde ξ_i es el spin asociado a cada punto. Todo spin puede tomar un valor del conjunto de moléculas del sistema, $\{D, L, S\}$. El término spin tiene su origen en el modelo de red cuadra de Ising. Este modelo representa una aproximación teórica para comprender la transición desde un comportamiento ferromagnético a un comportamiento paramagnético. Cada configuración es en realidad un microestado del sistema y está confinado a un volumen finito Λ . Formalmente se define una configuración σ como un elemento del conjunto $\Omega = \sigma_\Lambda$ de todas las configuraciones en el volumen Λ (Ecuación 4.1) (Friedli y Velenik, 2017).

$$\Omega = \sigma_\Lambda = \{D, L, S\}^\Lambda \quad (4.1)$$

Las interacciones entre moléculas de una configuración solo pueden darse dentro del volumen Λ . Como trabajamos con sistemas finitos, las propiedades del límite o contorno del volumen Λ tienen un efecto en la evolución del sistema. Para nuestro estudio hemos usado la condición de contorno periódica, es decir, que una molécula localizada en el borde de una red cuadrada puede interactuar con las moléculas localizadas en el borde opuesto. En términos matemáticos, la red cuadrada es en realidad un toro bidimensional \mathbb{T}_n , donde n es el tamaño de la red cuadrada que origina el toro (Figura 4.2).

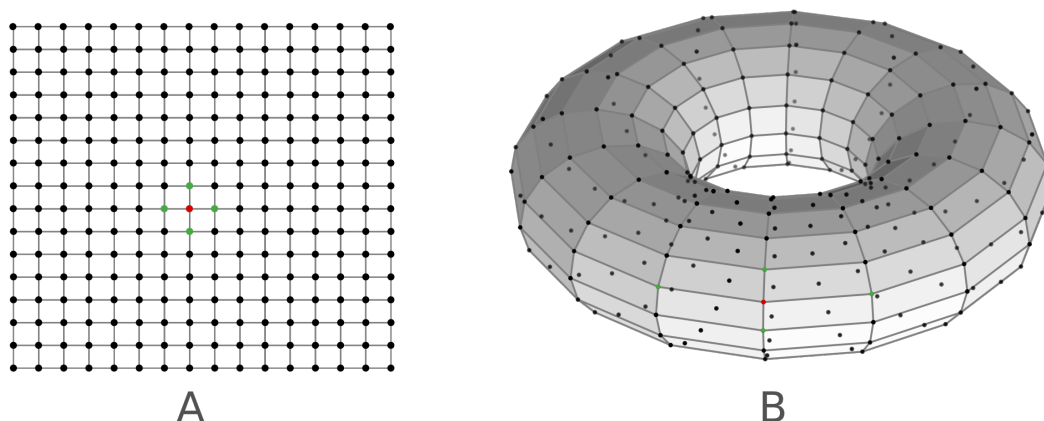


Figura 4.2: A: representación de una red cuadrada bidimensional de 16 moléculas de lado. B: Toro \mathbb{T}_{16} representando las condiciones de contorno periódica de la red de la subfigura A.

Se define a continuación una serie de funciones N_i que nos permitan calcular la energía de una configuración determinada σ .

- N_0 : número total de pares de aminoácidos vecinos sin importar su quiralidad.
- N_1 : número total de pares de aminoácidos vecinos con igual quiralidad.
- N_2 : número total de cuartetos de aminoácidos que tiene una quiralidad alternada formando un cuadrado.

Usando estas funciones, la energía potencial de una configuración determinada σ de las especies químicas, $\phi(\sigma)$, estará definida de acuerdo a la ecuación 4.2 .

$$\phi(\sigma) = C_0 N_0(\xi_1 \cdots \xi_{N \times N}) + C_1 N_1(\xi_1 \cdots \xi_{N \times N}) + C_2 N_2(\xi_1 \cdots \xi_{N \times N}) \quad (4.2)$$

Donde los coeficientes C_1, C_2 y C_3 determinan la importancia de cada tipo de interacción en la energía potencial final.

4.1.2. Dinámica de Monte Carlo

En primer lugar deseamos conocer los cambios de energía potencial asociados a un intercambio de posición de dos aminoácidos. Existen un tipo de cambio entre L (o D) y S ($L, D \leftrightarrow S$), también se presenta un cambio entre D y L ($D \leftrightarrow L$). Un tercer cambio puede ocurrir entre D y D o entre L y L o entre S y S. Cualquier cambio entre dos sitios puede estar dentro de estos tipos mencionados o una combinación. Debido a que no consideramos el número de pares S-D o S-L en la ecuación que define la energía potencial, la interacción entre el agua y los aminoácidos no es considerada en el presente modelo. Esto representa una simplificación del modelo.

Para la evolución de nuestro sistema usamos el algoritmo de **Metropolis–Hastings** que es parte de un conjunto mucho más amplio de algoritmos denominados algoritmos de **Monte Carlo con cadenas de Markov**. Este algoritmo nos permitirá partir de una distribución aleatoria y, mediante una cadena de cambios de posiciones, llegar a una distribución estacionaria termodinámicamente establecida. Para un sistema físico como el de un equilibrio líquido-sólido como el que estamos estudiando, la distribución de Boltzmann (conocida también como distribución de Gibbs) es la distribución estacionaria adecuada (Friedli y Velenik, 2017). La probabilidad $\mu(\sigma)$ de que el sistema se encuentre en una distribución σ a una temperatura reducida T^* esta dada por la Ecuación 4.3.

$$\mu(\sigma) = \frac{1}{Z} e^{-\frac{\phi}{T^*}} \quad (4.3)$$

Donde T^* representa la temperatura reducida, $k_B T$, en la cual k_B es la constante de Boltzmann. La función de partición, Z , es la constante de normalización requerida para que μ represente una probabilidad de distribución.

$$Z(T^*) = \sum_{\sigma \in \Omega} e^{-\frac{\phi}{T^*}} \quad (4.4)$$

El algoritmo de Metropolis-Hastings (M-H) establece así una probabilidad $W_{i \rightarrow f}$ para cambiar de una distribución σ_i a una σ_f en el camino para llegar a la distribución estacionaria de Boltzmann (Kumar y Dasgupta, 2020).

$$W_{i \rightarrow f} = \begin{cases} \frac{\mu(\sigma_f)}{\mu(\sigma_i)} = e^{-\frac{\phi_f - \phi_i}{T^*}} = e^{-\frac{\Delta\phi}{T^*}} & \text{Si, } \Delta\phi \geq 0 \\ 1 & \text{Si, } \Delta\phi < 0; \end{cases} \quad (4.5)$$

La ecuación 4.5 nos señala que el cambio de una configuración σ_i a una σ_f tiene una probabilidad igual a 1 (siempre se realiza ese cambio) cuando el cambio de energía potencial, $\Delta\phi$, es negativo. Por otro lado, si $\Delta\phi$ es positivo o igual a cero, este cambio se realizará con una probabilidad igual a $e^{-\frac{\Delta\phi}{T^*}}$.

Las etapas del algoritmo de M-H aplicado a nuestro modelo son:

1. Generar una red cuadrada con moléculas D y L en posiciones aleatorias. Para esta generación se debe establecer previamente el tamaño de red, n , y la cantidad de moléculas D y L que nuestro modelo presentará. Estas determinarán el exceso enantiomérico total del sistema, así como su concentración total.
2. Elegir un sitio al azar asegurando que cada elemento tiene las mismas posibilidades de ser elegido (selección aleatoria uniforme). Se puede seleccionar tanto un aminoácido como el solvente.
3. Elegir su vecino al azar (selección aleatoria uniforme). Cada molécula tiene cuatro vecinos cercanos.
4. Calcular el cambio de energía potencial, $\Delta\phi$, que originaría intercambiar las posiciones de la molécula inicialmente seleccionada y su vecino.
5. Si $\Delta\phi$ es negativo, entonces se intercambiarán sus posiciones. Si $\Delta\phi$ es positivo, se verificará que el valor de $e^{-\frac{\Delta\phi}{T^*}}$ es mayor que un número aleatorio entre 0 y 1, y entonces se intercambiarán las posiciones. En el caso contrario, no se realizará ningún cambio.
6. Retornar al punto 2 hasta cumplir el número de iteraciones máximas establecidas.

La Figura 4.3 muestra las condicionales para el cambio de posición de dos moléculas vecinas en nuestro sistema de red cuadrada. Es importante resaltar que el cambio de energía de una configuración a otra en un ciclo del algoritmo únicamente depende del entorno cercano del par considerado. Para asegurar que se llegue al equilibrio, el número de iteraciones (“*mixing time*”) debe ser lo suficientemente grande. Esto permite visitar todos los puntos de la red con gran probabilidad y asegurar la convergencia hacia un estado en el cual la energía no varíe más allá de su variabilidad natural, variabilidad que está asociada a la capacidad calorífica del sistema (F. Wang y Landau, 2001). En nuestro modelo de red con hasta 50 moléculas por lado, un número de iteraciones de 10^8 asegura que lleguemos al equilibrio en todos los ensayos realizados. Tras finalizar las 10^8 iteraciones, se vuelve a evolucionar el sistema durante 10^8 iteraciones más tomando cada 100000 iteraciones una muestra. Ello resulta en 1000 muestras por cada simulación. De cada una de estas muestras se calculan las variables importantes para el sistema que detallamos en el siguiente párrafo. Por lo tanto, se obtiene de cada simulación un estado promedio del sistema. Para dar cuenta de la variabilidad asociada con las condiciones iniciales, cada simulación se repite 10 veces con una red aleatoria diferente y se promedian los resultados de

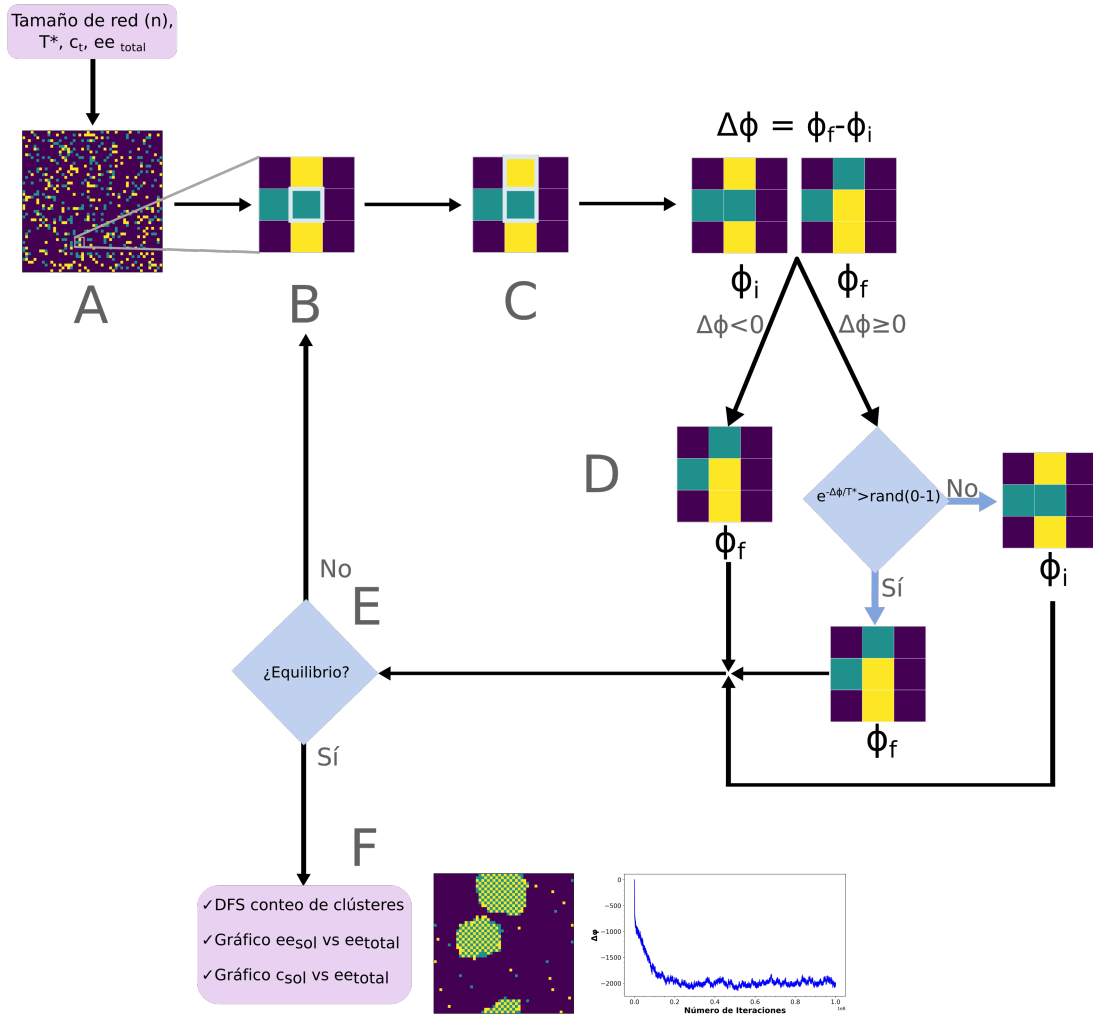


Figura 4.3: Algoritmo de M-H aplicado al proceso de cristalización de aminoácidos quirales. A: Red aleatoria de aminoácidos L o D en un solvente S, B: Selección aleatoria de un elemento de la red. C: Selección de uno de los cuatro vecinos. D. Condicionales que definen el intercambio de posiciones. E: Condicional que asegure llegar al equilibrio en la evolución del sistema. F: Evaluación de los resultados.

las variables. Esto nos permite también obtener las desviaciones estándar de cada variable.

Se definen las siguientes variables para este estudio:

$$x_s^D = \frac{D_s}{S}, x_s^L = \frac{L_s}{S}, x_t^D = \frac{D_t}{S}, x_t^L = \frac{L_t}{S} \quad (4.6)$$

$$ee_{sol} = \frac{x_s^D - x_s^L}{x_s^D + x_s^L} 100 \quad (4.7)$$

$$ee_{total} = \frac{x_t^D - x_t^L}{x_t^D + x_t^L} 100 \quad (4.8)$$

$$c_s = \frac{D_s + L_s}{S}, \quad c_t = \frac{D_t + L_t}{S} \quad (4.9)$$

Donde D_s y L_s representan la cantidad de moléculas D y L, respectivamente. S representa la cantidad de moléculas de solvente. Las variables x_s^D y x_s^L hacen referencia a la fracción de moléculas D y L en solución respecto a las moléculas de solvente. ee_{sol} y ee_{total} representan el exceso enantiomérico en solución y total, respectivamente. Como hemos señalado líneas arriba, cada una de estas variables es un promedio de 10 repeticiones tomadas luego de que el sistema ha llegado al equilibrio. Por esa razón, cada variable tiene asociada un error.

4.2. Programación de los algoritmos utilizados

Se ha implementado el algoritmo de M-H (Figura 4.5) en el lenguaje C++. Este lenguaje nos permite ejecutar las simulaciones en un tiempo promedio de aproximadamente 2 horas por simulación y un consumo de memoria RAM de entre 10 a 15 GB durante su ejecución.

Para obtener las variables antes mencionadas es muy importante contar con un algoritmo que nos permita eficientemente contar y caracterizar los clústers de moléculas formadas. En el presente trabajo hemos implementado el algoritmo de Búsqueda en Profundidad (en inglés DFS o “*Depth First Search*”) en el lenguaje de programación C++ (Imai y Asano, 1986). Este algoritmo, así como la implementación en C++ del algoritmo M-H y sub algoritmos usados durante el presente trabajo, se pueden encontrar en la plataforma GitHub.

Capítulo 5

Resultados y Discusiones

En el presente capítulo detallaremos los resultados de las simulaciones computacionales llevadas a cabo. Para estas simulaciones se ha definido el tamaño de red en 50×50 , es decir, 2500 moléculas distribuidas en una red cuadrada perteneciente a \mathbb{Z}^2 de 50 moléculas por arista. Se presentan los resultados que modelan el efecto de la concentración de aminoácidos, el exceso enantiomérico total, la temperatura y el valor de la constante C_1 en el exceso enantiomérico en solución, la concentración en solución, la distribución de clústeres en solución, el proceso de amplificación quiral y la formación de agregados de tamaños y geometrías definidas.

5.1. Efecto de la concentración de los aminoácidos

Estas simulaciones buscan determinar cómo nuestro modelo de red cuadrada reproduce la propiedad de solubilidad de un sistema racémico sobresaturado, así como el mecanismo de nucleación. Para tal fin, se ha incrementado gradualmente la concentración total de aminoácidos, c_t , y se determina la concentración de aminoácidos que quedan en solución, c_s . Se mantiene fija la temperatura durante la evolución del sistema ($T = 0.8$ a 1.9) y se detienen las simulaciones cuando el sistema ya no muestra un descenso en la energía potencial, es decir cuando la suma de todos los $\Delta\phi$ ha llegado a un valor constante. Para estas simulaciones se ha usado los valores de las constantes $C_0 = -1$, $C_1 = -2$ y $C_2 = -5$, valores tomados del trabajo de Lombardo y colaboradores (Lombardo y cols., 2009). Al ser los sistemas racémicos, $ee_{total} = 0$ para todas las simulaciones de la presente sección.

La Figura 5.1 muestra que a medida que se aumenta la concentración total de aminoácidos, la concentración en solución pasa por un máximo para luego descender a un valor casi constante. Se muestran las barras de error en cada curva, resultado de haber realizado diez repeticiones

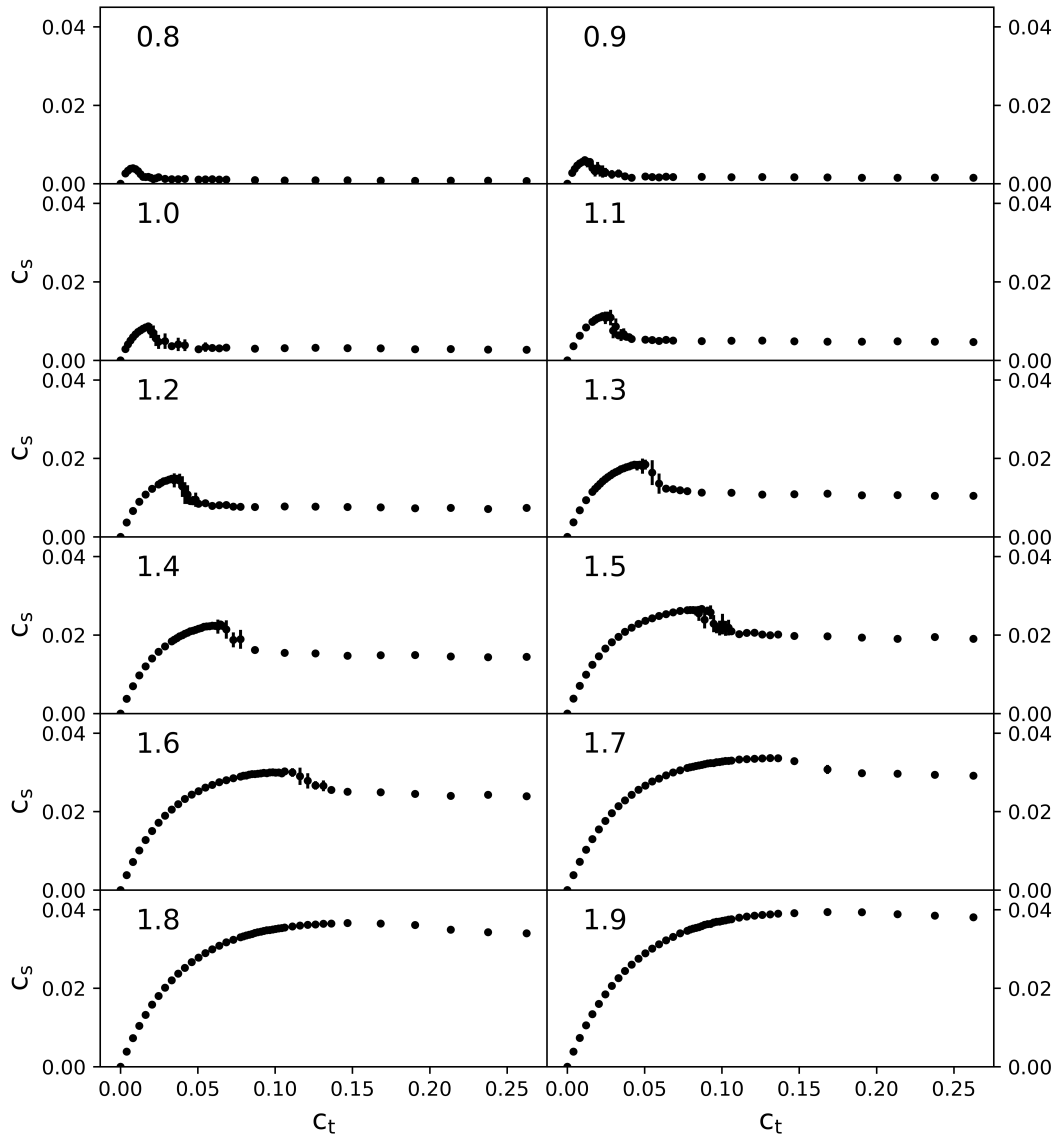


Figura 5.1: Efecto de la concentración total de aminoácidos, c_t , en la concentración en solución, c_s . La temperatura reducida T^* se ha indicado dentro de cada subfigura.

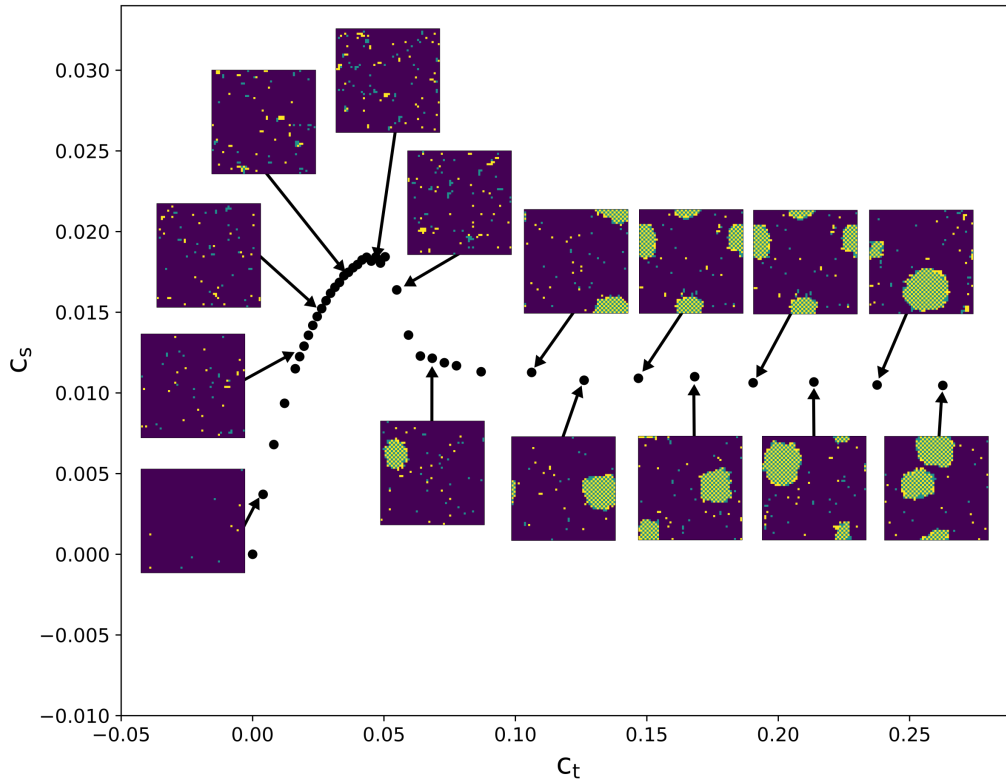
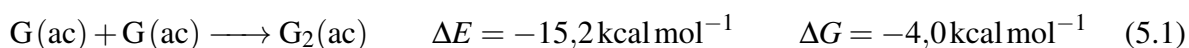


Figura 5.2: Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos.

como se ha indicado en el capítulo de Metodología. La poca variabilidad en los resultados nos indica que estamos efectivamente ante un mínimo de energía en el sistema que evoluciona en virtud de la dinámica de Monte Carlo, las constantes elegidas y la temperatura. La región de concentración en solución casi constante corresponde a la región de saturación. Nuestro modelo evoluciona así desde un estado no saturado (región de subsaturación), en el cual no se ha sobrepasado el valor de concentración de saturación, hacia un estado sobresaturado. Posteriormente el sistema llega a un estado de saturación constante.

Tomando como ejemplo la evolución del sistema a la temperatura de $T = 1.3$, Figura 5.2, notamos que medida que aumentamos la concentración total de aminoácidos, se van generando pequeños agregados de diversos tamaños que coexisten hasta que pasado el pico máximo se forman ya aglomerados de aminoácidos de tamaños del orden de 100-150 aminoácidos. Posterior a ello los conglomerados van aumentando su tamaño pero la concentración

en solución permanece ligeramente constante. La presencia de clústeres en la región de sobresaturación, antes de llegar al pico máximo, puede estar relacionada a que la función $\phi = C_0 N_0(\xi_1 \cdots \xi_{N_{presentanxN}}) + C_1 N_1(\xi_1 \cdots \xi_{N_{xN}}) + C_2 N_2(\xi_1 \cdots \xi_{N_{xN}})$ favorece la formación de los pares de aminoácidos a través de los valores de las constantes C_0 y C_1 . Estos clústeres han sido observados experimentalmente y algunos aminoácidos presentan clústeres de un tamaño determinado con una abundancia excepcional (Scutelnic y cols., 2018), razón por la cual se han llamado estos tamaños “ números mágicos ” (Concina y cols., 2006). Mediante espectrometría de masas se ha observado dímeros de glicina (Friant-Michel y Ruiz-López, 2010; Zimbitas y cols., 2019), dímeros y tetrameros de alanina (Malar y Divya, 2018) y dímeros u octámeros de serina protonada (Counterman y Clemmer, 2001; Nanita y Cooks, 2006; Jordan y Williams, 2020). La estabilidad del dímero de glicina (G) ha sido atribuida a la energía libre de formación del par G_2 (Ecuación 5.1). Jordan y colaboradores (Jordan y Williams, 2020) determinó que los clústeres de serina observados durante sus análisis mediante espectrometría de masas por ionización por electroespray existen realmente en solución y no son el resultado del proceso de evaporación del spray durante el análisis. Una de las características generales que comparten los diversos modelos de la estructura de los octámeros de serina es la capacidad de estos clústeres de formar una sucesión de puentes de hidrógeno que logra estabilizarlos respecto a otros clústeres de diferente tamaño (Scutelnic y cols., 2018; Jordan y Williams, 2020; Counterman y Clemmer, 2001; Schalley y Weis, 2002). Un aspecto sorprendente de los octámeros de serina es que en una solución racémica se generan clúster con una gran preferencia homoquiral, aun en concentraciones tan bajas como $100\mu M$.



La Figura 5.3 muestra la evolución de la distribución del tamaño de los clústeres conforme se aumenta la concentración en solución. Esta Figura hace referencia al sistema a $T = 1.3$. El eje de la abscisas se ha transformado a una escala logarítmica para apreciar los cambios en los clústeres de menor tamaño. La frecuencia de aparición de los clústeres se define como:

$$Frecuencia(n) = \frac{\text{Número de partículas de tamaño } n}{\sum_{i=1} \text{Número de partículas de tamaño } i} \quad (5.2)$$

Donde la sumatoria del denominador va sobre todos los tamaños presentes en el sistema. Como eje de las ordenadas de nuestro gráfico se ha tomado el valor de la Frecuencia multiplicada por el tamaño del clúster, esto con el fin de apreciar correctamente la evolución de los clúster de mayor tamaño. Los valores de c_t se han colocado en cada subgráfico para indicarnos a que concentración total del sistema corresponde cada subgráfico.

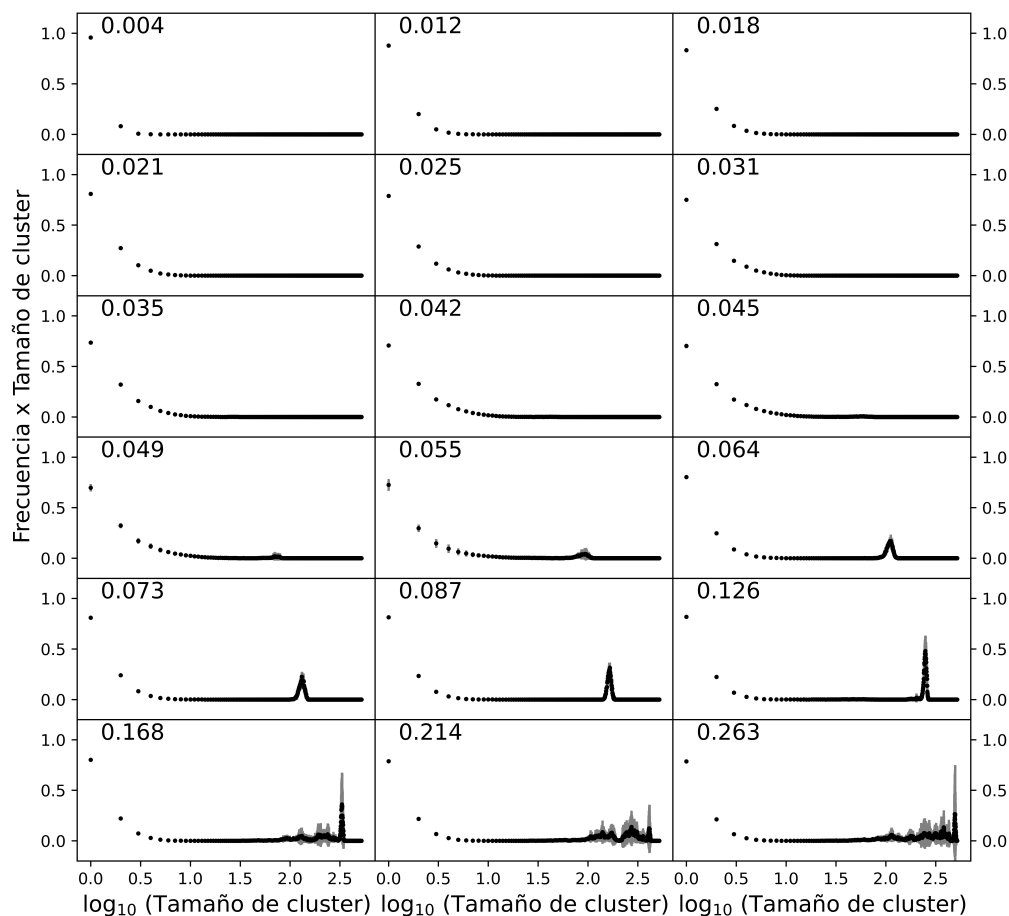


Figura 5.3: Distribución de tamaños en las simulaciones realizadas a $T = 1.3$. Dentro de cada gráfico se ha indicado el valor de la concentración en solución c_t

La Figura 5.3 (y su versión en detalle 5.4) muestra que a medida que aumentamos la concentración total de aminoácidos la frecuencia de clústeres de mayores tamaños aumenta. Los datos presentan una variabilidad intrínseca que tiene su máximo en la concentración $c_t = 0,055$ como se puede observar por los valores de error grandes. La pregunta principal es en qué valor de la concentración c_t empieza la cristalización. De la Figura 5.4 notamos que ha existido clústeres en la concentración de $c_t = 0,021$. Si observamos la Figura 5.2 esta concentración corresponde a la región en la cual se está empezando a sobrepasar la concentración de saturación, ingresando a la región de sobresaturación. Posteriormente a este punto, y a medida que aumenta la concentración en solución, se van formando cristales de mayor tamaño aun cuando la variabilidad de estos es relativamente grande. Ya a partir de $c_t = 0,064$ los cristales formados son muy estables

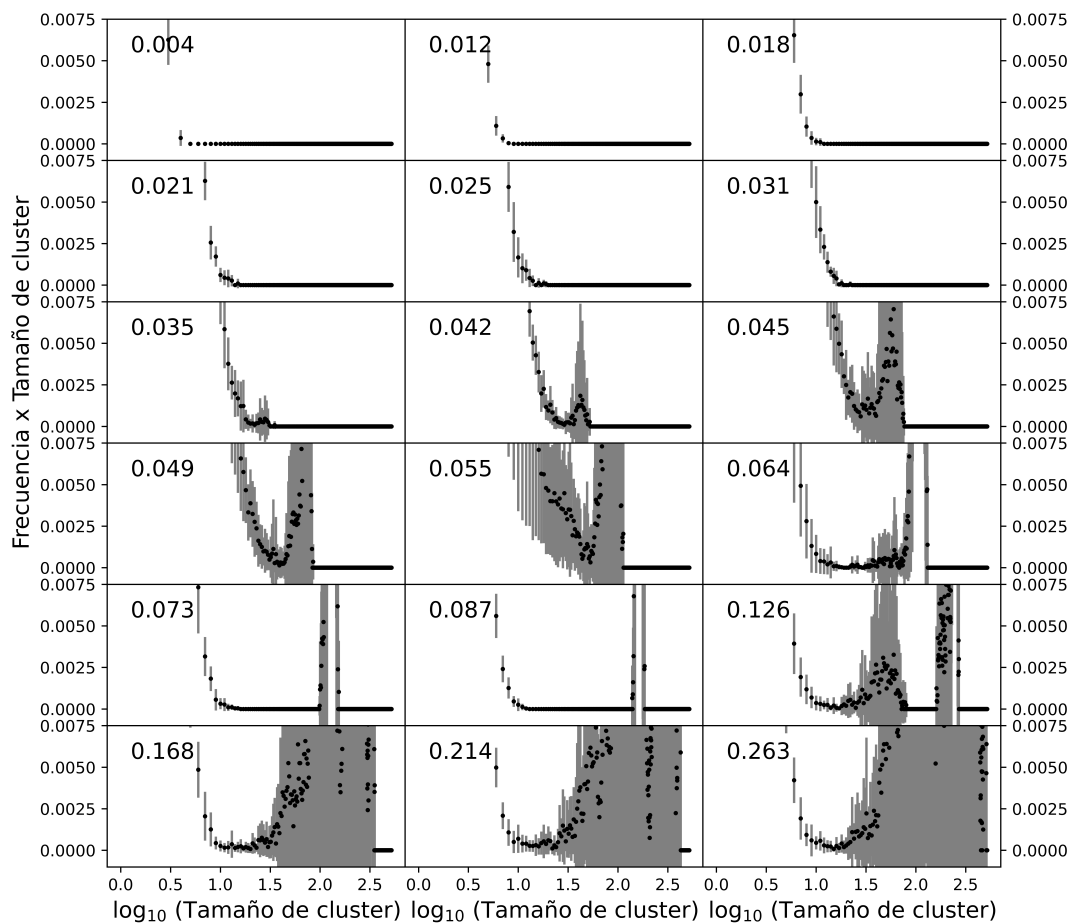


Figura 5.4: Acercamiento a la distribución de tamaños en las simulaciones realizadas a $T = 1.3$. Dentro de cada gráfico se ha indicado el valor de la concentración en solución c_t .

y ya no presentan una apreciable variabilidad (barras de error pequeñas que no cruzan el eje de las abscisas). Además de ello, la distribución de tamaños es unimodal, es decir, presentan un único tamaño máximo. Cuando la concentración aumenta por encima de $c_t = 0,168$ la variabilidad en el tamaño de los cristales aumenta y se presenta una distribución de tamaños muy amplia que va haciendo más extensa a medida que se aumenta la concentración. Como puede observarse en la Figura 5.2 lo que estaría pasando al sobrepasar la concentración de $c_t = 0,168$ es que la concentración es tan alta que es posible la generación de mayor cantidad de núcleos de cristalización. Por ejemplo, en la Figura 5.2 notamos que a partir de $c_t = 0,20$ ya se muestran dos cristales (recordar que la red es periódica).

Como ha señalado Gebauer (Gebauer y cols., 2008) la estabilidad de los clústeres frente a los

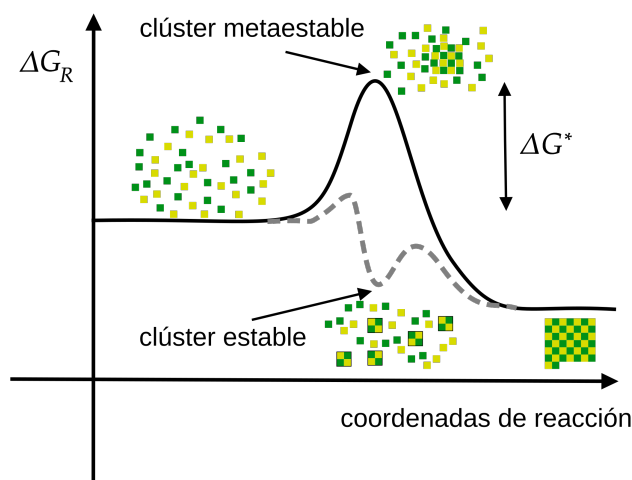


Figura 5.5: El procesos no clásico de cristalización de aminoacidos cuando los clústeres formados son más estables que los monomeros en solución.

monómeros origina un proceso de cristalización muy diferente al predicho por la teorica clásica de nucleación. En la Figura 5.5 se indica el camino no clásico de nucleación que estos sistemas podrian seguir. Este tipo de comportamiento en un proceso de cristalización ha sido tambien observado durante la cristalización del carbonato de calcio (Gebauer y cols., 2008; Picker, Kellermeier, Seto, Gebauer, y Cölfen, 2012) cuyo proceso de cristalización se ha postulado por Gebauer corresponde a un proceso de formación de clusteres de prenucleación (Gebauer y cols., 2008) que tiene su origen en la estabilidad del dimero $\text{CaCO}_3\text{--CaCO}_3$. La Figura 5.4 nos indica que en concentraciones bajas de aminoacidos de entre 0.31 y 0.35 existe una preferencia por clústeres de tamaños entre 10 y 30 nm. En ese intervalo de concentraciones nos encontramos en la región de sobresaturación 5.2 pero aun no hemos pasado el máximo de concentración.

Como veremos a continuación, el hecho de que tengamos una región de concentración constante se corresponde muy bien con la regla de las fases para un sistema bidimensional incompresible. A continuación detallaremos la ecuación de fases para nuestros sistema basados en el trabajo de Lombardo y colaboradores (Lombardo y cols., 2009). El estado termodinámico de un sistema de C componentes esta determinado por la especificación de la temperatura y la fracción molar de los C-1 componentes presente en el sistema, es decir, para una determinada fase se requieren C variables. En conclusión, para un sistema de P fases hay un total de PC variables. Sin embargo, no todas las variables son independientes. La temperatura de todas las fases en equilibrio debe ser la misma. Como existen P fases, P-1 ya tiene una temperatura definida lo cual resulta en P-1 restricciones. Asi mismo, para que estas fases esten en equilibrio, el potencial químico

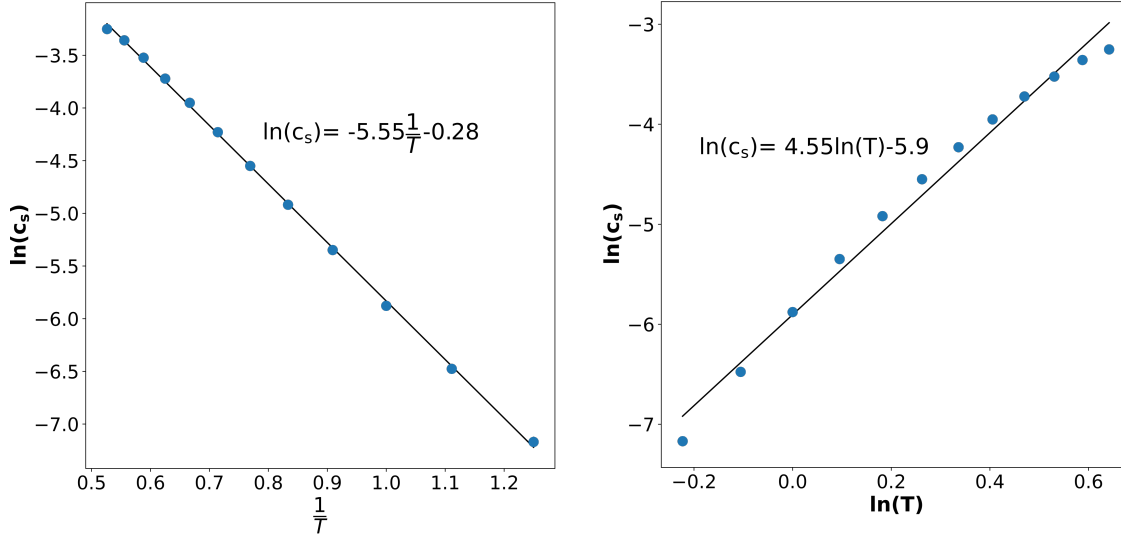


Figura 5.6: Gráficos de solubilidad de van't Hoff y de Hildebrand.

de cada especie componente debe ser igual en todas las fases presentes. Esto resulta en unas $C(P-1)$ restricciones adicionales. Entonces, el número de grados de libertad (F) para un sistema bidimensional de C componentes con P fases esta dado por la ecuación 5.3

$$F = PC - [(P - 1) + C(P - 1)] = 1 - P + C \quad (5.3)$$

En nuestro sistema de red cuadrada contamos con 3 componentes (S, D y L). Si nos encontramos en una región de subsaturación no existen cristales y se presenta una única fase. Por otro lado, en la región de saturación se presenta el cristal racémico y la solución, es decir, dos fases. Para el caso del estado subsaturado, los grados de libertad serian $F = 1-1+3 = 3$. Si fijamos la temperatura, el sistema tendria dos grados de libertad para evolucionar. Como el sistema es racémico, la relación entre las concentraciones de D y L esta definida y, por lo tanto, solo nos queda un grado de libertad adicional, la concentracion total de aminoacidos en el sistema. En el caso de un estado saturado, el sistema tendria dos grados de libertad. Al definirse la temperatura y siendo el sistema racémico, no habrian grados de libertad disponibles y el sistema debería mostrar un estado estacionario de concentración constante. Esto último se aprecia claramente en los gráficos de la Figura 5.1 donde todos ellos presentan una región de concentración constante.

Surge en este punto la curiosidad por saber cuál es el comportamiento en nuestro modelo de la concentración de saturación o solubilidad respecto a la temperatura. Esta pregunta nos permitirá determinar si la solubilidad en nuestros modelo se ajusta a la ecuación de van't Hoff o a la de

Hildebrand (Grant, Mehdizadeh, Chow, y Fairbrother, 1984). Para realizar las curvas de solubilidad hemos establecido como concentración de saturación el promedio de los cuatro últimos puntos de cada gráfico en la Figura 5.1. Estos puntos representan la región de saturación constante. A partir de estos valores podemos graficar las curvas de van't Hoff (ecuación 5.4) o de Hildebrand (ecuación 5.5) siguiendo las ecuaciones:

$$\log_{10}(c_s) = A \left(\frac{1}{T} \right) + B \quad (5.4)$$

$$\log_{10}(c_s) = C \log_{10}(T) + D \quad (5.5)$$

Donde A, B, C y D son constantes. La Figura 5.6 nos muestra que los datos se ajusta linealmente mejor a una ecuación de van't Hoff más que a una ecuación de Hildebrand. Aun cuando el ajuste es cualitativamente muy bueno hacia la ecuación de van't Hoff, es importante notar que la curva parece seguir mejor una curva sigmoidal ya que a valores de $\frac{1}{T}$ pequeños la concentración en solución esta por encima de la línea de tendencia lineal y a valores altos de $\frac{1}{T}$ la concentración c_s esta por debajo de la línea de tendencia lineal.

Como hemos comentado brevemente en uno de los párrafos anteriores, sorprendentemente los octámeros de serina protonada presentan una preferencia homoquiralidad en una solución racémica. (Jordan y Williams, 2020). Para investigar esta preferencia homoquiral en los cluster de nuestro sistema a $T^* = 1,3$ hemos escrito un programa en Python para obtener la homoquiralidad promedio de cada tamaño de clúster. Por ejemplo, los clústeres de tamaño 2 fueron contados y se determino el exceso enantiomérico de dicho clúster, $ee_{clúster}$. Como tenemos 10 repeticiones para cada condición de concentración, se han promediado los $ee_{clúster}$ considerando el valor absoluto de los mismos. El tomar los valores absolutos se realiza debido a que la preferencia homoquiral puede ser tanto hacia el isomero L como hacia el isomero D. La Figura 5.7 muestra los resultados de este análisis. Notamos que en todas las concentraciones, los monómeros (clústeres de tamaño = 1) son en promedio racémicos ($ee_{clúster} = 0$), pero a medida que aumenta el tamaño del clúster el modelo muestra una preferencia homoquiral de los clústeres. Esto puede resultar evidente debido a que la función Φ favorece energéticamente los pares homoquirales, sin embargo, algo que resulta muy interesante es que esta preferencia homoquiral tiene un máximo cuya posición depende de la concentración total de aminoácidos en solución. Así para concentraciones bajas tales como $c_s = 0,004 - 0,031$ los clústeres pueden llegar a tener un exceso enantiomérico entre 0.5 y 1 en tamaños de 6 a 15 monómeros.

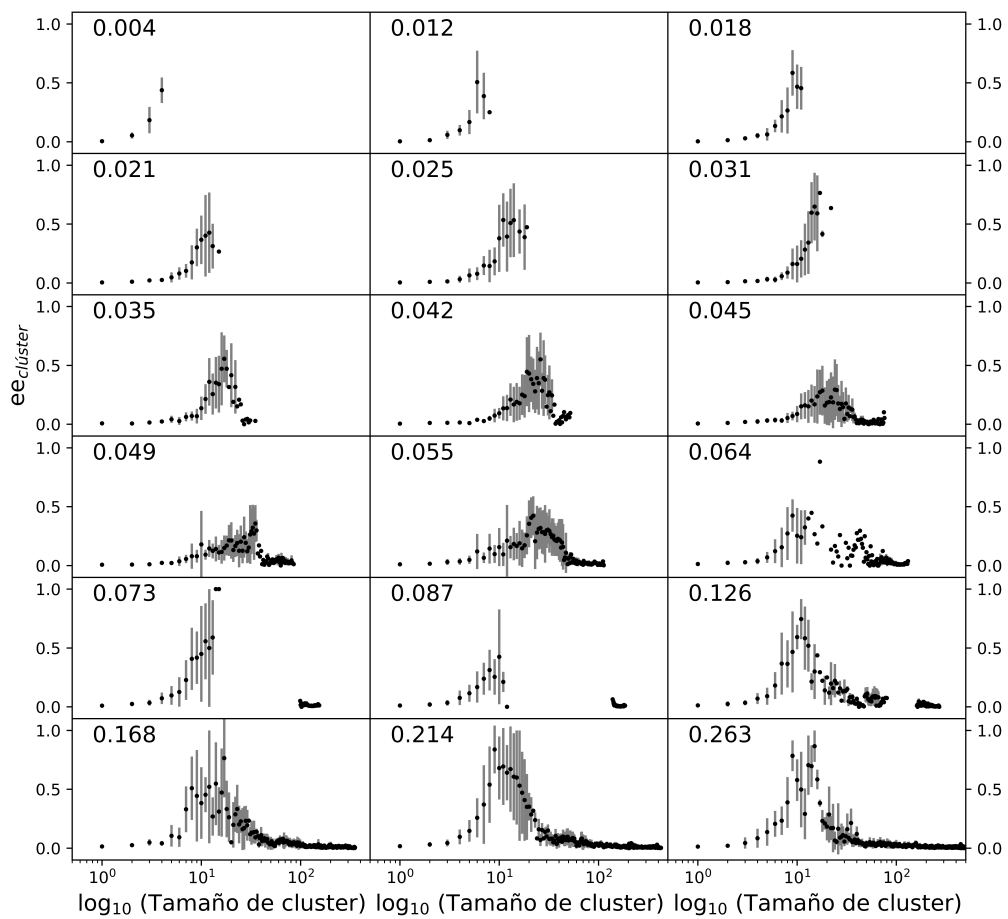


Figura 5.7: Quiralidad de los clústeres formados al incrementar la concentración de aminoácidos total.

5.2. Efecto del exceso enantiomérico total (ee_{total}) en el exceso enantiomérico en solución (ee_{sol})

Como hemos visto en el anterior apartado, en un sistema racémico la concentración en solución llega a un valor casi constante cuando la concentración es suficientemente alta. Nos preguntamos ahora por el efecto del exceso enantiomérico total en esta concentración en solución o en el mismo exceso enantiomérico en la solución. Esta pregunta está estrechamente relacionada con el objetivo principal del trabajo, que es conocer si nuestro modelo logra reproducir la amplificación quiral que Klusmann (Klusmann y cols., 2006) ha estudiado para los aminoácidos. El sistema estudiado mantiene los parámetros en $C_0 = -1$, $C_1 = -2$ y $C_2 = -5$ con una concentración total de aminoácidos, c_{total} , de 0.25. El exceso enantiomérico total, ee_{total} , se ha variado entre 0 y 1 y se ha estudiado los casos de temperatura a $T = 1, 1.1, 1.3, 1.5$ y 1.7 .

Se muestra en la Figura 5.8 que al ir aumentando gradualmente el exceso enantiomérico total el exceso enantiomérico en solución sigue un comportamiento no lineal. Existe una amplificación quiral que es más pronunciada a medida que se desciende la temperatura. Pasado un breve intervalo de crecimiento de el exceso enantiomérico en solución existe una región de exceso enantiomérico constante. Este comportamiento ha sido definido por Klusmann como una región donde se ha llegado a un punto eutéctico entendido como una región en la cual una solución se transforma en dos sólidos diferenciados. Siguiendo la regla de las fases $F = 1 - P + C$ para el sistema con tres componentes y tres fases se tendría $F = 1 - 3 + 3 = 1$, por lo que definida la temperatura, esta concentración en solución quedará definida. Pasado este punto, el comportamiento del exceso enantiomérico en solución es muy dependiente de la temperatura. A menores temperaturas se da un descenso grande en el exceso enantiomérico en solución. Este descenso se hace menos pronunciado cuando se aumenta la temperatura. La variación de la concentración del sistema también se aprecia en la Figura 5.8. Como ya hemos señalado en el apartado anterior, a mayores temperaturas el modelo reproduce el aumento de la concentración en solución. Respecto a la dependencia de la concentración frente a la variación del exceso enantiomérico total, podemos observar también un comportamiento no lineal. Las curvas muestran un pico máximo cuya posición se desplaza hacia menores valores de exceso enantiomérico total a medida que aumentamos la temperatura. Este comportamiento es cualitativamente muy cercano a los perfiles reportados por Klusmann (Klusmann y cols., 2006).

En la Figura 5.9 se muestra la evolución del sistema frente al aumento del exceso enantiomérico total. Podemos apreciar que efectivamente la región de exceso enantiomérico constante corresponde a una región donde coexisten tres fases, la solución, el cristal racémico y el cristal

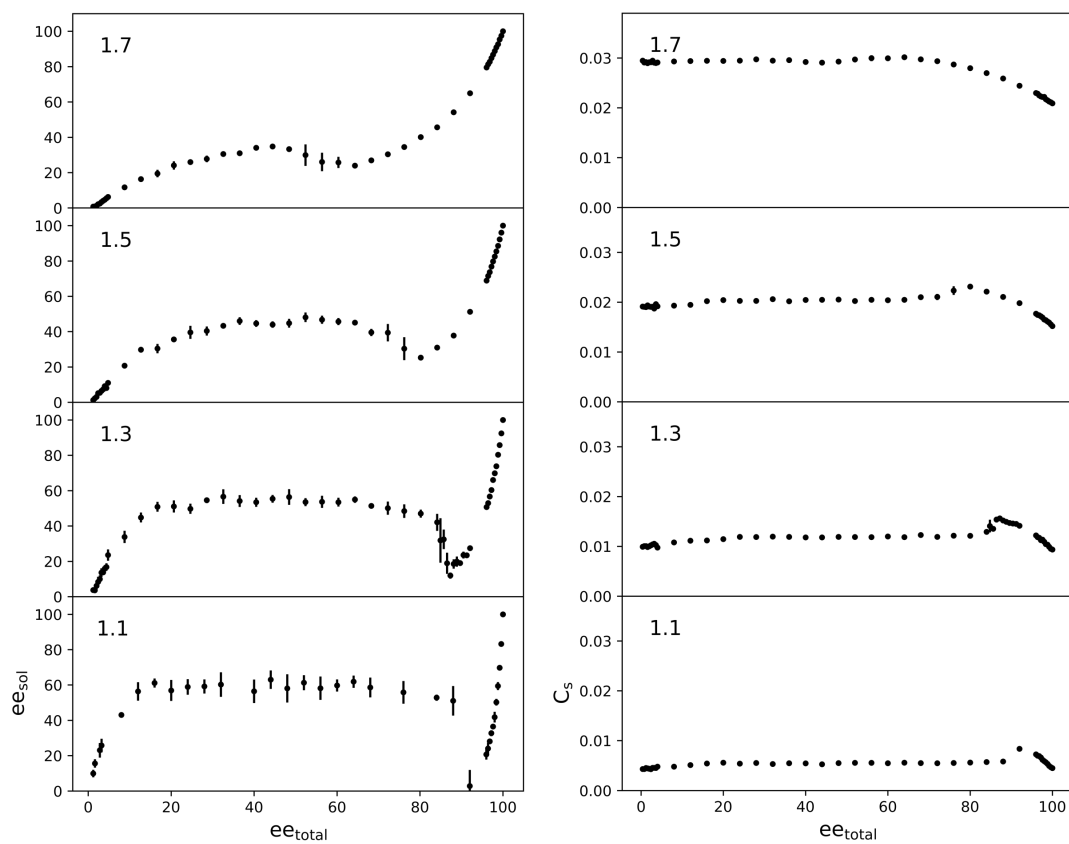


Figura 5.8: Efecto de la temperatura en el exceso enantiomérico usando la constante $C_1 = -2$.

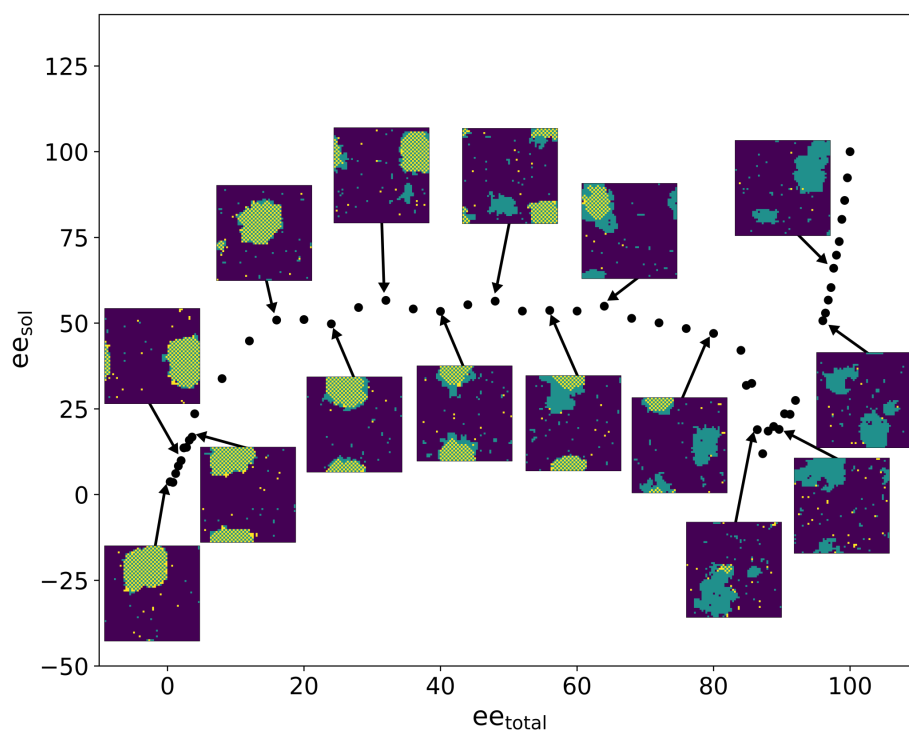


Figura 5.9: Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total. El valor de la constante $C_1 = -2$.

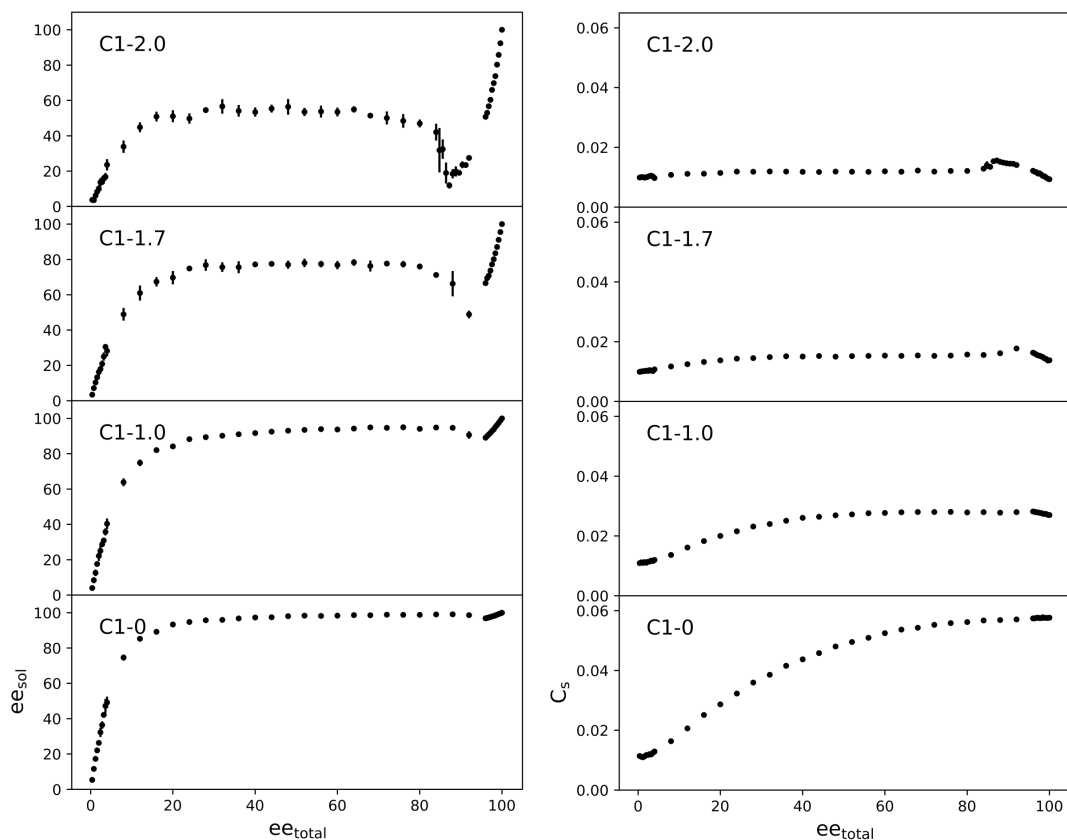


Figura 5.10: Efecto del valor de la constante C_1 en el exceso enantiomérico a la temperatura de $T = 1.3$.

enantiopuro. La región de descenso pronunciado que tiene lugar cuando el exceso enantiomérico es alto corresponde a un región donde la fáse racémica ya no es lo suficientemente estable como para coexistir con la fáse enantiopura. Esto hace que el exceso enantiomérico en solución disminuya. esta inestabilidad del cristal racémico puede ser también asociada al aumento de la concentración en solución. Cuando el exceso enantiomérico es ya muy elevado y cercano al 100% el sistema muestra únicamente la fáse enantiopura y una dependencia del exceso enantiomérico en solución respecto al ee_{total} .

Este efecto del exceso enantiomérico en solución es también dependiente del valor de la constante C_1 que hace referencia a la energía de formación de un par equimolar de aminoácidos. Como se muestra en la Figura 5.10, a medida que el valor de la constante C_1 disminuye la amplificación quiral es mucho más pronunciada y la región de descenso del exceso enantiomérico en solución en la región de exceso enantiomérico total alto ya no es tan drástico. Este

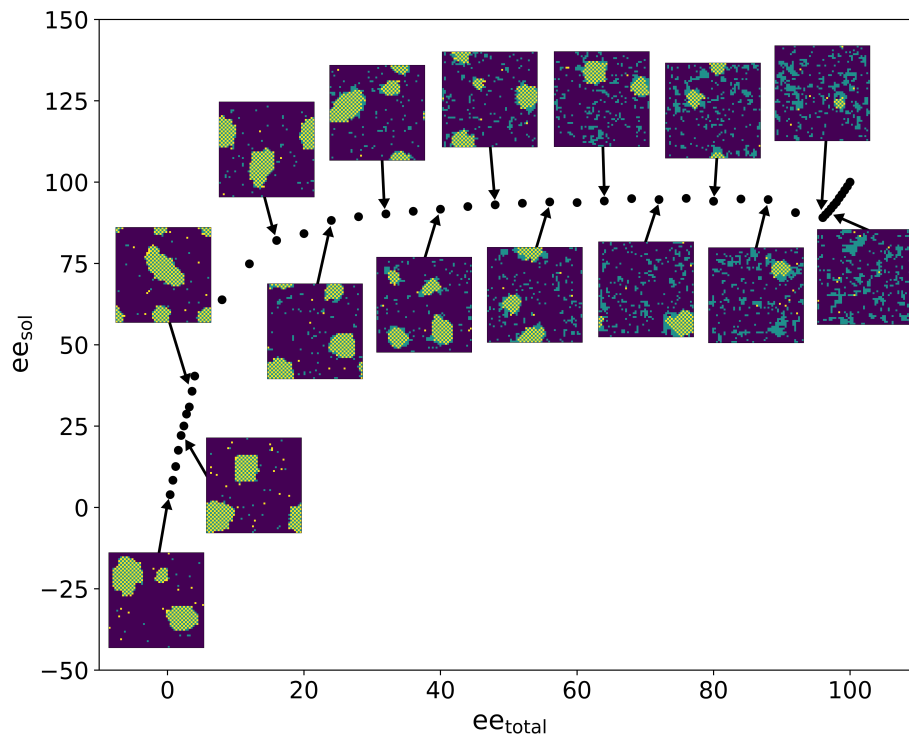


Figura 5.11: Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total. El valor de la constante $C_1 = -1$.

comportamiento puede ser resultado de que cuando esta constante disminuye, la constante C_2 juega un rol más preponderante en la evolución del sistema. Es así que la fase sólida evoluciona hacia un estado racémico de manera muy determinante, dejando la solución enriquecida del aminoácido con quiralidad más abundante. La concentración en solución también muestra un comportamiento peculiar a medida que disminuimos la constante C_1 . Esta disminución en el valor de la constante C_1 ocasiona que el máximo de concentración se haga cada vez menos notable.

La Figura 5.11 muestra la evolución del sistema cuando la constante C_1 es igual a -1 . Se muestra, como se ha mencionado anteriormente, que el paso de un sistema de tres fases (cristal racémico, cristal enantiopuro y solución) hacia un sistema de dos fases es más uniforme que cuando la constante $C_1 = -2$.

Conclusiones

Se ha estudiado teóricamente el proceso de amplificación quiral que surge al mezclar dos enantiómeros de un aminoácido. La red cuadrada usada como modelo teórico, junto a la dinámica de Monte Carlo, han brindado notorios resultados que permiten comprender los procesos clave que ocurren en el transcurso de la formación de los cristales de aminoácidos. Los procesos de nucleación, el crecimiento de los cristales y principalmente el proceso de amplificación quiral muestran notorias coincidencias con los resultados experimentales realizados por otros autores e indican que el modelo de red cuadrada potenciada con la dinámica de Monte Carlo puede ser una guía importante para comprender profundamente el proceso de amplificación quiral de aminoácidos.

El modelo de red cuadrada logró reproducir cualitativamente y cuantitativamente el fenómeno de sobresaturación, el cual surge del aumento de la concentración total de aminoácidos y termina en la formación de cristales de los mismos. Las simulaciones que buscaban determinar el efecto de variar el exceso enantiomérico total en el exceso enantiomérico en solución permitieron reproducir cualitativamente y cuantitativamente los resultados experimentales de Klusmann y colaboradores. Se ha determinado que el proceso de amplificación quiral debe su origen a la formación de una fase superficial enantiopura recubriendo a una fase interior racémica. Las temperaturas bajas favorecen la amplificación quiral debido a que un aumento de temperatura provoca una distorsión de la fase racémica. La constante que define la interacción entre las moléculas de igual quiralidad, C_1 , también juega un rol preponderante. Al disminuir el valor de esta constante, la constante que define la estabilidad de los clústeres racémicos, C_2 , tiene ahora una influencia muy grande en la formación de los cristales. Esta provoca que los cristales formados sean en su mayoría racémicos. Esto último provoca que cualquier exceso enantiomérico del sistema origine directamente un mayor enriquecimiento en uno de los enantiómeros en solución, es decir, una amplificación quiral. Por el contrario, al aumentar C_1 respecto a C_2 es posible formar cristales racémicos distorsionados o cristales enantiopuros que permitan un balance entre los enantiómeros presentes, lo que provoca un menor exceso enantiomérico en solución.

El aumento de la concentración de aminoácidos en una mezcla racémica produce clústeres que hemos identificado como clústeres de pre nucleación estables. Estos clusters de prenucleación tiene principalmente su origen en la energía de Gibbs favorable para la formación de dímeros que ocurre en los aminoácidos. Concluimos así que el proceso de cristalización, que nuestro modelo reproduce, es un proceso de cristalización no clásico.

Se ha determinado que la dependencia de la solubilidad respecto a la temperatura se ajusta mejor a una curva de solubilidad de van't Hoff que a una de Hildebrand. Esta dependencia numérica da un respaldo cuantitativo a nuestro estudio de red cuadrada con una dinámica de Monte Carlo.

Referencias

- Alonso, G., Stefanescu, D., Gonzalez, R., y Suarez, R. (2020). Effect of magnesium on the solid-state nucleation and growth of graphite during annealing of white iron. *International Journal of Metalcasting*, 1–8.
- Alonso, G., Stefanescu, D., Larrañaga, P., y Suarez, R. (2020). Graphite nucleation in compacted graphite cast iron. *International Journal of Metalcasting*, 1–10.
- Concina, B., Hvelplund, P., Nielsen, A., Nielsen, S. B., Rangama, J., Liu, B., y Tomita, S. (2006). Formation and stability of charged amino acid clusters and the role of chirality. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 17(2), 275–279.
- Counterman, A. E., y Clemmer, D. E. (2001). Magic number clusters of serine in the gas phase. *The Journal of Physical Chemistry B*, 105(34), 8092–8096.
- Fisher, J., Hollomon, J., y Turnbull, D. (1948). Nucleation. *Journal of Applied Physics*, 19(8), 775–784.
- Friant-Michel, P., y Ruiz-López, M. F. (2010). Glycine dimers: structure, stability, and medium effects. *ChemPhysChem*, 11(16), 3499–3504.
- Friedli, S., y Velenik, Y. (2017). *Statistical mechanics of lattice systems: a concrete mathematical introduction*. Cambridge University Press.
- Gebauer, D., Völkel, A., y Cölfen, H. (2008). Stable prenucleation calcium carbonate clusters. *Science*, 322(5909), 1819–1822.
- Grant, D., Mehdizadeh, M., Chow, A.-L., y Fairbrother, J. (1984). Non-linear van't hoff solubility-temperature plots and their pharmaceutical interpretation. *International journal of pharmaceuticals*, 18(1-2), 25–38.
- Hatch, H. W., Stillinger, F. H., y Debenedetti, P. G. (2010). Chiral symmetry breaking in a microscopic model with asymmetric autocatalysis and inhibition. *The Journal of chemical physics*, 133(22), 224502.
- Imai, H., y Asano, T. (1986). Efficient algorithms for geometric graph search problems. *SIAM Journal on Computing*, 15(2), 478–494.
- Jordan, J. S., y Williams, E. R. (2020). Effects of electrospray droplet size on analyte aggregation: Evidence for serine octamer in solution. *Analytical Chemistry*, 93(3), 1725–1731.

- Kashchiev, D. (2000). *Nucleation*. Elsevier.
- Kawasaki, T., Harada, Y., Suzuki, K., Tobita, T., Florini, N., Pályi, G., y Soai, K. (2008). Enantioselective synthesis utilizing enantiomorphous organic crystal of achiral benzils as a source of chirality in asymmetric autocatalysis. *Organic letters*, *10*(18), 4085–4088.
- Kawasaki, T., Jo, K., Igarashi, H., Sato, I., Nagano, M., Koshima, H., y Soai, K. (2005). Asymmetric amplification using chiral cocrystals formed from achiral organic molecules by asymmetric autocatalysis. *Angewandte Chemie*, *117*(18), 2834–2837.
- Kawasaki, T., Matsumura, Y., Tsutsumi, T., Suzuki, K., Ito, M., y Soai, K. (2009). Asymmetric autocatalysis triggered by carbon isotope ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) chirality. *Science*, *324*(5926), 492–495.
- Kawasaki, T., Ozawa, H., Ito, M., y Soai, K. (2011). Enantioselective synthesis induced by compounds with chirality arising from partially deuterated methyl groups in conjunction with asymmetric autocatalysis. *Chemistry Letters*, *40*(3), 320–321.
- Kawasaki, T., Sato, M., Ishiguro, S., Saito, T., Morishita, Y., Sato, I., ... Soai, K. (2005). Enantioselective synthesis of near enantiopure compound by asymmetric autocatalysis triggered by asymmetric photolysis with circularly polarized light. *Journal of the American Chemical Society*, *127*(10), 3274–3275.
- Klussmann, M., Iwamura, H., Mathew, S. P., Wells, D. H., Pandya, U., Armstrong, A., y Blackmond, D. G. (2006). Thermodynamic control of asymmetric amplification in amino acid catalysis. *Nature*, *441*(7093), 621–623.
- Kumar, M., y Dasgupta, C. (2020). Nonequilibrium phase transition in an ising model without detailed balance. *Physical Review E*, *102*(5), 052111.
- La Mer, V. K. (1952). Nucleation in phase transitions. *Industrial & Engineering Chemistry*, *44*(6), 1270–1277.
- Li, J.-R., Sculley, J., y Zhou, H.-C. (2012). Metal–organic frameworks for separations. *Chemical reviews*, *112*(2), 869–932.
- Liang, Y., Lynn, D. G., y Berland, K. M. (2010). Direct observation of nucleation and growth in amyloid self-assembly. *Journal of the American Chemical Society*, *132*(18), 6306–6308.
- Liu, Y., Tian, A., Wang, X., Qi, J., Wang, F., Ma, Y., ... Wei, Y. (2015). Fabrication of chiral amino acid ionic liquid modified magnetic multifunctional nanospheres for centrifugal chiral chromatography separation of racemates. *Journal of Chromatography A*, *1400*, 40–46.
- Lombardo, T. G., Stillinger, F. H., y Debenedetti, P. G. (2009). Thermodynamic mechanism for solution phase chiral amplification via a lattice model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(36), 15131–15135.
- Lutsko, J. F. (2019). How crystals form: A theory of nucleation pathways. *Science advances*,

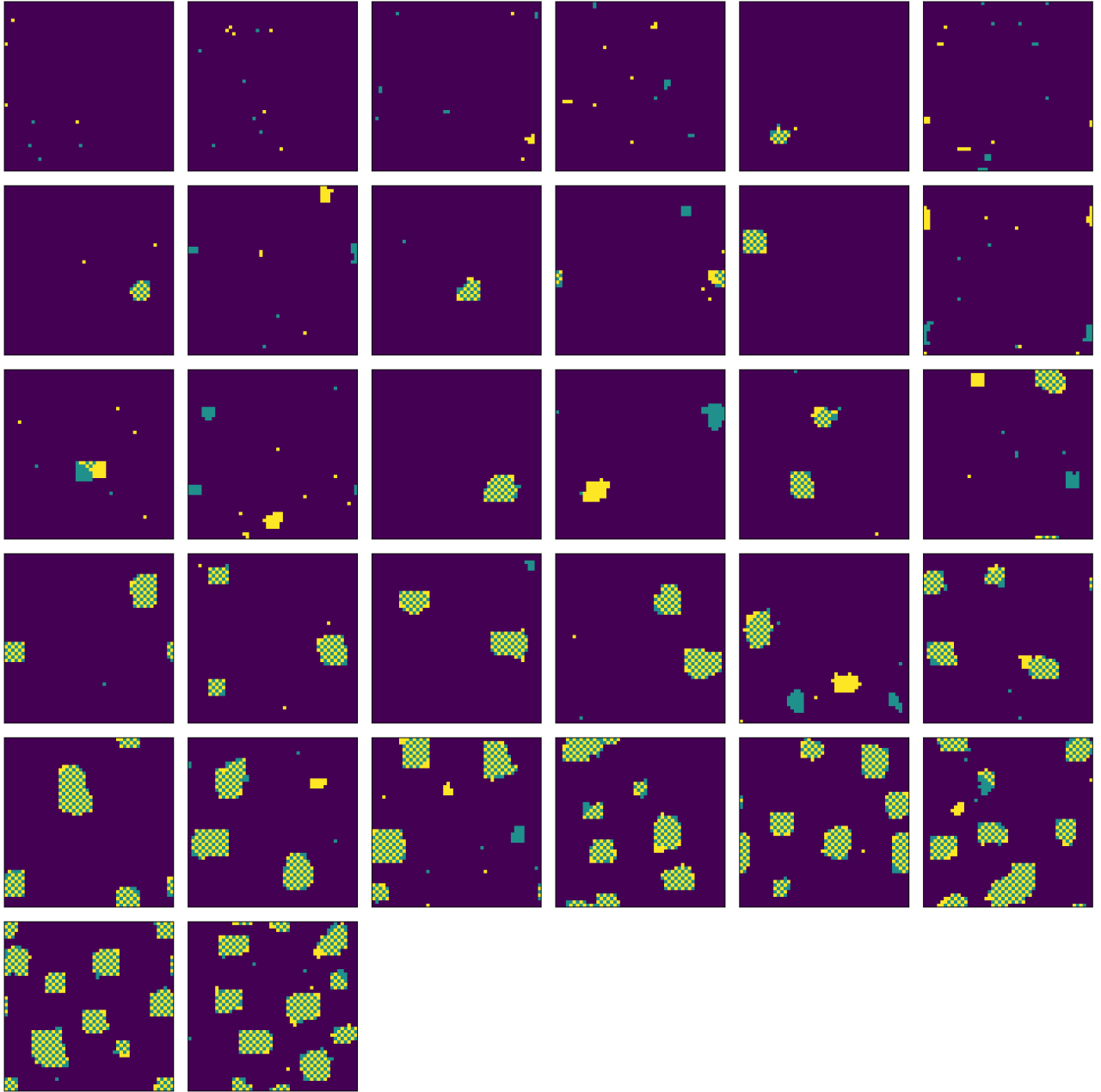
5(4), eaav7399.

- Ma, X., Zhou, X., Yu, A., Zhao, W., Zhang, W., Zhang, S., ... Roy, A. (2018). Functionalized metal-organic framework nanocomposites for dispersive solid phase extraction and enantioselective capture of chiral drug intermediates. *Journal of Chromatography A*, 1537, 1–9.
- Malar, E. P., y Divya, P. (2018). Structural stability in dimer and tetramer clusters of l-alanine in the gas phase and the feasibility of peptide bond formation. *The Journal of Physical Chemistry B*, 122(25), 6462–6470.
- Marro, J., y Dickman, R. (2005). *Nonequilibrium phase transitions in lattice models*. Cambridge University Press.
- Matsumoto, A., Kaimori, Y., Uchida, M., Omori, H., Kawasaki, T., y Soai, K. (2017). Achiral inorganic gypsum acts as an origin of chirality through its enantiotopic surface in conjunction with asymmetric autocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(2), 545–548.
- Matsumoto, A., Oji, S., Takano, S., Tada, K., Kawasaki, T., y Soai, K. (2013). Asymmetric autocatalysis triggered by oxygen isotopically chiral glycerin. *Organic & biomolecular chemistry*, 11(18), 2928–2931.
- Matsumoto, A., Ozaki, H., Harada, S., Tada, K., Ayugase, T., Ozawa, H., ... Soai, K. (2016). Asymmetric induction by a nitrogen ¹⁴n/¹⁵n isotopomer in conjunction with asymmetric autocatalysis. *Angewandte Chemie*, 128(49), 15472–15475.
- Nanita, S. C., y Cooks, R. G. (2006). Serine octamers: cluster formation, reactions, and implications for biomolecule homochirality. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(4), 554–569.
- Picker, A., Kellermeier, M., Seto, J., Gebauer, D., y Cölfen, H. (2012). The multiple effects of amino acids on the early stages of calcium carbonate crystallization. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials*, 227(11), 744–757.
- Sato, I., Kadowaki, K., Ohgo, Y., y Soai, K. (2004). Highly enantioselective asymmetric autocatalysis induced by chiral ionic crystals of sodium chlorate and sodium bromate. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 216(2), 209–214.
- Sato, I., Kadowaki, K., Urabe, H., Jung, J. H., Ono, Y., Shinkai, S., y Soai, K. (2003). Highly enantioselective synthesis of organic compound using right-and left-handed helical silica. *Tetrahedron letters*, 44(4), 721–724.
- Schalley, C. A., y Weis, P. (2002). Unusually stable magic number clusters of serine with a surprising preference for homochirality. *International Journal of Mass Spectrometry*, 221(1), 9–19.
- Scutelnic, V., Perez, M. A., Marianski, M., Warnke, S., Gregor, A., Rothlisberger, U., ... others

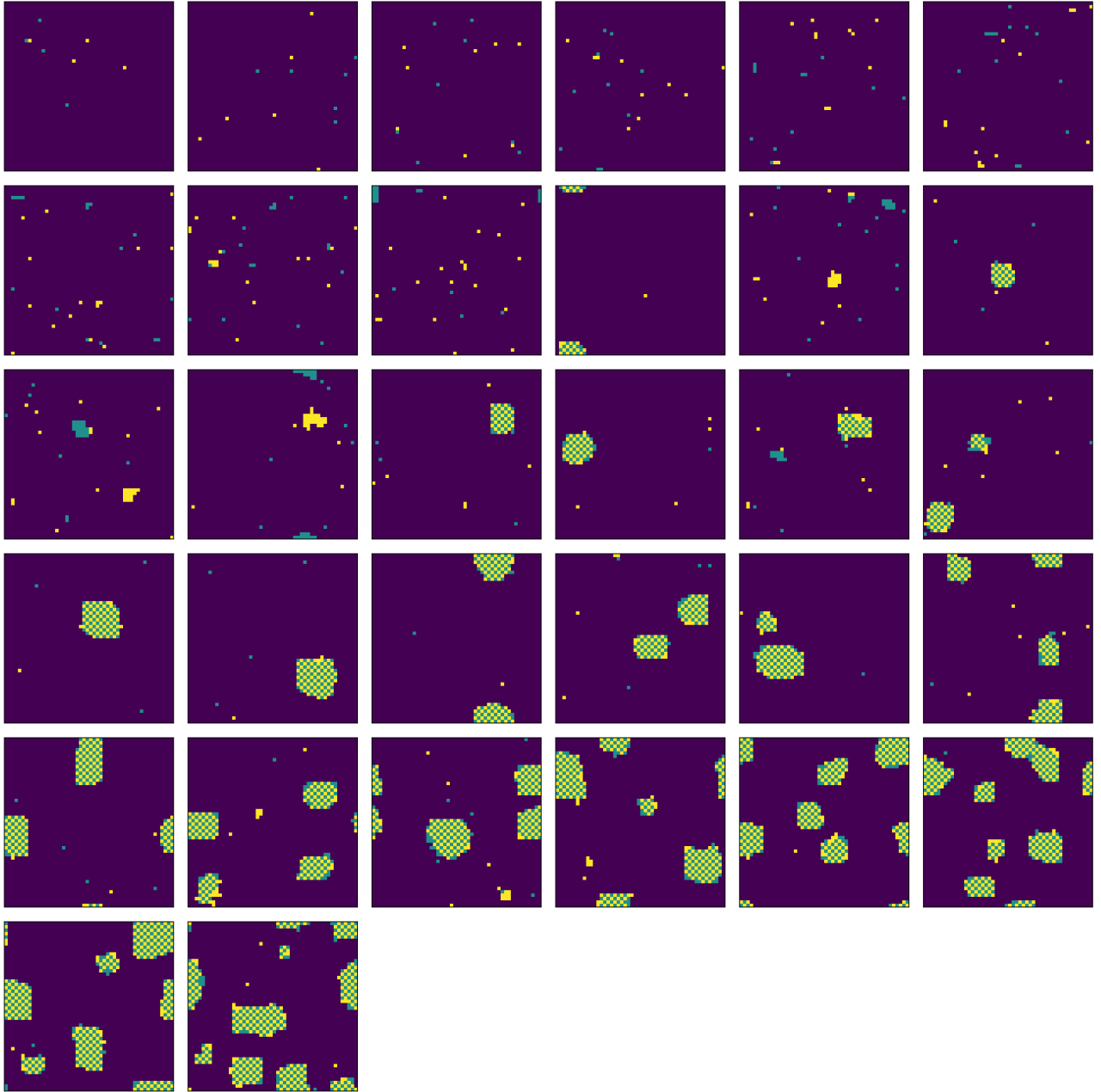
- (2018). The structure of the protonated serine octamer. *Journal of the American Chemical Society*, 140(24), 7554–7560.
- Soai, K., Kawasaki, T., y Matsumoto, A. (2018). Asymmetric autocatalysis of pyrimidyl alkanol and related compounds. self-replication, amplification of chirality and implication for the origin of biological enantioenriched chirality. *Tetrahedron*, 74(16), 1973–1990.
- Soai, K., Osanai, S., Kadowaki, K., Yonekubo, S., Shibata, T., y Sato, I. (1999). D-and l-quartz-promoted highly enantioselective synthesis of a chiral organic compound. *Journal of the American Chemical Society*, 121(48), 11235–11236.
- Soai, K., Shibata, T., Morioka, H., y Choji, K. (1995). Asymmetric autocatalysis and amplification of enantiomeric excess of a chiral molecule. *Nature*, 378(6559), 767–768.
- Solé, R. (2011). Phase transitions. princeton u. *Press. Princeton*.
- Solé, R. V., Luque, B., y Kauffman, S. (1999). Phase transition in random networks with multiple states. *arXiv preprint adap-org/9907011*.
- Uzunova, V., Pan, W., Lubchenko, V., y Vekilov, P. G. (2012). Control of the nucleation of sickle cell hemoglobin polymers by free heme. *Faraday Discussions*, 159(1), 87–104.
- Vekilov, P. G. (2010). Nucleation. *Crystal growth & design*, 10(12), 5007–5019.
- Wang, F., y Landau, D. P. (2001). Efficient, multiple-range random walk algorithm to calculate the density of states. *Physical review letters*, 86(10), 2050.
- Wang, T., Lu, W., Yang, Q., Li, S., Yu, X., Qiu, J., ... Yu, S. F. (2020). In situ observation of nucleation and crystallization of a single nanoparticle in transparent media. *The Journal of Physical Chemistry C*, 124(28), 15533–15540.
- Ward, T. J., y Hamburg, D.-M. (2004). Chiral separations. *Analytical chemistry*, 76(16), 4635–4644.
- Wojaczynska, E., y Wojaczynski, J. (2020). Modern stereoselective synthesis of chiral sulfinyl compounds. *Chemical reviews*, 120(10), 4578–4611.
- Zhuo, C., Wang, F., y Zhang, J. (2018). Synthesis of homochiral zeolitic imidazolate frameworks via solvent-assisted linker exchange for enantioselective sensing and separation. *CrystEngComm*, 20(39), 5925–5928.
- Zimbitas, G., Jawor-Baczynska, A., Vesga, M. J., Javid, N., Moore, B. D., Parkinson, J., y Sefcik, J. (2019). Investigation of molecular and mesoscale clusters in undersaturated glycine aqueous solutions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 579, 123633.

Anexos

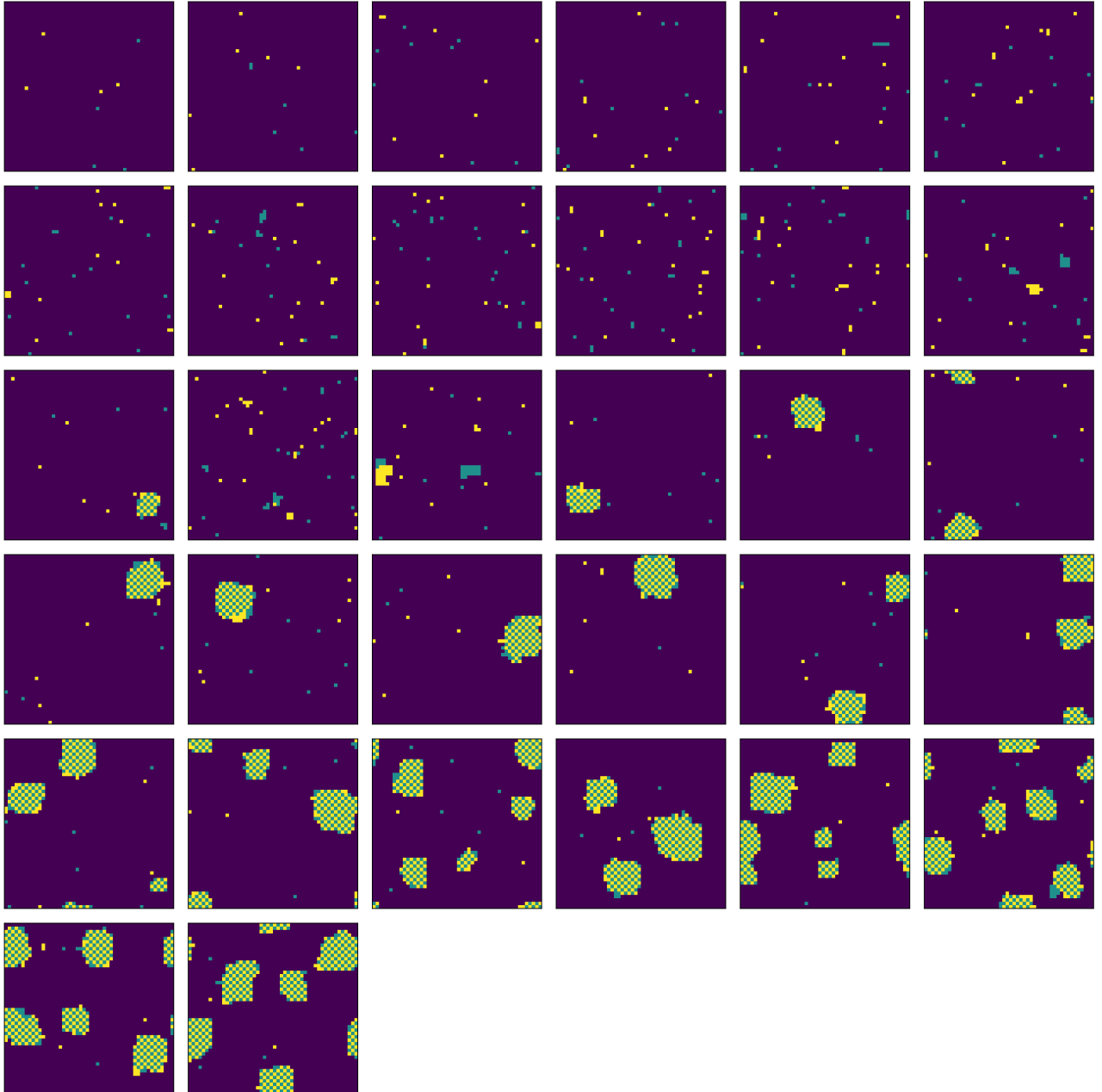
La presente sección de Anexos contiene los resultados computaciones para los casos estudiados. Se muestran las redes cuadradas para cada caso donde los cuadrados amarillos y verdes corresponden a los aminoácidos tipo L y D, respectivamente. El agua como solvente es representada por los cuadrados azules.



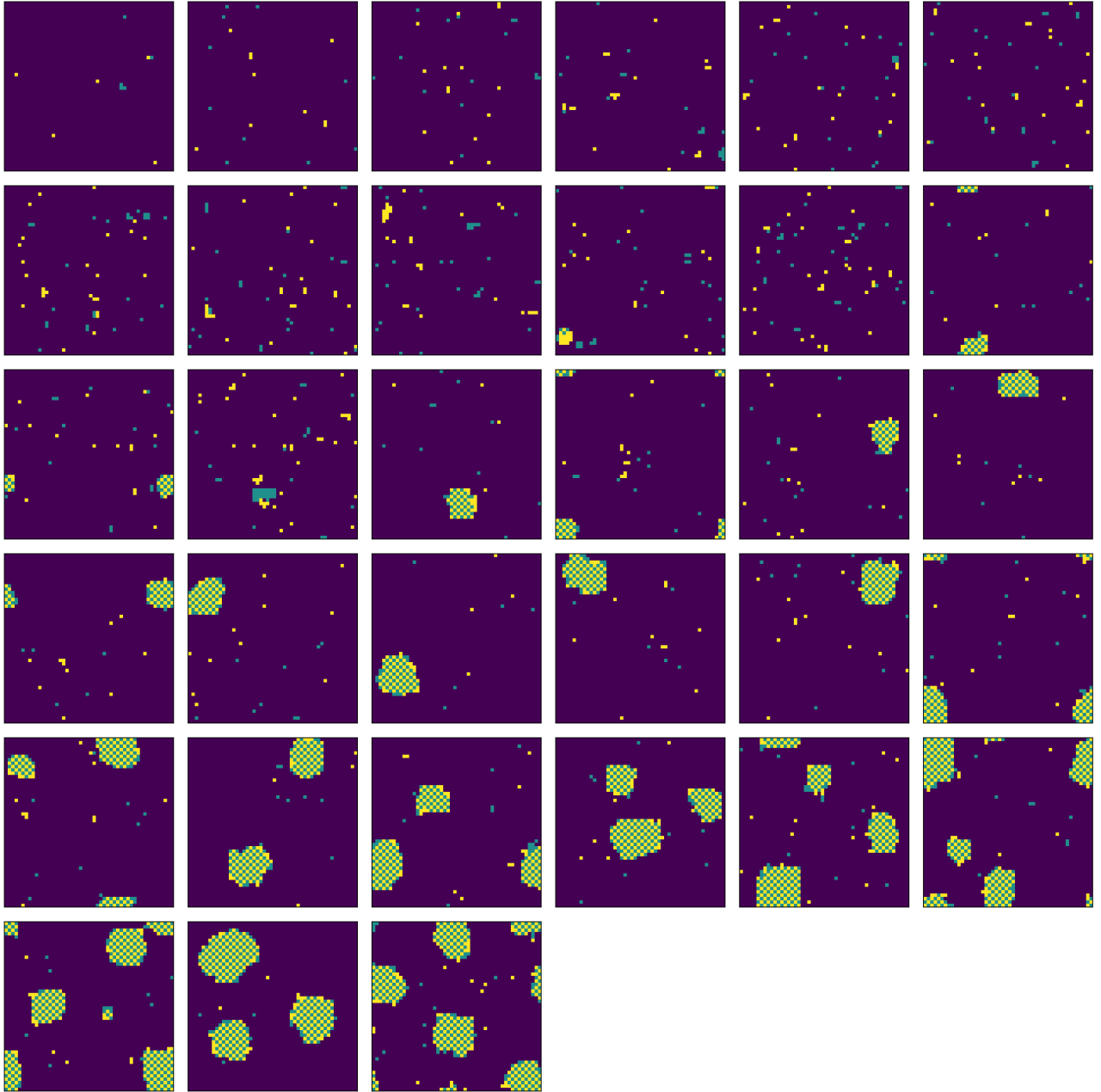
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 0.8$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



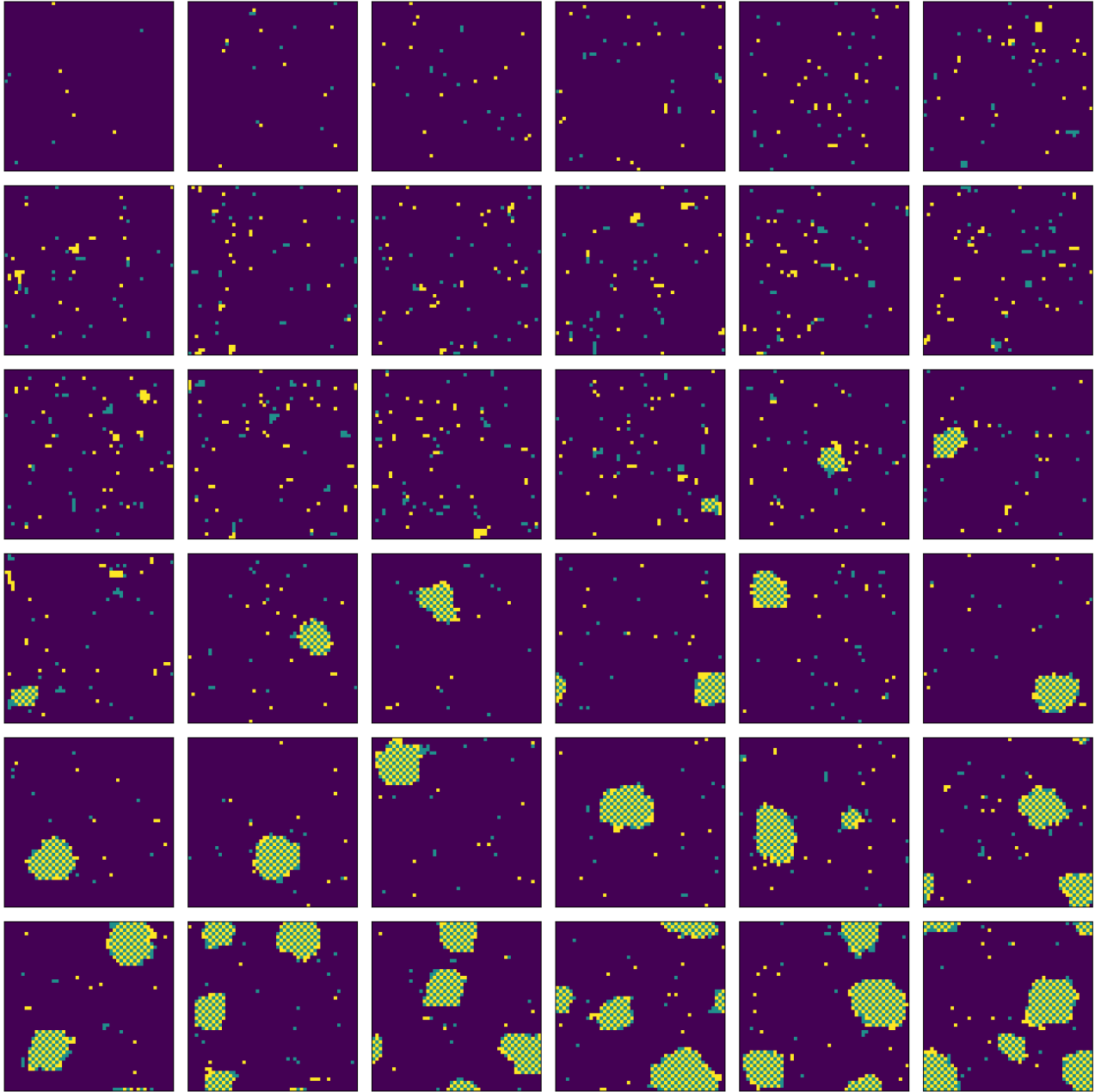
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 0.9$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



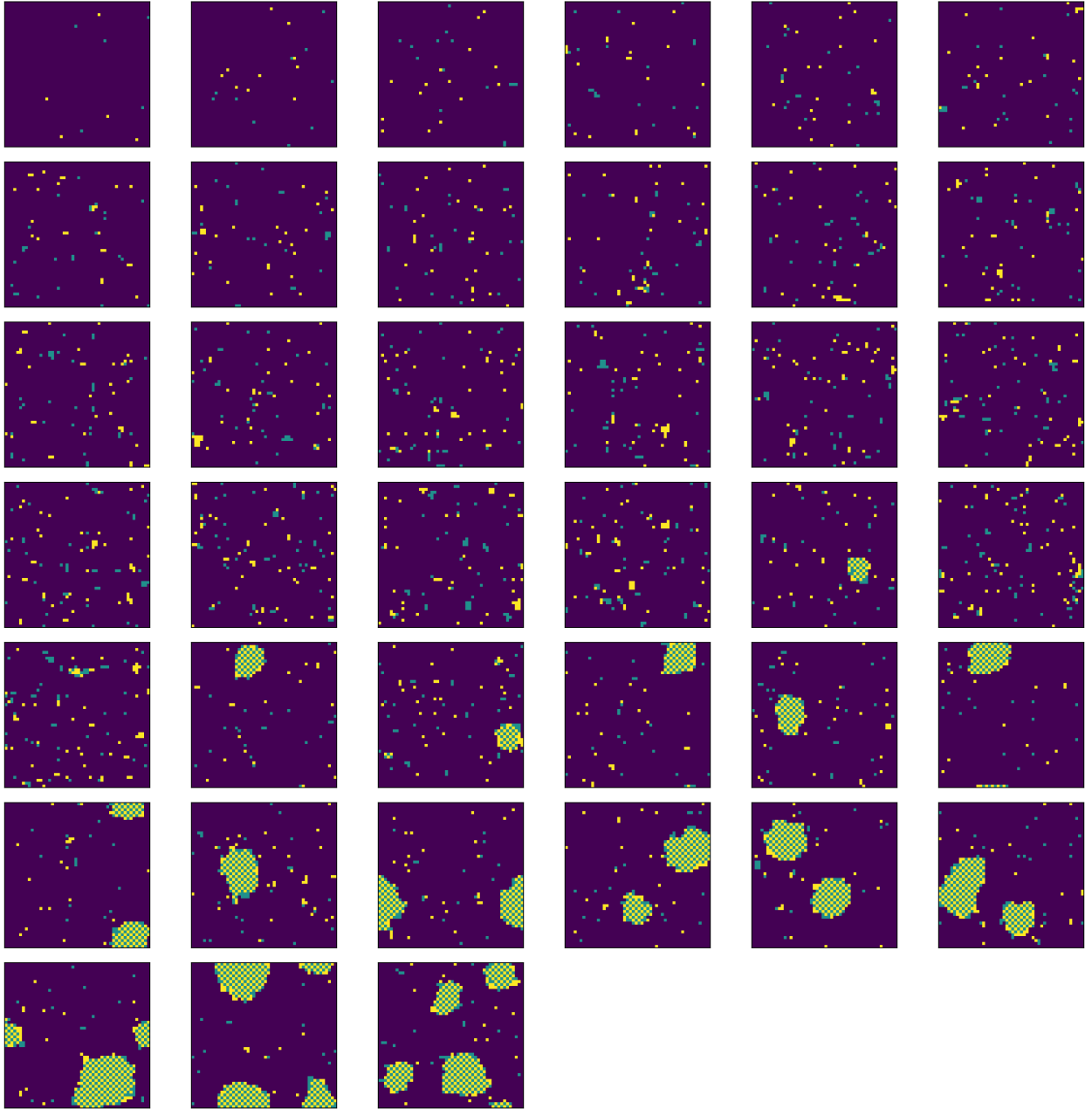
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.0$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



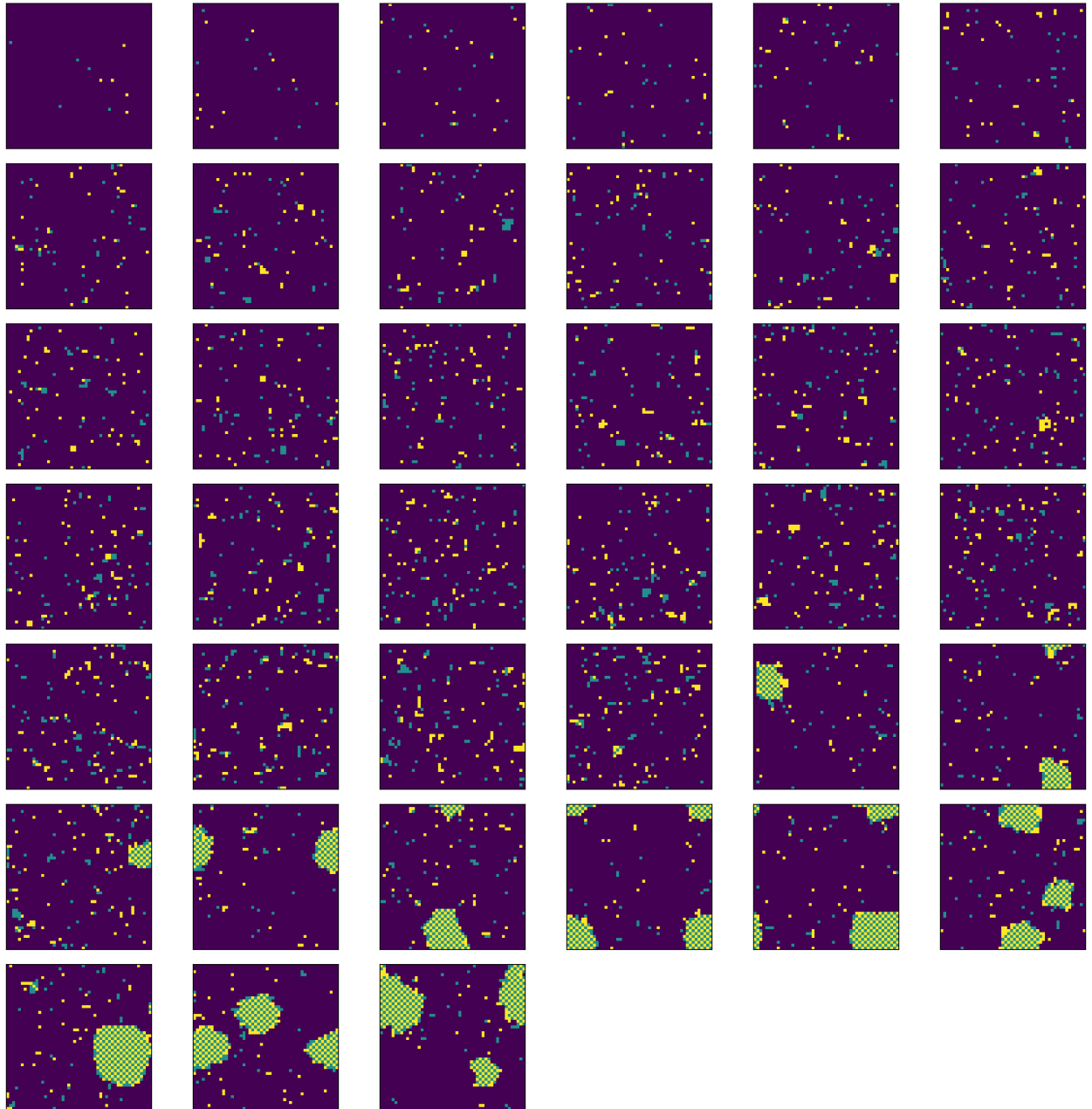
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.1$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



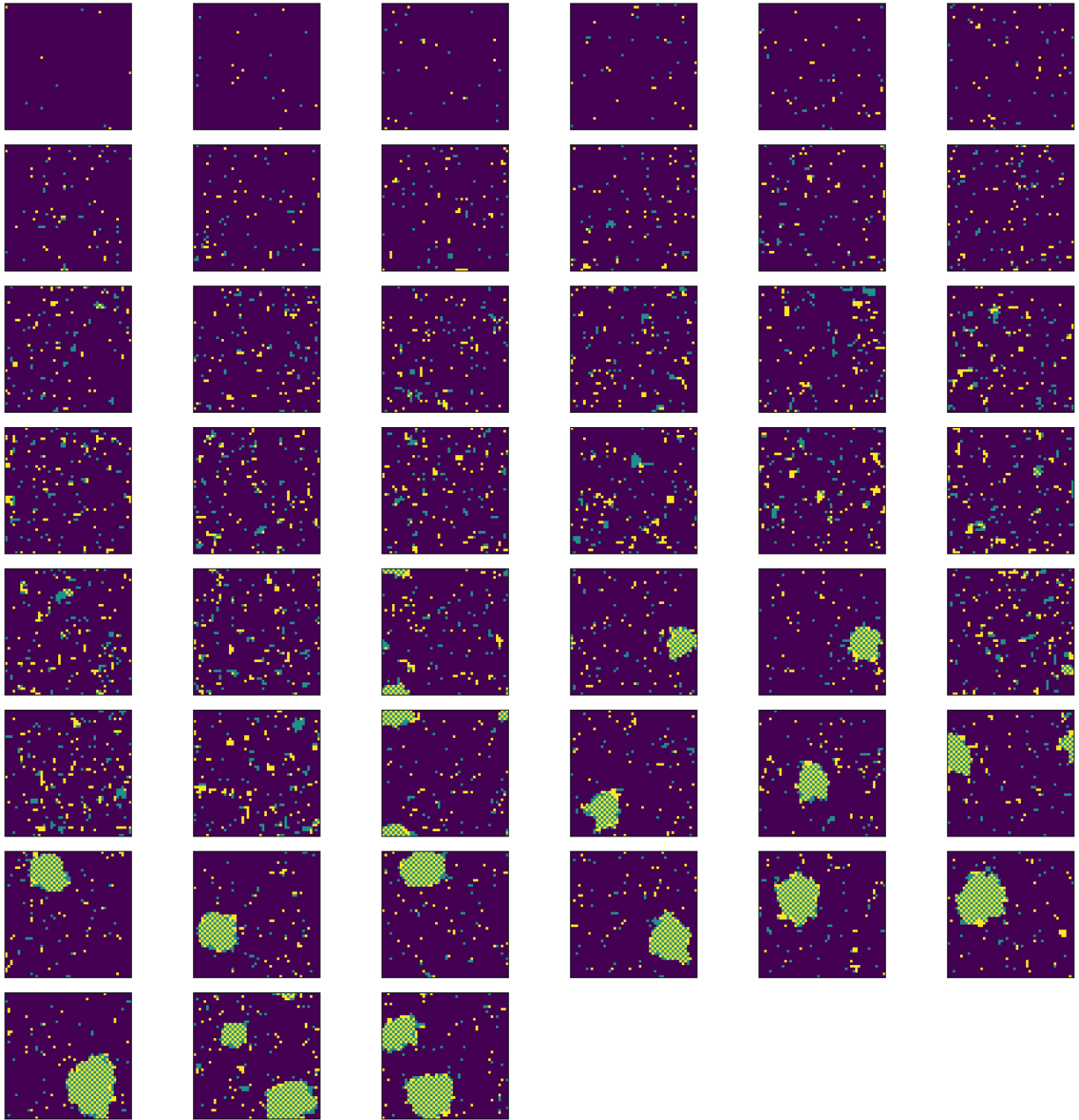
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.2$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



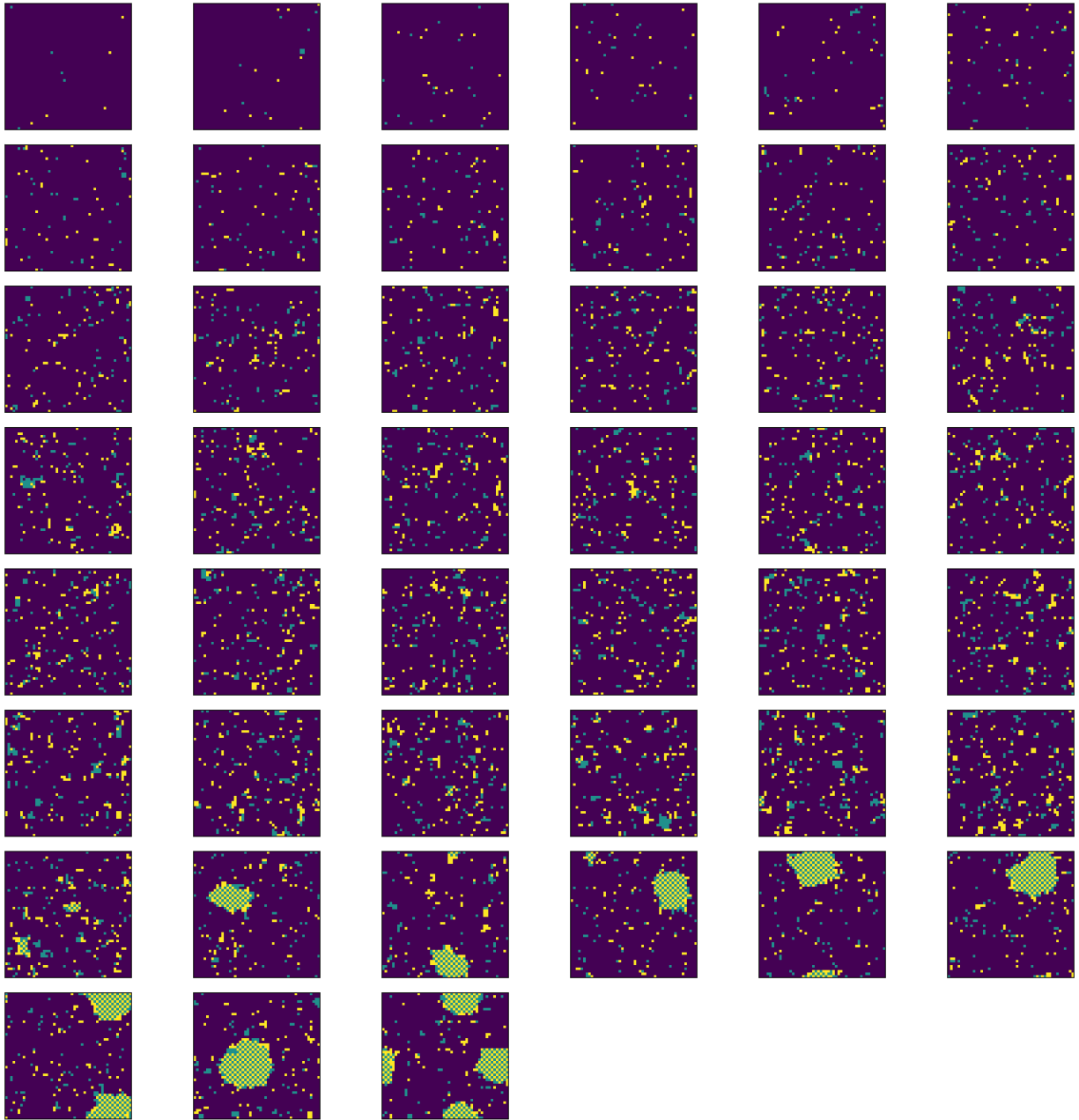
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



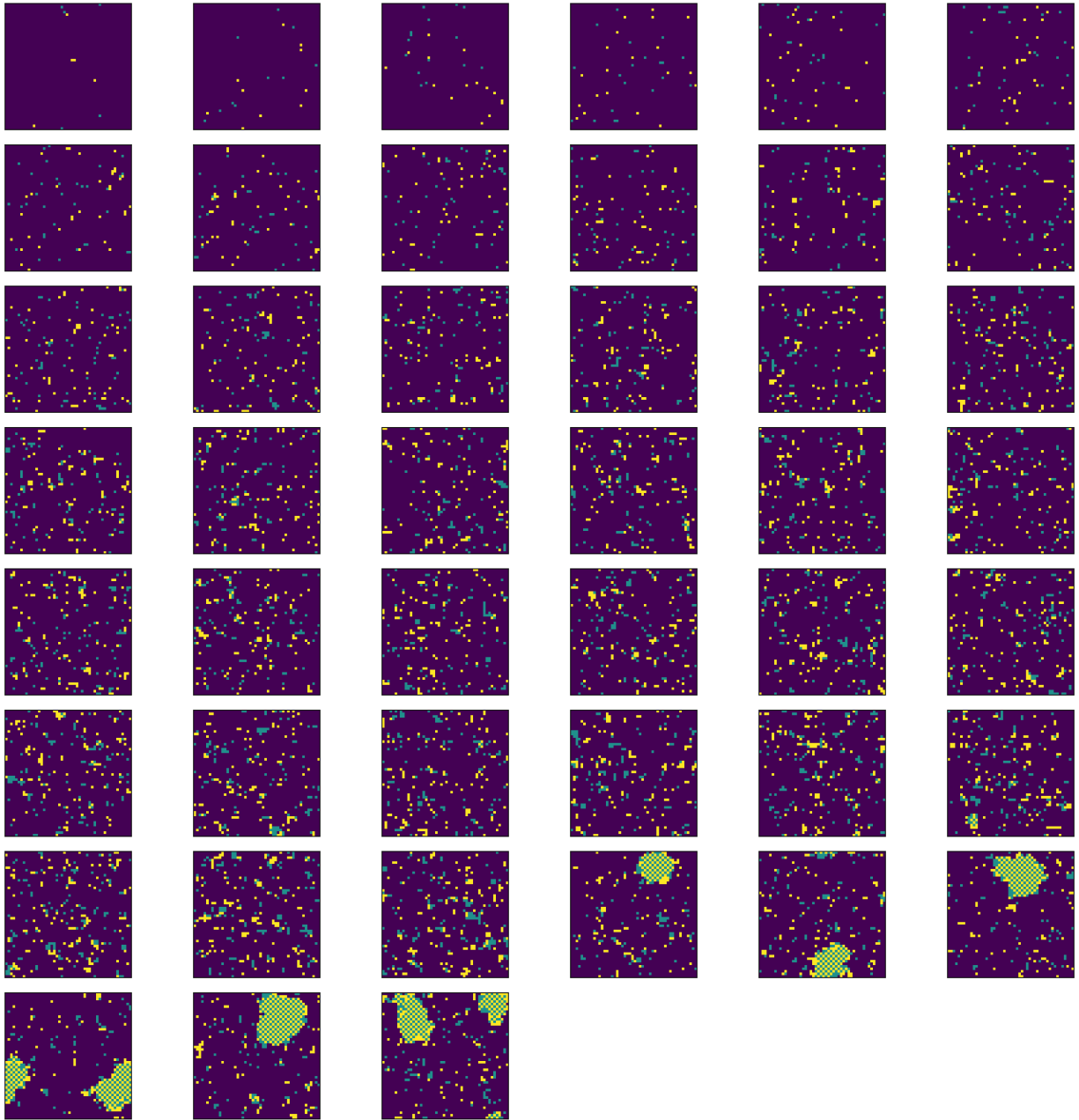
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.4$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



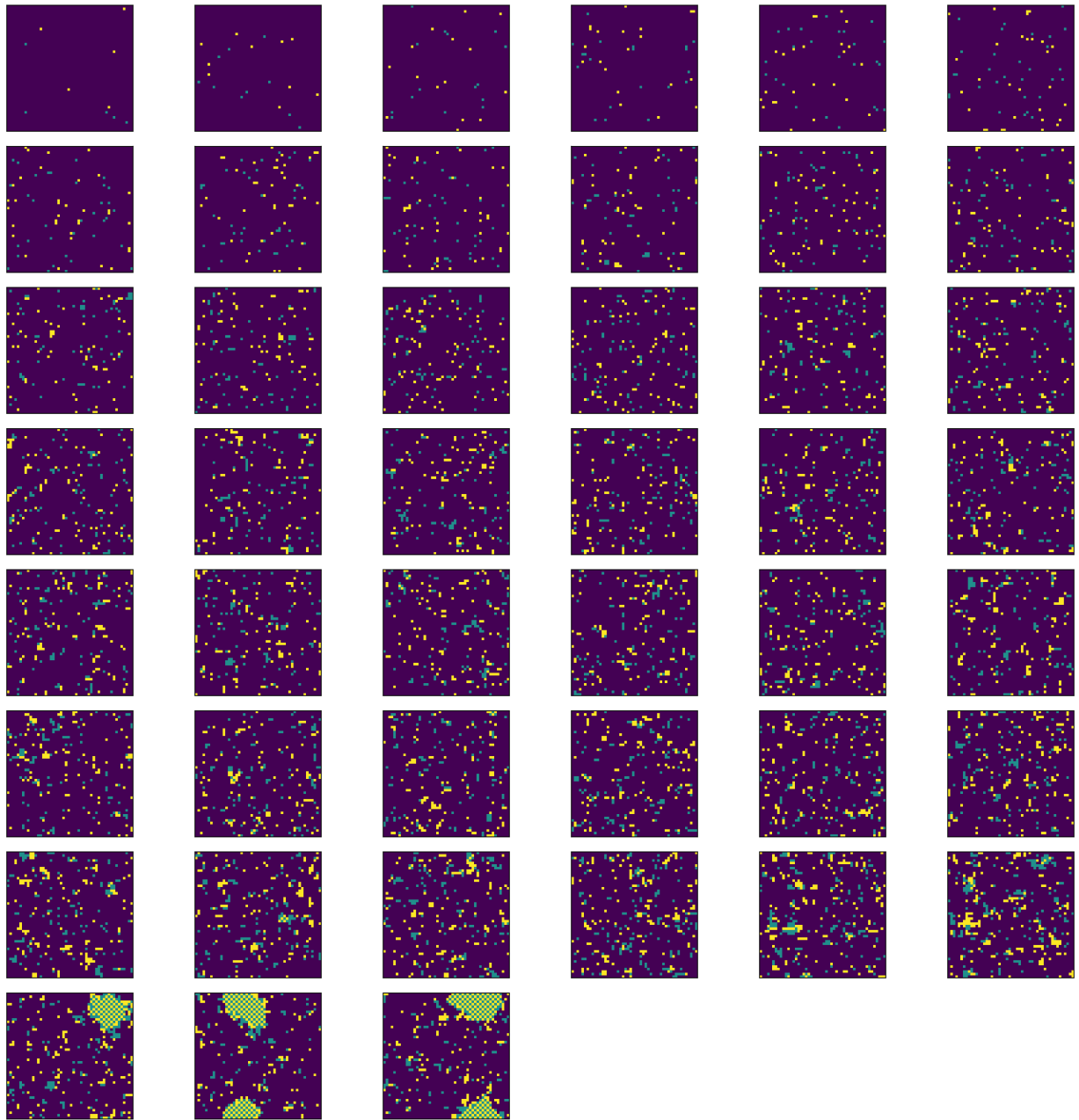
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.5$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



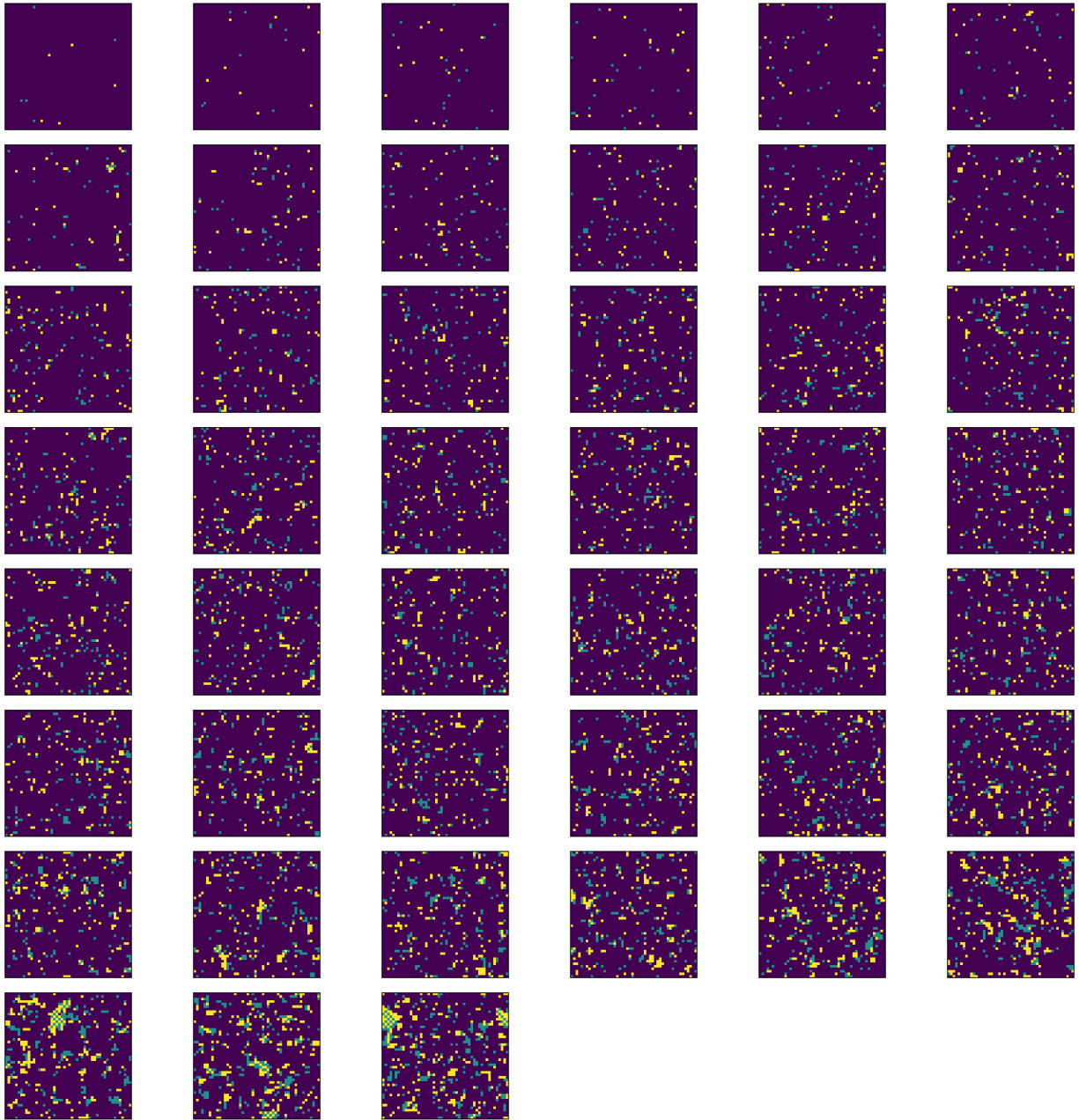
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.6$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



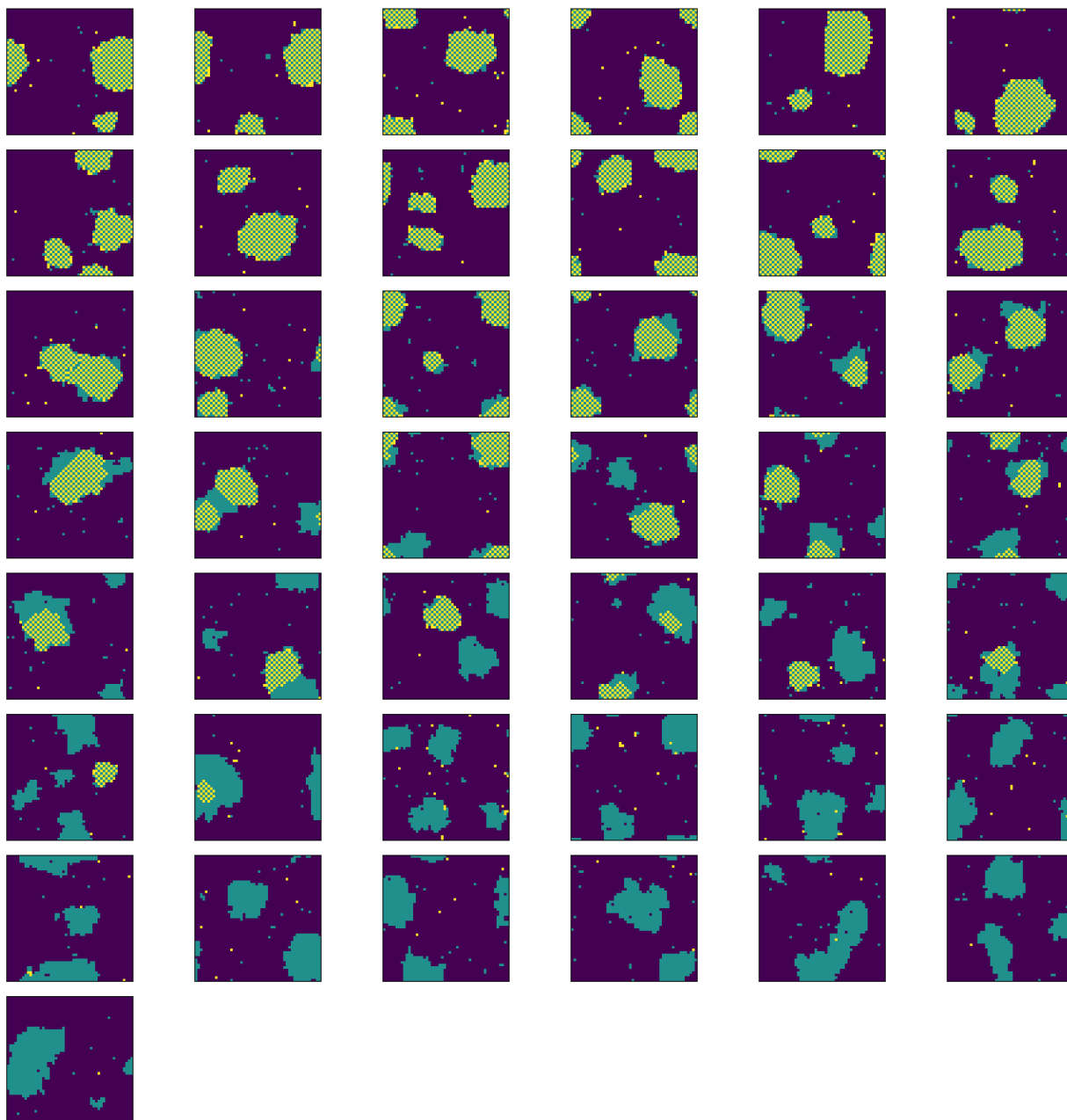
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.7$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



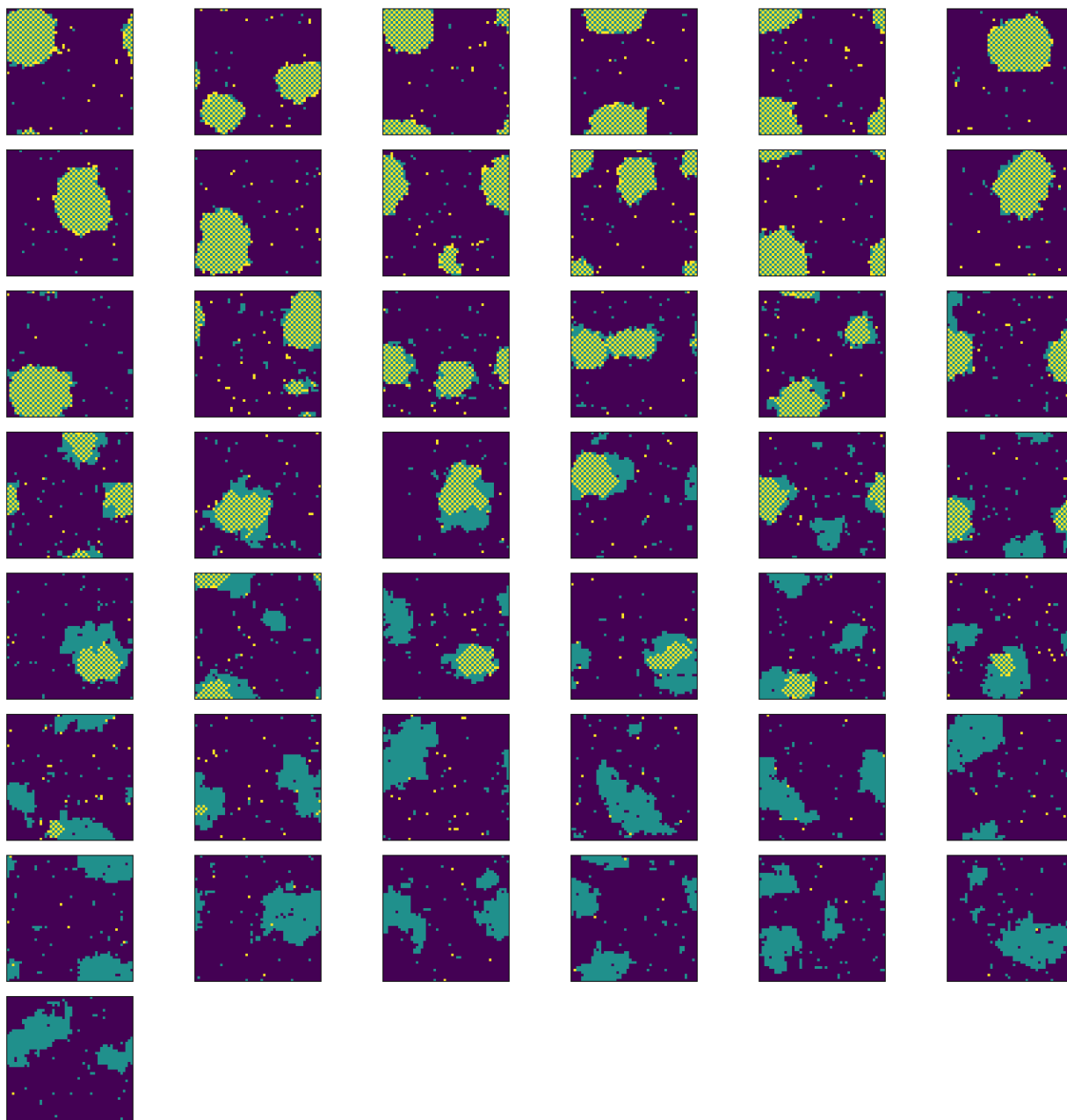
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.8$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



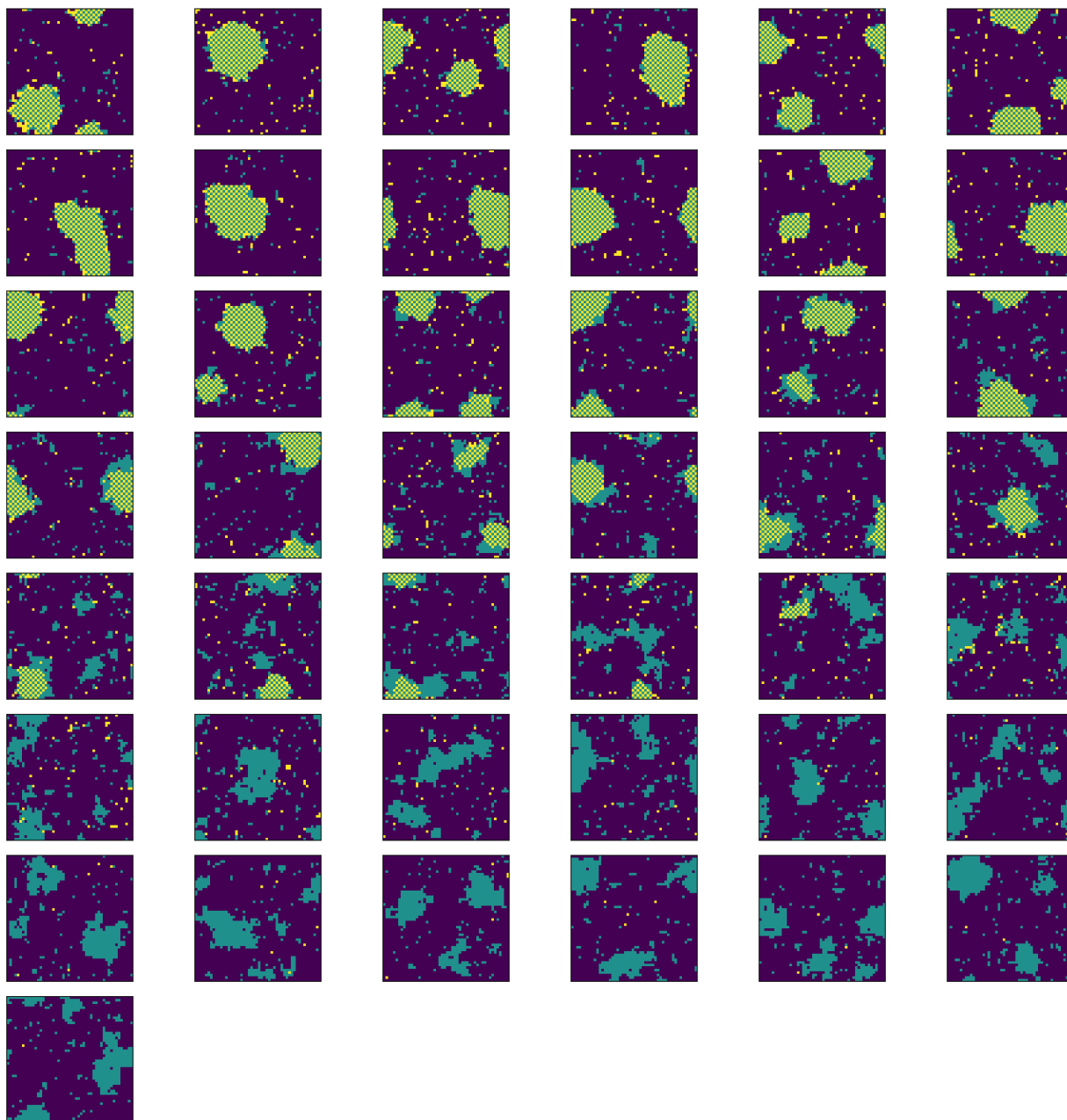
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.9$ a medida que aumenta la concentración total de aminoácidos



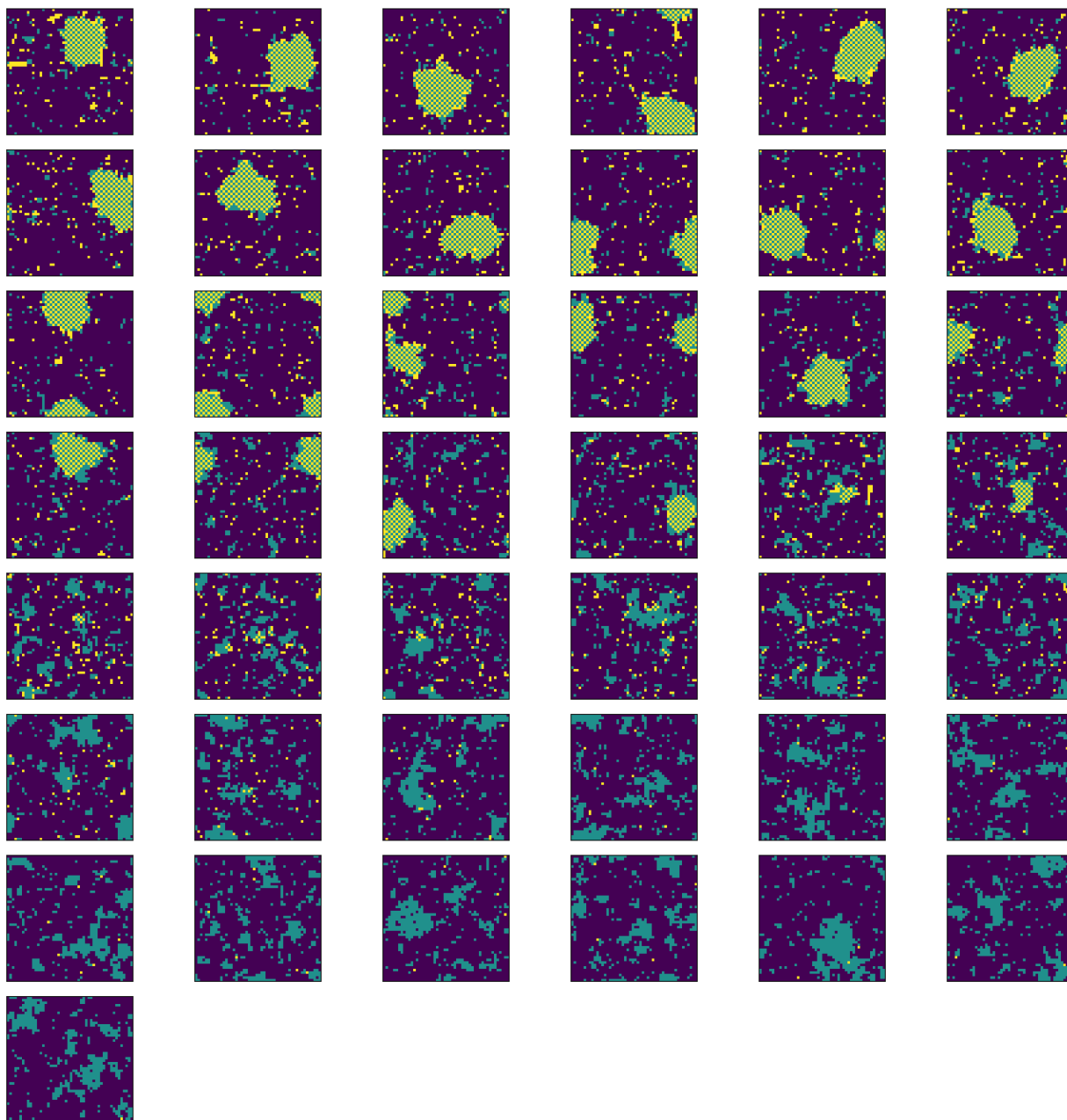
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.1$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total de aminoácidos



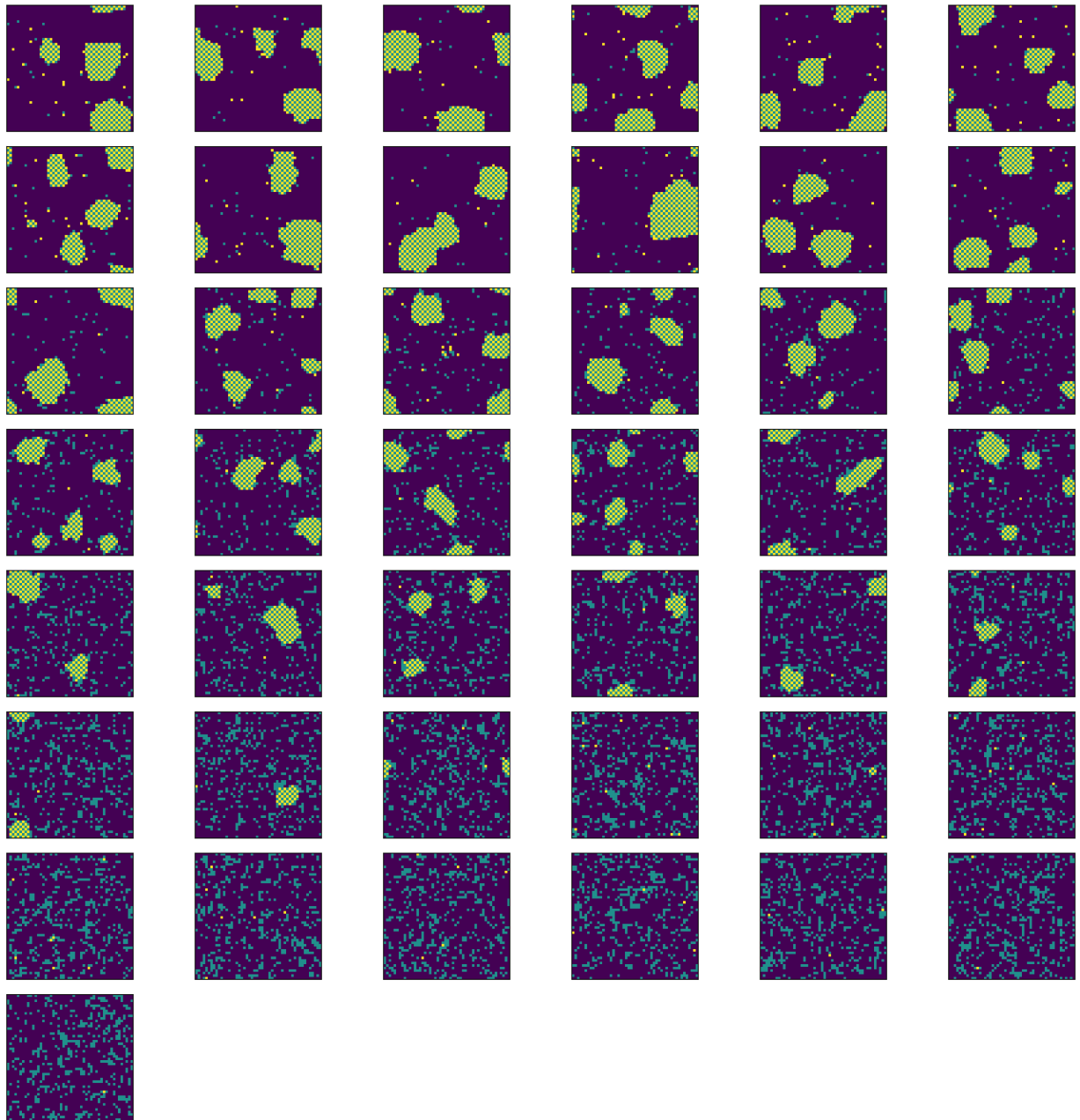
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total de aminoácidos



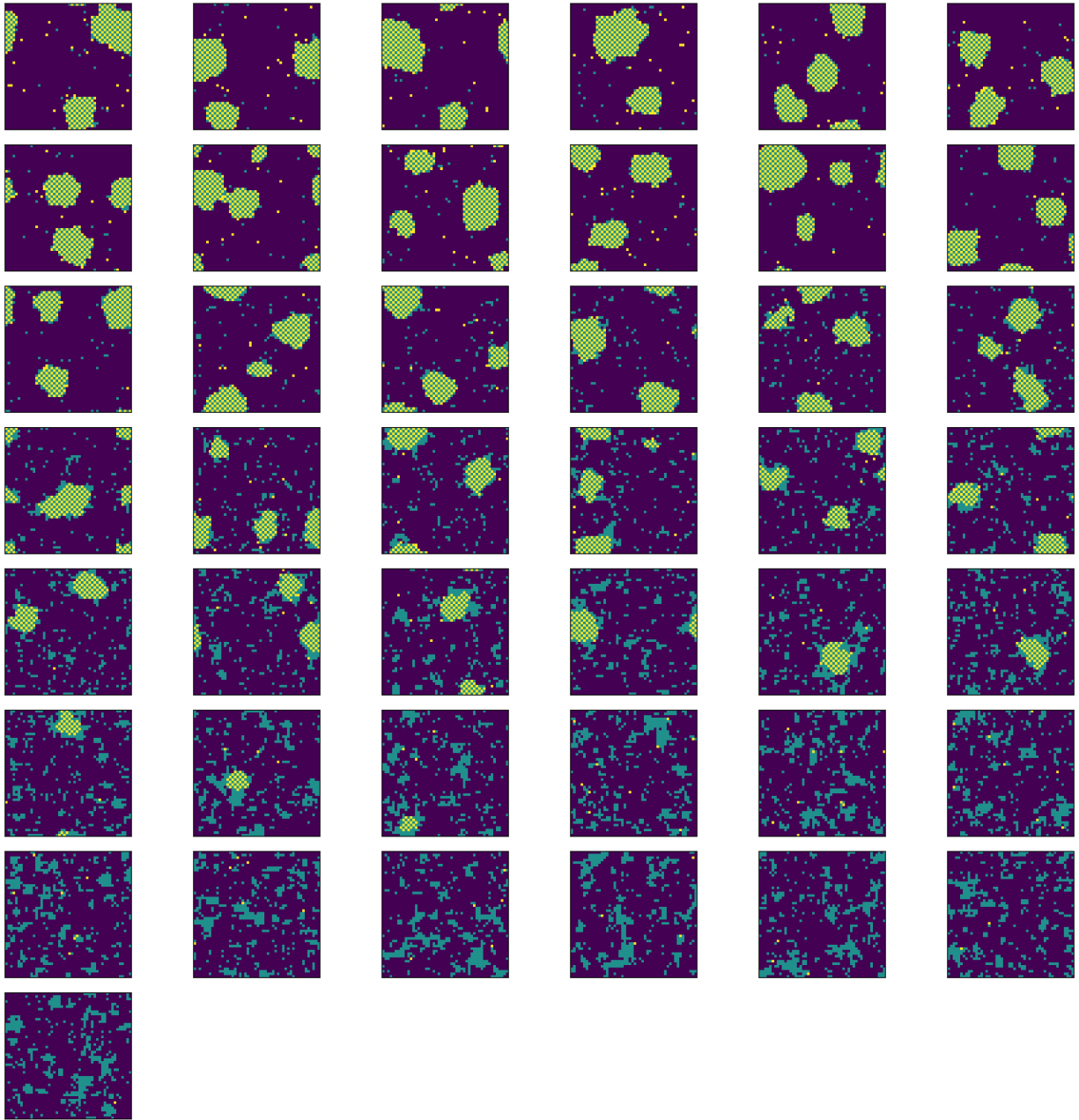
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.5$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total de aminoácidos



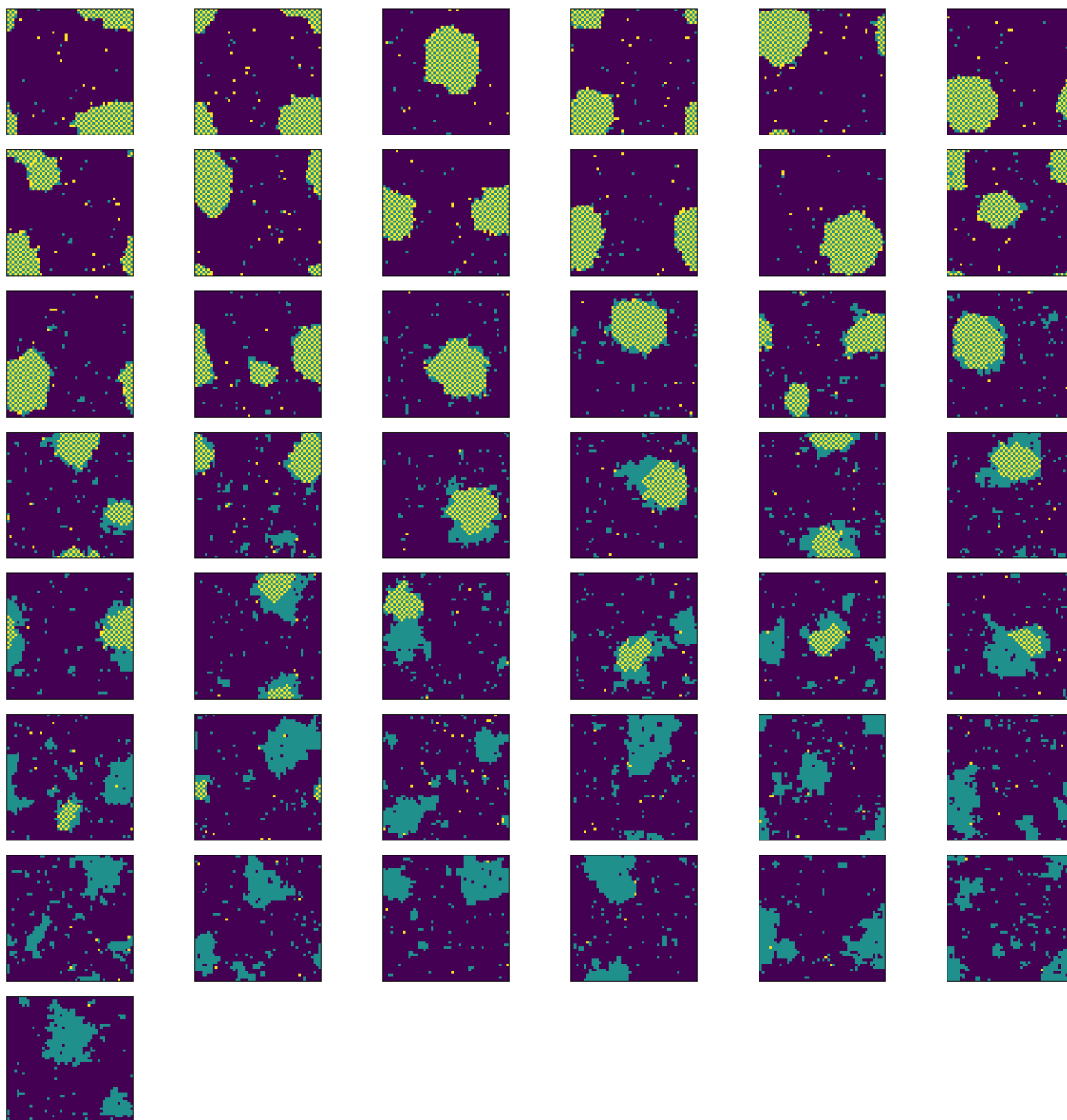
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.7$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total de aminoácidos



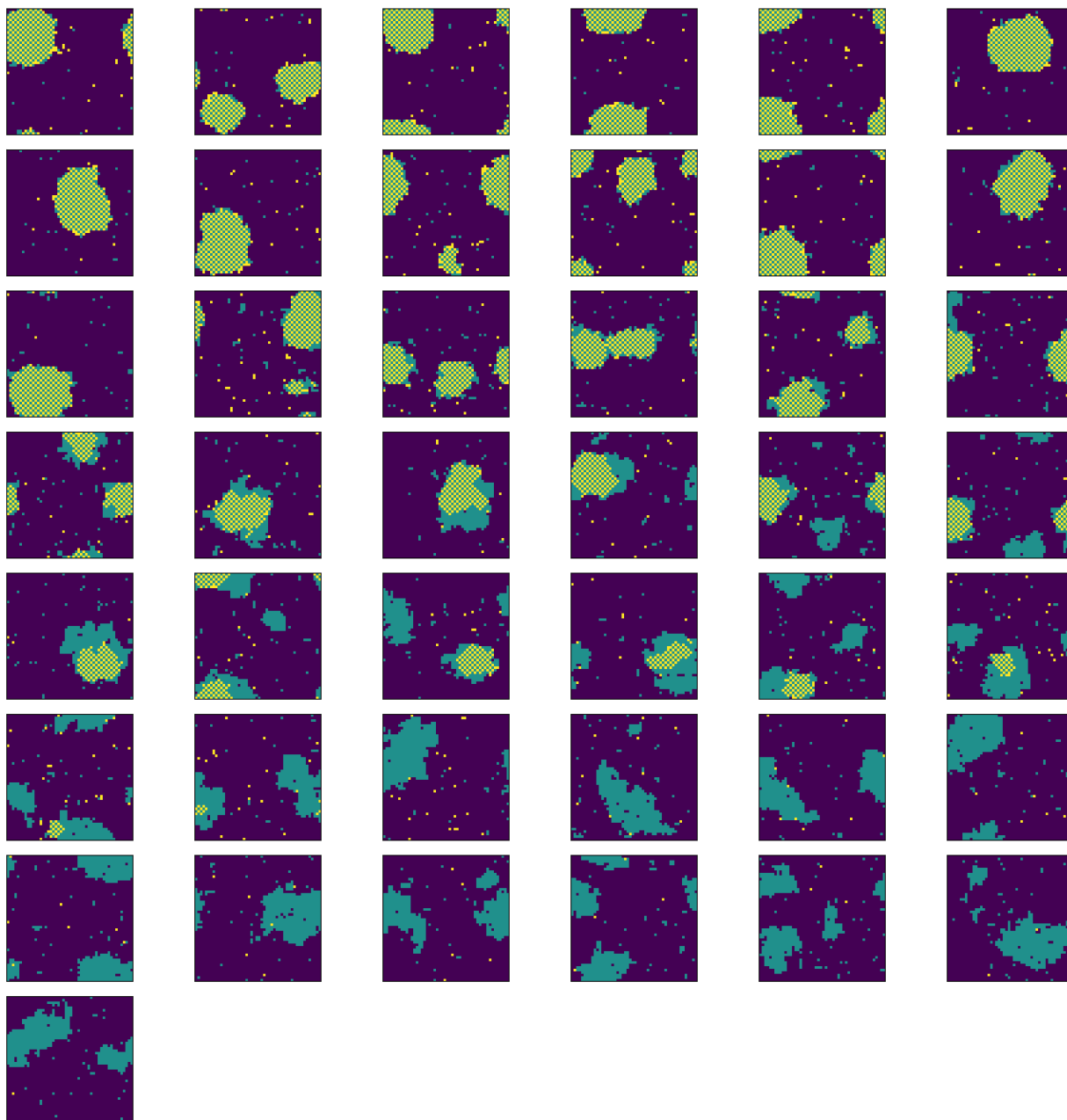
Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ y constante $C1 = 0$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total de aminoácidos



Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ y constante $C1 = 1.0$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total de aminoácidos



Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ y constante $C1 = 1.7$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total de aminoácidos



Red cuadrada mostrando la cristalización de aminoácidos en el sistema a $T = 1.3$ y constante $C1 = 2.0$ a medida que aumenta el exceso enantiomérico total de aminoácidos