



Estudio computacional de las transiciones morfológicas en la agregación del biosurfactante ácido láurico en agua

Resumen

En este estudio se evaluaron las transiciones morfológicas en la agregación del ácido láurico en agua mediante simulaciones de dinámica molecular (DM) y utilizando el campo de fuerza GROMOS53A6 y el modelo de carga puntual simple (SPC). Para ello, se evaluaron sistemas con concentraciones variables de ácido láurico (de 1 a 80 moléculas) para analizar la formación, la estabilidad y los cambios estructurales de los agregados micelares. Los resultados mostraron que la morfología de los agregados depende de la concentración: a bajas concentraciones se formaron micelas esféricas, mientras que a mayores concentraciones se observaron estructuras elipsoidales. El radio de giro (R_g) y la excentricidad (e) confirmaron estas transiciones y se identificaron tres zonas de agregación. Además, se analizaron las interacciones tipo enlaces de hidrógeno, cruciales para la estabilidad micelar, mediante funciones de distribución acumulada (CDF). Este trabajo proporciona una visión a nivel molecular sobre el autoensamblaje de ácidos grasos, relevante para aplicaciones en nanotecnología y biomedicina.

Palabras clave: ácido láurico; dinámica molecular; transiciones morfológicas; sistemas micelares; biosurfactantes.

Computational Study of Morphological Transitions in the Aggregation of the Lauric Acid Biosurfactant in Water

Abstract

In this study, morphological transitions in the aggregation of lauric acid in water were evaluated by molecular dynamics (MD) simulations using the GROMOS53A6 force field and Simple Point Charge (SPC) model. For this purpose, systems with varying concentrations of lauric acid (for 1 to 80 molecules) were evaluated to analyze the formation, stability, and structural changes of micellar aggregates. The results showed that the morphology of the aggregates was concentration-dependent: at low concentrations spherical micelles were formed, while at higher concentrations ellipsoidal structures were observed. The radius of gyration (R_g) and eccentricity (e) confirmed these transitions, and three aggregation zones were identified. In addition, hydrogen bond type interactions, crucial for micellar stability, were analyzed using cumulative distribution functions (CDF). This work provides molecular-level insight into the self-assembly of fatty acids, relevant to applications in nanotechnology and biomedicine.

Keywords: Lauric acid; molecular dynamics; morphological transitions; micellar systems; biosurfactants.

Estudo computacional das transições morfológicas na agregação do biossurfactante ácido láurico em água

Resumo

Neste estudo, as transições morfológicas na agregação de ácido láurico em água foram avaliadas usando simulações de dinâmica molecular (MD) usando os campos de força GROMOS53A6 e o modelo de carga pontual simples (SPC). Para este fim, sistemas com concentrações variadas de ácido láurico (de 1 a 80 moléculas) foram testados para analisar a formação, estabilidade e mudanças estruturais de agregados micelares. Os resultados mostraram que a morfologia dos agregados é dependente da concentração: em baixas concentrações, micelas esféricas foram formadas, enquanto em concentrações mais altas, estruturas elipsoidais foram observadas. O raio de giro (R_g) e a excentricidade (e) confirmaram essas transições, e três zonas de agregação foram identificadas. Além disso, as interações de ligação de hidrogênio, cruciais para a estabilidade micelar, foram analisadas usando funções de distribuição cumulativas (CDF). Este trabalho fornece insights em nível molecular sobre o autoensamblagem de ácidos graxos, relevantes para aplicações em nanotecnologia e biomedicina.

Palavras-chave: ácido láurico; dinâmica molecular; transições morfológicas; sistemas micelares; biosurfactantes.



Introducción

Las micelas son partículas coloidales autoensambladas de tamaño nanométrico, caracterizadas por un empaquetamiento geométrico definido y una estructura supramolecular flexible. Estas estructuras presentan un núcleo hidrófobo y una parte hidrófila en contacto con el agua, la cual está formada por la agregación de moléculas anfifílicas o tensioactivos en medio acuoso [1]. Las micelas tienen una estructura de relativa flexibilidad respecto a los enlaces entre las moléculas o en la estructura cristalina [2], esto les permite modular algunas de sus propiedades cuando son expuestas a diferentes procesos mecánicos. Algunos ejemplos de este fenómeno, comúnmente relacionados con los sistemas micelares, incluyen: coloides, polímeros, cristales líquidos, geles, emulsiones, espumas, materiales granulares y biomateriales [3]. Además, debido a su diversidad estructural y funcional, las micelas están presentes en numerosos productos con diferentes aplicaciones industriales [4, 5].

La capacidad de respuesta macroscópica de los sistemas micelares se basa en la capacidad de reaccionar a escalas microscópicas o mesoscópicas. En particular, los tensioactivos sensibles a estímulos, como los ácidos grasos, pueden cambiar su estructura como respuesta a variaciones en el pH, la temperatura, la luz o la presencia de un campo magnético. Este comportamiento ha despertado gran interés debido a sus versátiles aplicaciones en diversos campos, como la industria de alimentos, la farmacéutica, la biomedicina y la nanotecnología [6]. Un cambio en la estructura molecular del tensioactivo puede afectar la organización de los agregados en agua y su actividad interfacial, lo que a su vez puede modular las propiedades a escala macroscópica, como la viscosidad, la capacidad para formar emulsiones y la estabilidad del sistema [7].

Los ácidos grasos de origen oleoquímico son tensioactivos versátiles derivados de fuentes renovables, lo que les confiere ventajas significativas, como su alta disponibilidad en la naturaleza y su biocompatibilidad [8]. Debido a estas propiedades, tienen una amplia variedad de aplicaciones: se utilizan en la elaboración de productos de limpieza, en procesos de recuperación de materiales, en biorremediación, e incluso para la encapsulación y administración de fármacos. Desde un punto de vista molecular, los ácidos grasos están compuestos por una cadena alifática hidrófoba y un grupo de cabeza polar. En función de las condiciones del medio, la cola alquílica puede estar en estado cristalino o líquido y el grupo de cabeza puede estar en su forma ácida ($-\text{COOH}$) o básica ($-\text{COO}^-$), dependiendo del pH. Estas características hacen que los ácidos grasos sean tensioactivos sensibles a cambios en el pH.

Recientemente, algunos estudios se han centrado en el uso de las transformaciones estructurales de los autoensambles a base de ácidos grasos que se producen a escala mesoscópica para controlar con precisión las propiedades físicas a escala macroscópica. Se han encontrado propiedades macroscópicas versátiles, como espumas, y la generación de interfaces con respuesta térmica [9–11], propiedades que no suelen observarse en tensioactivos sintéticos convencionales de bajo peso molecular.

Debido a su baja polaridad, los ácidos grasos tienen valores de concentración micelar crítica (CMC) en agua muy bajos. Valores de 1100 y 300 μM fueron determinados experimentalmente por fluorescencia para los ácidos esteárico y oleico, respectivamente, con un $\text{pH} = 7,2$ [12]. Estos valores de CMC coinciden con la baja solubilidad en agua de los ácidos. Por su parte, valores de solubilidad de 0,0550 y 0,0029 g L^{-1} para el ácido láurico y el ácido esteárico, respectivamente, han sido reportados en agua destilada a 20 °C [13].

En la actualidad, el uso de herramientas y técnicas computacionales para simular y comprender a una escala atómica el com-

portamiento y las interacciones presentes en los sistemas micelares es cada vez más frecuente. Entre las técnicas más empleadas para estudiar y caracterizar sistemas micelares se encuentra la dinámica molecular (DM) [14–16]. Esta técnica permite analizar, a nivel molecular, los comportamientos de fase de los sistemas en función a la naturaleza de las moléculas surfactantes presentes.

Diferentes estudios han evaluado la agregación y el comportamiento en solución de diferentes ácidos grasos mediante simulaciones. Por ejemplo, Hossain *et al.* [17] estudiaron el comportamiento de agregación de ácidos grasos de cadenas de longitud media (C8, C10 y C12) en agua mediante dinámica molecular de grano grueso (CG-MD). En ese trabajo, los valores teóricos de CMC fueron inferiores a los resultados experimentales. También, Morrow *et al.* [18] realizaron simulaciones de dinámica molecular controlando el pH (método CpHMD) para evaluar el comportamiento de fase y el autoensamblaje de moléculas de ácido láurico en agua. En su trabajo, los campos de fuerza CHARMM27 y TIP3P fueron usados en la descripción molecular el sistema. Ellos encontraron la formación de bicapas con $\text{pH} < 7$ y la formación de micelas esféricas con $\text{pH} > 7$ para el ácido láurico.

Del mismo modo, Joel *et al.* [19] evaluaron la agregación micelar del ácido oleico en agua con DM. En ese trabajo, la agregación de monómeros a micelas, bicapas y vesículas fueron observadas como consecuencia del grado de deprotonación del ácido oleico utilizando el campo de fuerza MARTINI. Adicionalmente, Abel *et al.* [20] estudiaron micelas de ácido linoleico mediante autoagregación espontánea y en equilibrio. Ellos observaron una autoagregación muy rápida en agua y la formación de micelas elipsoidales en ambos sistemas.

En otro estudio, micelas de ácidos grasos (ácido láurico, ácido esteárico, ácido oleico y ácido linoleico) fueron usadas para el encapsulamiento de compuestos biliares mediante dinámica molecular [21]. Este estudio sugiere que el aumento en la longitud de la cadena del ácido graso y el grado de insaturación conducen a micelas con fracciones más bajas de sales biliares con densidades de empaquetamiento más bajas, menor orden de las colas lipídicas y, por lo tanto, estructuras internas más fluidas. También el efecto del ácido láurico sobre la estabilidad de oligómeros con ciertos poros fue evaluado mediante simulaciones moleculares con campos de fuerzas *all-atom* [22]. En el estudio el ácido láurico estabiliza las fibrillas $\alpha\beta 42$ con morfologías en forma de barril y anillos.

En resumen, en estos trabajos, un número definido de moléculas de ácidos grasos en agua fueron usados en las simulaciones para explorar la formación de los agregados moleculares. Sin embargo, la agregación en agua de estos compuestos, utilizando otros campos de fuerza y considerando la influencia de las interacciones tipo enlaces de hidrógenos y el efecto del número de moléculas en los cambios morfológicos de los agregados en agua, mediante simulaciones moleculares, no ha sido explorada ampliamente. De acuerdo con la bibliografía especializada consultada, los estudios que muestran los números de agregación y los cambios de morfología de los agregados de ácidos grasos de cadenas medias y largas en medios acuosos mediante simulación molecular son escasos.

Por tal motivo, en este trabajo se realizó un estudio sistemático de sistemas micelares formados por moléculas de ácido láurico en medio acuoso mediante simulaciones de DM. Para ello, se utilizó el campo de fuerza GROMOS53A6 para describir las moléculas de ácido graso y el modelo de carga puntual simple (SPC) para representar las moléculas de agua. Este enfoque permite evaluar las propiedades dinámicas, morfológicas y estructurales en los agregados formados, lo cual permite una comprensión detallada del mecanismo de autoensamblaje de estos sistemas modelo de surfactantes no iónicos de baja polaridad.

Materiales y métodos

Construcción de los sistemas usados

Se prepararon sistemas con 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 y 80 moléculas de ácido láurico dentro de una caja de simulación con agua. La estructura molecular del ácido láurico y una representación del sistema inicial son mostradas en la figura 1.

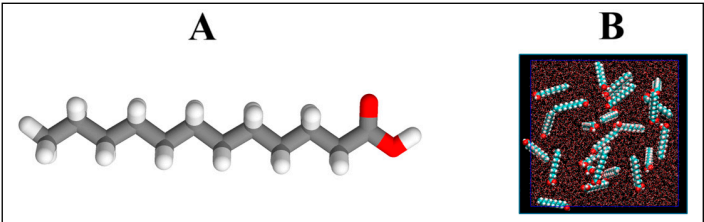


Figura 1. A: estructura molecular del ácido láurico. B: representación de la configuración inicial del sistema agua/ácido láurico con 25 moléculas.

Las dimensiones de las celdas de simulación fueron de 70 × 70 × 70 Å³, respectivamente. Se emplearon condiciones de contorno periódicas en las tres direcciones espaciales (xyz). Las moléculas se construyeron usando el programa Avogadro 1.2.0 [23] y la configuración final obtenida se cargó al servidor web Automated Topology Builder (ATB) [24] con el fin de obtener los parámetros enlazantes de la molécula para ser usada en el software GROMACS-2019.1 [25], el cual permite la construcción de topologías de diferentes moléculas y diferentes sistemas de energía potencial. La geometría optimizada generada por la página ATB se utilizó posteriormente para generar las coordenadas iniciales que se usaron en la construcción de los sistemas micelares propuestos. En la tabla 1 se muestra la lista de especies moleculares que se utilizaron en el modelado de los sistemas micelares que fueron simulados en este estudio.

Tabla 1. Listado de moléculas utilizadas para la construcción y modelado de los sistemas micelares.

Grupo de moléculas	Nombre de la molécula	Modelo empleado
Solvente	Agua	SPC
Ácido graso libre	Ácido láurico	GROMOS53A6

SPC: modelo de carga puntual simple.
GROMOS53A6: Groningen Molecular Simulation software, versión 53A6.

Seguidamente, después de construir una caja de simulación con 11.433 moléculas de agua, las moléculas de ácido láurico fueron insertadas en ella. Los sistemas ácido láurico/agua con su composición se muestran en la tabla 2. En estos sistemas, la concentración

de ácido láurico se incrementa como función del número de moléculas de este ácido graso y como función de la reducción del número de moléculas de agua. Las concentraciones de estos sistemas tienen valores entre 0,005 y 0,431 mol/kg. Para el desarrollo de los análisis de resultados fue utilizado el número total de moléculas de ácido láurico en los sistemas.

Campos de fuerza (force fields)

En este trabajo, los sistemas fueron descritos utilizando la combinación de los campos de fuerza GROMOS53A6 y SPC [26, 27]. Los parámetros del campo de fuerza GROMOS53A6 fueron empleados para describir el ácido láurico y los parámetros del modelo SPC fueron usado para describir a las moléculas de agua. Los parámetros de interacción no-enlazantes tipo Lennard-Jones fueron obtenidos a partir del repositorio del software GROMACS-2019.1 [25]. En previos trabajos, este campo de fuerza ha sido empleado para la estimación de propiedades estructurales y macroscópicas de forma aceptable [28, 29].

Tabla 3. Carga total de los grupos moleculares presentes en el ácido láurico mediante cálculos mecánico-cuánticos.

Grupo molecular	Carga total
-CH ₃ (1)	-0,095e
-CH ₂ (2)	+0,117e
-CH ₂ (3)	+0,002e
-CH ₂ (4)	-0,040e
-CH ₂ (5)	+0,017e
-CH ₂ (6)	-0,001e
-CH ₂ (7)	-0,001e
-CH ₂ (8)	-0,018e
-CH ₂ (9)	+0,009e
-CH ₂ (10)	+0,108e
-CH ₂ (11)	-0,064e
-C(12)	+0,645e
=O(1)	-0,562e
-O(2)	-0,576e
-H(1)	+0,441e

Los grupos de carga se ajustaron teniendo en cuenta los grupos funcionales presentes en la estructura molecular de los componentes para cada sistema modelado (ver tabla 3). Para esto, las cargas atómicas de los átomos en el ácido láurico fueron determinadas me-

Tabla 2. Número de moléculas presentes en las configuraciones iniciales para el ensamble NPT (con número de moléculas, presión y temperatura constantes) de los sistemas ácido láurico/agua.

Sistema	N.º de moléculas de ácido láurico insertadas	N.º de moléculas de agua		Concentración (mol/kg)
		Iniciales	Posterior a la inserción de ácido láurico	
Ácido láurico/Agua	1	11.433	11.419	0,005
	5		11.367	0,024
	10		11.291	0,049
	15		11.223	0,074
	20		11.146	0,100
	25		11.092	0,125
	30		11.016	0,151
	40		10.864	0,205
	50		10.749	0,258
	60		10.557	0,316
	80		10.320	0,431

diante cálculos mecánico-cuánticos con el software GAMESS-US [30] usando el funcional B3LYP/3-61G(d,p) en combinación con el método de cargas atómicas determinadas a partir de potenciales electrostáticos mediante una red de puntos (CHELPG), propuesto por Breneman y Wiberg [31], el cual permite obtener cargas centradas en los átomos ajustadas al mejor potencial electrostático molecular.

En diferentes trabajos se ha indicado que estas cargas atómicas son las más adecuadas para la descripción de las interacciones electrostáticas [28, 29]. Las coordenadas de la configuración final del ácido láurico obtenidas con el servidor ATB [24] fueron utilizadas para la optimización geométrica en el software GAMESS-US [30].

Condiciones de las simulaciones

Todas las simulaciones de DM de los sistemas micelares fueron realizadas con el software GROMACS-2019.1 [25]. Para ello, se empleó el ensamblaje NPT (con número de moléculas, presión y temperatura constantes) en los sistemas. El campo de fuerza GROMOS53A6 [26] se utilizó para describir las moléculas de ácido láurico y el modelo SPC [27] para las moléculas de agua. Todos los sistemas inicialmente se minimizaron con el algoritmo de descenso pronunciado (*steepest descent*) con una tolerancia de $1000 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{nm}^{-1}$ para reducir la tensión entre moléculas. Posteriormente, las configuraciones finales obtenidas se utilizaron para realizar las simulaciones.

Inicialmente, las simulaciones fueron llevadas a cabo a 300 K con un ensamblaje NVT (con número de moléculas, volumen y temperatura constantes) para equilibrar los sistemas. El tiempo de equilibrio de estos sistemas se estableció en 5 ns. A continuación, se realizaron simulaciones DM de producción a 300 K en el ensamblaje NPT para los sistemas con el fin de explorar la agregación molecular del surfactante ácido láurico en función del número de moléculas en solución acuosa.

Aquí, las simulaciones DM se realizan por 50 ns con un paso de tiempo de 1 fs. La componente de presión en todos los ejes fue mantenida en $P = 1 \text{ bar}$ usando el método de Berendsen [32] con un coeficiente de compresibilidad de $4,5 \times 10^{-5} \text{ bar}^{-1}$ y una constante de tiempo de 2,0 ps. La temperatura se controló con el método escalado de velocidad [33] utilizando un tiempo de acoplamiento de 0,1 ps. Las interacciones de Van der Waal (VdW) se calcularon utilizando una distancia de corte de 1,4 nm y las trayectorias se al-

macenaron cada 5,0 ps durante el proceso de simulación. Para la integración de las ecuaciones de movimiento de Newton se utilizó el algoritmo de Verlet [34], con un paso de tiempo de 1 fs. En todos los sistemas se aplicaron condiciones de contorno periódicas en las direcciones xyz.

El algoritmo Linear Constraint Solver (LINCS) [35] se utilizó para restringir las longitudes de enlace y para determinar las interacciones electrostáticas de largo alcance se utilizó el método Particle Mesh Ewald (PME) [36]. Por último, para el análisis de las propiedades estructurales de los sistemas, se recopilaron trayectorias cada 5,0 ps. Las propiedades estructurales y los parámetros morfológicos se estimaron a partir de los últimos 20 ns de las simulaciones DM en el ensamblaje NPT.

Resultados y discusión

Comportamiento de agregación micelar

Inicialmente, el proceso de agregación molecular fue evaluado a lo largo de las simulaciones moleculares. Tras una exploración visual, se determinó que la autoagregación molecular se produce por etapas en un intervalo de tiempo de 50 ns. En este caso, para mostrar la evolución de la autoagregación se utilizó como referencia un sistema con 30 moléculas de ácido láurico (ver **figura 2**). En el periodo inicial, entre 0 y 10 ns, los ácidos grasos libres dispersos aleatoriamente en el medio acuoso comienzan a formar estructuras agregadas ordenadas con características esféricas (micelas esféricas), así se define la evolución de la agregación por un proceso de nucleación molecular.

Luego, a partir de los 15 ns, los pequeños agregados comienzan a unirse formando un único agregado molecular. En el tiempo final de las simulaciones, entre 45 y 50 ns, se observa la compactación del agregado formando una micela completamente esférica. En los sistemas con 20, 25 y 30 moléculas de ácido láurico, después de los 15 ns, se observa que los agregados formados tienen formas esféricas (ver **figura 3A**).

En los sistemas con 40, 50, 60 y 80 moléculas de ácido láurico, la formación de agregados alargados o elipsoidales fueron observados a partir de los 35 ns de la simulación, con los grupos hidrofílicos interactuando con el agua y las cadenas lipofílicas en el interior de los agregados (ver **figura 3A**). Además, los agregados permanecie-

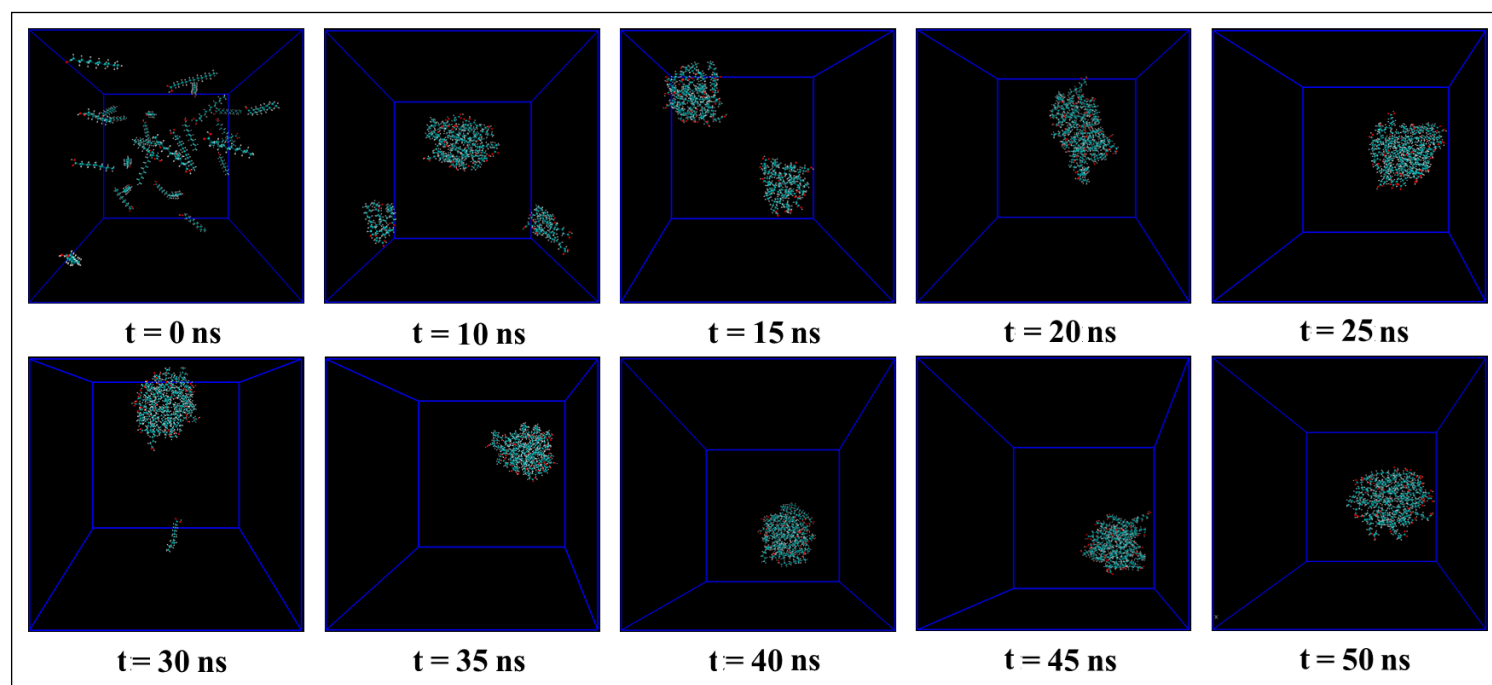


Figura 2. Evolución de la agregación molecular del ácido láurico en función del tiempo de simulación. Este sistema corresponde a 30 moléculas de ácido láurico en agua y simulado con el ensamblaje NPT (con número de moléculas, presión y temperatura constantes).

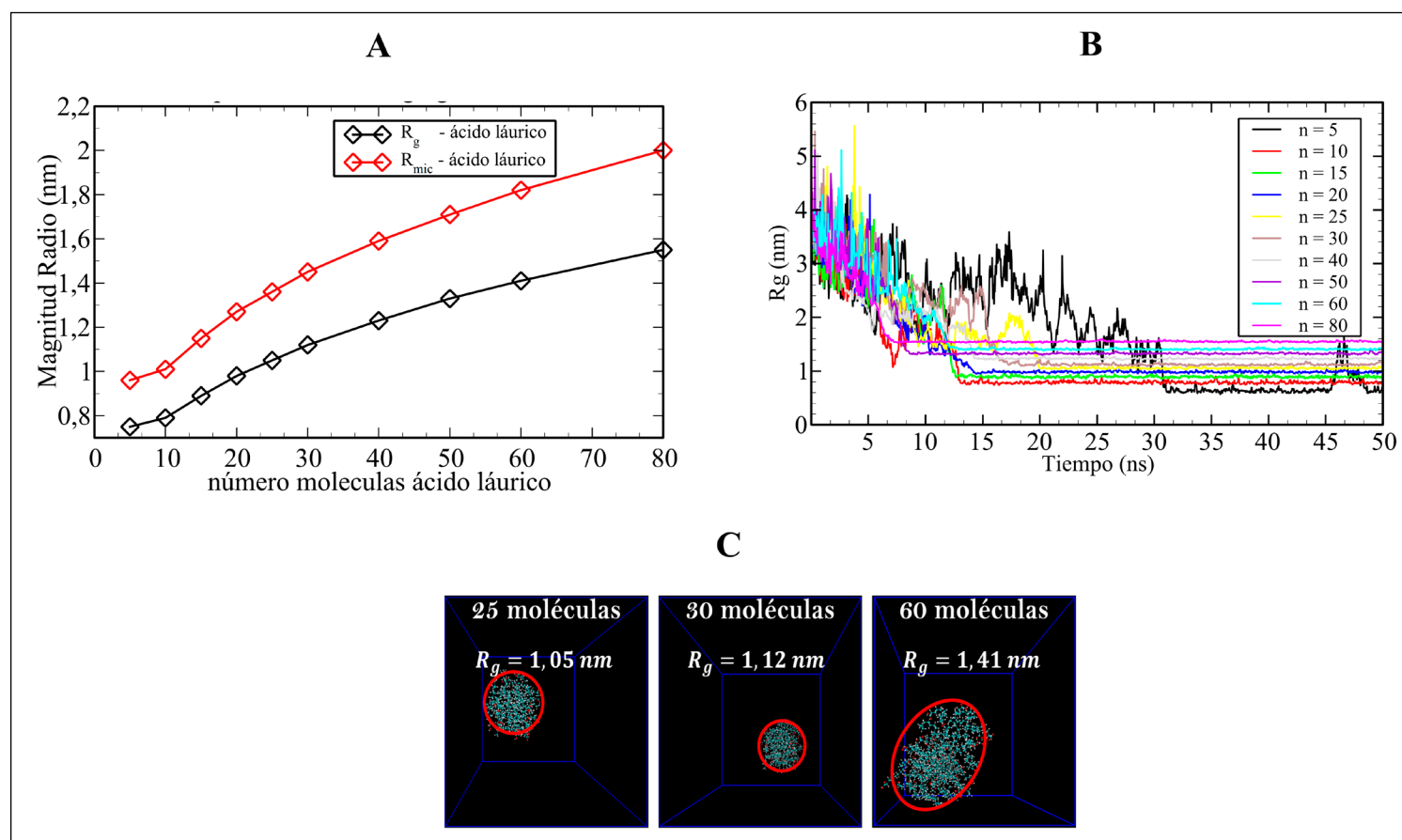


Figura 3. A: comportamiento del Radio de Giro (Rg) en función del número de moléculas de ácido láurico en los sistemas simulados. B: variación del radio de giro (Rg) en función del tiempo de simulación. C: forma de las micelas obtenidas para los sistemas con 25, 30 y 60 moléculas.

ron con una estructura uniforme y homogénea, sin evidencia de migración de moléculas individuales de ácido láurico al medio acuoso hasta el final de la simulación ($t = 50$ ns).

Para caracterizar la estructura de los agregados, estimamos el radio de giro (Rg) de las simulaciones moleculares fue determinado utilizando la herramienta "gmx gyrate" del software GROMACS [25]. Además, el radio micelar (Rmic) de los agregados se calculó utilizando la Ec. (1), bajo la suposición de que los agregados tienen forma esférica [37].

$$R_{mic} = 5/3 \times 1/2 \times R_g \quad (1)$$

En este modelo, el radio efectivo de la micela depende del Rg medio de una esfera sólida con densidad uniforme. El estudio de la evolución del mecanismo de agregación es fundamental para explorar los cambios morfológicos de las micelas, la distribución del tamaño de los agregados y su interacción con otras especies en solución.

En la **figura 3B**, el Rg se muestra como una función del tiempo en la simulación de los sistemas; también se observa cómo el Rg presenta considerables fluctuaciones entre 0 y 20 ns para los sistemas con 5, 10 y 15 moléculas de ácido láurico en solución. Estas fluctuaciones son más amplias para el sistema con 5 moléculas de ácido láurico, lo cual sugiere una alta dispersión de estas moléculas en solución a lo largo de la simulación. Para los sistemas con mayor número de moléculas de ácido láurico en solución, las fluctuaciones a lo largo del tiempo desaparecen después de los 15 ns, lo cual sugiere que las moléculas se mantienen agregadas sin la presencia de moléculas libres en solución.

En la **figura 3C**, el Rg promedio y el Rmic se muestra como una función del número de moléculas de ácido láurico proporcionando una estimación del tamaño típico de la micela y su agregación. Los resultados indican que el Rg de las micelas de ácido láurico se encuentra dentro del rango esperado, en concordancia con los valores reportados en estudios teóricos previos [38, 39].

A nivel experimental se han reportado valores de radios de vesículas de ácido láurico de $63,12 \pm 20,07$ nm, que indican que estas vesículas son más grandes comparados con las micelas [40]. Además, el Rg de los agregados aumenta en función del número de moléculas de ácido láurico en el medio acuoso (ver **figura 3C**). La forma micelar obtenida para los sistemas con 20, 25 y 30 moléculas fue esférica. En contraste, para los sistemas con 40, 50, 60 y 80 moléculas tienen forma elipsoidal (ver **figura 3C**).

Para corroborar los resultados obtenidos por inspección visual y los Rg, la excentricidad (e) fue calculada para los diferentes sistemas moleculares simulados. Para ello, se utilizó la Ec. (2) para estimar esta propiedad empleando los valores de momento de inercia mínimo y promedio del agregado molecular [37]. Estos valores son mostrados en la **tabla 4**.

$$e = 1 - \frac{I_{\text{mínimo}}}{I_{\text{promedio}}} \quad (2)$$

Donde $I_{\text{mínimo}}$ e I_{promedio} son los momentos de inercia mínimo en una dirección y promedio en todas las direcciones, respectivamente. Como se observa en la **tabla 4**, estos valores sugieren que los sistemas moleculares con 5, 10 y 15 moléculas de ácido láurico tienen micelas con formas esféricas (valores de e entre 0,99 y 0,90). En cambio, los sistemas con 20, 25, 30 y 40 moléculas de ácido láurico son menos esféricas, según sus valores de e . A su vez, los valores de e obtenidos para los sistemas con 50, 60 y 80 moléculas de ácido láurico sugieren que los agregados formados no presentan formas esféricas, esto confirma lo observado por inspección visual, debido a que los agregados moleculares muestran formas extendidas elipsoidales.

Los resultados indican que el mecanismo de agregación molecular muestra transiciones morfológicas o de fase, las cuales son dependientes del número total de moléculas de ácido láurico en solución. A bajas concentraciones, se observan micelas de naturaleza esférica.

Tabla 4. Valores de excentricidad (e) como función del número de moléculas de ácido láurico en los agregados micelares de los sistemas ácido láurico/agua.

Número de moléculas	Excentricidad (e)
5	0,99
10	0,97
15	0,95
20	0,94
25	0,90
30	0,87
40	0,89
50	0,73
60	0,66
80	0,67

En cambio, con el incremento de la concentración, el agregado muestra una tendencia a extenderse, adoptando una forma de varilla o bastón. Este tipo de comportamiento es observado en sistemas de surfactantes característicos por debajo y encima de su valor de CMC.

Para los sistemas simulados, esta transición morfológica se observa en el rango medio de concentración de ácidos grasos. Cuando el número de moléculas de surfactante (ácido láurico) aumenta, las micelas cambian su forma morfológica de esférica a elipsoidal para minimizar el contacto de las colas hidrofóbicas con el agua. En este sentido, es posible identificar el número de moléculas en el ácido láurico para que ocurra una transición morfológica en el agregado micelar. Para ello, se realizó una revisión detallada de la curva del Rg, ya que esta propiedad muestra puntos de inflexión en su comportamiento en función del número de moléculas de ácido láurico (ver figura 4).

Con base en esto, como se observa en la figura 4, se identifican tres zonas en la curva del Rg como función del número de moléculas de ácido láurico. En la zona I todas las micelas formadas tienen preferencialmente formas esféricas. Luego, la curva del Rg sugiere una transición morfológica de esférica a elipsoidal, a partir de 16 moléculas de ácido láurico en solución. En este caso, se observa una zona II, la cual está comprendida entre sistemas con 16 y 37 moléculas de ácido láurico. A su vez, se observa una transición morfológica de forma elipsoidal a elipsoidal alargado y extendido en solución a partir de 37 moléculas de ácido láurico en solución, lo que sugiere la existencia de una zona III en la curva. En esta zona III, los sistemas con un alto número de moléculas de ácido láurico (60 y 80 moléculas) en solución acuosa forman agregados con estructuras elipsoidales extendidas.

De igual manera, como se observa en la figura 4, una curva ajustada de color rojo fue obtenida. En este caso, la función que más se ajusta al comportamiento del Rg es de tipo potencial, como se observa en la Ec. (3).

$$y = 0,3765 \times x^{0,3229} \tag{3}$$

El valor de coeficiente de correlación es $R^2 = 0.9999$. Esta curva de correlación permite predecir el Rg para diferentes agregados comprendidos entre 5 y 80 moléculas de ácido láurico en solución. Los resultados obtenidos indican que la naturaleza del ácido graso y el método de dispersión empleado en los sistemas simulados influyen en el factor de empaquetamiento molecular, lo que conduce a diversas morfologías de autoensamblaje en un medio acuoso diluido (> 90% en peso de agua), incluyendo morfologías de autoensamblaje típicas (micelas esféricas y esfero-cilíndricas) y morfologías más complejas tales como membranas curvadas o bicapas [41, 42].

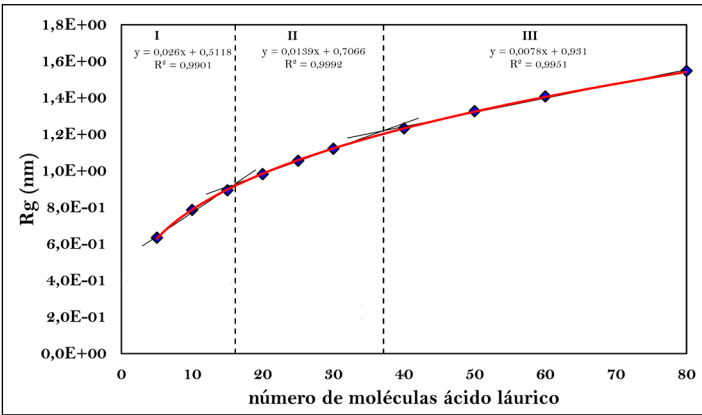


Figura 4. Radio de giro (Rg) en función del número de moléculas de ácido láurico presentes en los sistemas. Zona I: micelas esféricas, Zona II: micelas con formas elipsoidal y Zona III: micelas elipsoidales alargadas.

Finalmente, las características morfológicas de las micelas sugieren una transición estructural a lo largo del tiempo de simulación. Se observa una evolución significativa con respecto al número de moléculas de ácido láurico. A concentraciones más bajas, las micelas mantenían una morfología esférica. Sin embargo, al aumentar la concentración, las micelas evolucionan de una forma esférica a una forma elipsoidal y, posteriormente, adquieren una morfología de tipo esfero-cilíndrica. Esta transición estructural se atribuye a la geometría molecular del ácido láurico y al equilibrio entre interacciones hidrofílicas e hidrofóbicas, lo que conlleva a un incremento en el empaquetamiento del ácido láurico a medida que aumenta la concentración de esta especie en el medio acuoso.

Enlaces de hidrógeno formados entre los sistemas micelares y el agua

Las interacciones entre el agua y el grupo hidrofílico del ácido láurico se manifiestan a través de los enlaces de hidrógeno formados entre el grupo ácido (-COOH) de las moléculas de ácido láurico y las moléculas de agua en la región interfacial micela-agua. En GROMACS, el número total de los enlaces de hidrógeno entre moléculas pueden ser estimados a una distancia máxima de 2,5 Å (enlaces de hidrógeno de corto alcance) y una distancia máxima de 3,5 Å (enlaces de hidrógeno de largo alcance).

A nivel experimental, en soluciones concentradas pueden existir interacciones de largo alcance entre las micelas, lo cual favorece la formación de agregados de mayor tamaño e incluso fases cristalinas líquidas. Estas interacciones pueden modificar significativamente las propiedades reológicas de una solución [11, 13].

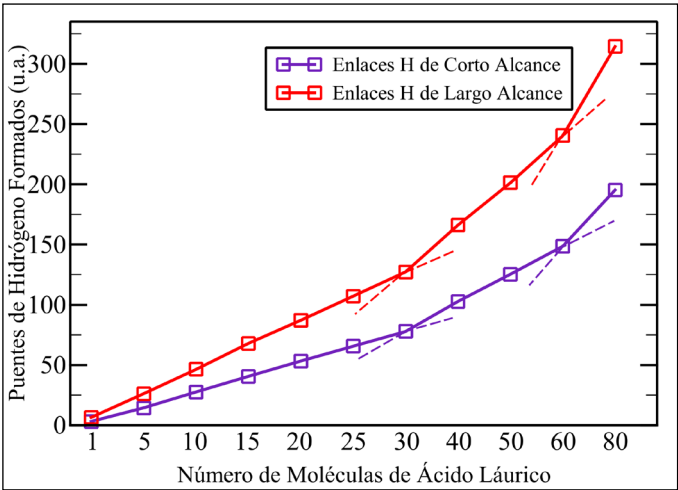


Figura 5. Número de enlaces de hidrógeno entre sistemas micelares con agua para las distancias de largo y corto alcance.

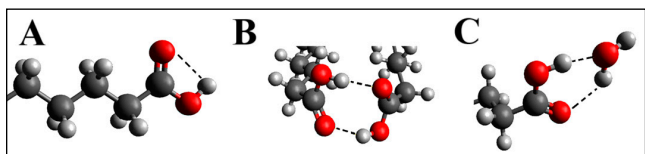


Figura 6. Representación de las diferentes interacciones tipo enlaces de hidrógeno (líneas punteadas). A: interacción intramolecular tipo enlace de hidrógeno en el ácido láurico. B: interacción intermolecular tipo enlace de hidrógeno entre moléculas de ácido láurico en la micela. C: interacción intermolecular tipo enlace de hidrógeno entre el ácido láurico y el agua.

En este trabajo, como se observa en la **figura 5**, los resultados revelan un aumento significativo en el número de interacciones de enlace de hidrógeno a medida que aumenta el número de moléculas de ácido láurico en las micelas. También se observa que las transiciones morfológicas de las micelas conducen al cambio de inflexión del número total de enlaces de hidrógeno entre la micela formada y las moléculas de agua presentes en la solución. En este caso, los cambios de inflexión son observados en los sistemas con 30 y 60 moléculas de ácido láurico.

Al analizar la configuración estructural de las micelas, se observó que el ácido láurico forma enlaces de hidrógeno intramoleculares en el grupo ácido ($-\text{COOH}$) y enlaces intermoleculares entre las propias moléculas de ácido láurico. A su vez, como se observa en la **figura 6**, se presentan enlaces de hidrógeno intermoleculares entre el ácido láurico con las moléculas de agua. También se aprecia un aumento drástico de las interacciones de tipo enlace de hidrógeno en las zonas de transición morfológica de las micelas.

Según los resultados obtenidos, a medida que se incrementa el número de moléculas de ácido láurico, se observa una marcada tendencia en la formación de puentes de hidrógeno de largo alcance, en comparación con los de corto alcance (ver **figura 5**). Por lo general, en las estructuras micelares típicas, predominan los enlaces de hidrógeno de corto alcance, estos involucran los grupos de ácido carboxílico de las moléculas de surfactante y las moléculas de agua en la primera capa de solvatación.

Sin embargo, bajo determinadas condiciones, los enlaces de hidrógeno de largo alcance pueden volverse más prominentes. Este cambio puede deberse a variaciones en el arreglo conformacional y movilidad de las moléculas de ácido láurico con respecto al tamaño de los agregados formados o fluctuaciones de la geometría en la zona interfacial. Ahora bien, cuando los enlaces de hidrógeno de largo alcance superan en magnitud a los enlaces de hidrógeno de corto alcance dentro de las micelas de ácido láurico, puede producirse una reorganización, como en efecto ocurre, de la estructura micelar.

Este fenómeno puede atribuirse al comportamiento dinámico de la capa de solvatación, ya que los enlaces de hidrógeno de largo alcance a menudo implican moléculas de agua en la segunda capa de solvatación que rodea la micela. En este sentido, el aumento de estas interacciones produce una mayor estructuración de agua alrededor de la micela, esto da lugar a una red de enlaces de hidrógeno más extendida y estabilizada.

Comportamiento de los enlaces de hidrógeno usando la función de distribución acumulada (CDF)

Para explorar los detalles estructurales y dinámicos de los enlaces de hidrógeno en los sistemas micelares de ácido láurico, la función de distribución radial (RDF) [43], la función de distribución angular (ADF) y la función de distribución acumulada (CDF) [44] fueron usadas para obtener información cuantitativa sobre la distribución espacial y angular de las interacciones intermoleculares.

La RDF describe cómo varía la densidad de las partículas en función de la distancia a una partícula de referencia. En el contexto de los enlaces de hidrógeno, la RDF permite identificar las distancias preferidas entre donantes y aceptores, donde la aparición de picos

señala las regiones con alta probabilidad de formación de enlaces de hidrógeno. La ADF proporciona información sobre la orientación angular de tres átomos involucrados en el enlace de hidrógeno. En este caso, se evaluó la interacción molecular del agua con el grupo carboxílico del ácido láurico en los sistemas con 25, 30 y 60 moléculas de esta especie en agua, con el fin de explorar los diferentes tipos de enlaces de hidrógeno formados (ver **figura 7**).

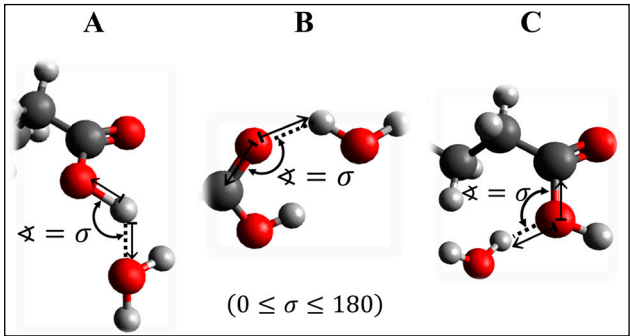


Figura 7. Componentes angulares y espaciales de los vectores de referencia que definen los enlaces de hidrógeno en los sistemas simulados. A: agua como grupo aceptor. B: agua como grupo donador del hidrógeno 1. C: agua como grupo donador del hidrógeno 2.

La CDF integra la información de la RDF y la ADF para proporcionar una visión completa del comportamiento de los enlaces de hidrógeno, tanto a corto como a largo alcance. En este trabajo se logró estimar la probabilidad acumulativa de encontrar interacciones de enlace de hidrógeno dentro de ciertas distancias o ángulos específicos. La CDF representa la probabilidad de encontrar un átomo a una distancia r y ángulo σ de otro átomo de referencia, normalizados por la densidad promedio. Las morfologías de los sistemas evaluados son diferentes, como se observa en la **figura 8A**: forma esférica para 25 moléculas, forma esférica para 30 moléculas y forma elipsoidal para 60 moléculas.

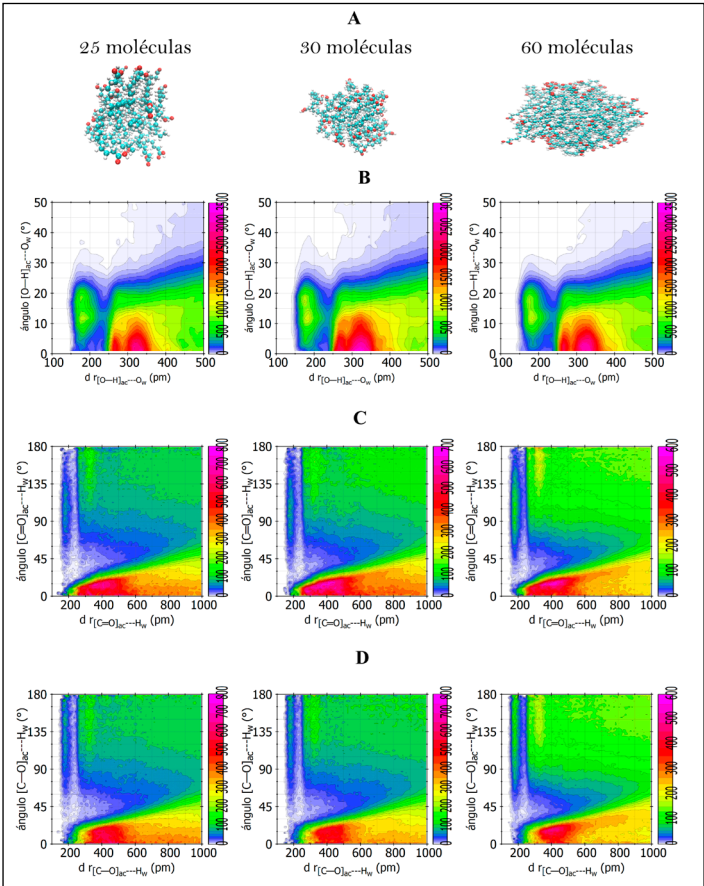


Figura 8. Evolución de la intensidad de las interacciones tipo puente de hidrogeno obtenidas con la CDF. A: transiciones geométricas de las micelas de ácido láurico obtenidas para los sistemas de 25, 30 y 60 moléculas. B: puente de hidrógeno 1/agua como grupo aceptor. C: puente de hidrógeno 2/agua como grupo donador 1. D: puente hidrógeno 3/agua como grupo donador 2.

En las **figuras 8B, 8C y 8D** se muestran los CDF para los tres tipos de interacciones representadas en la **figura 6**. Las regiones normalizadas naranja-fucsia indican una mayor probabilidad de encontrar interacciones entre los átomos de referencia para las distancias y ángulos definidos, lo que sugiere una fuerte interacción por puentes de hidrógeno. Las regiones normalizadas azul-amarillo indican una menor probabilidad de interacción molecular.

En la **figura 8B** se muestra la interacción entre el átomo de oxígeno del agua y el átomo de hidrógeno del grupo $-OH$ del ácido láurico. La distancia óptima para la formación de puentes de hidrógeno es entre 1,50 y 2,50 Å [45]. Sin embargo, este criterio general no descarta la formación de estas interacciones a otras distancias preferenciales en función de la morfología del sistema. Para el agregado de 25 moléculas, la interacción del átomo de hidrógeno con los átomos de oxígeno del agua se encuentra a una distancia entre 1,50 y 2,25 Å para la primera capa de solvatación (zona en color verde-amarillo en la **figura 8B**) y a una distancia entre 2,50 y 3,50 Å para la segunda capa de solvatación (zona en color fucsia y rojo en la **figura 8B**).

Sin embargo, a medida que aumenta el número de agregación se puede observar que la distancia del enlace de hidrógeno aumenta ligeramente. En este caso, los agregados con 30 y 60 moléculas muestran una distancia de interacción entre 1,50 y 2,40 Å para la primera capa de solvatación con un ángulo asociado a la formación del enlace comprendido entre 0 y 25° (ver regiones en color verde y amarillo en **figura 8B**). A su vez, para la segunda capa de solvatación, la distancia del enlace de hidrógeno está comprendido entre 2,50 y 4,00 Å (ver zonas en color fucsia y rojo en **figura 8B**).

Con la agregación del ácido láurico se incrementan los puentes de hidrógeno entre los grupos hidrofílicos del ácido graso, lo cual causa cambios en el proceso de solvatación de la micela. Este comportamiento produce la reorganización de las moléculas de agua alrededor del grupo carboxílico presente en las moléculas de ácido láurico en el sistema, lo que afecta la formación de puentes de hidrógeno entre los átomos de hidrógeno de los grupos $-OH$ del ácido láurico y los átomos de oxígeno de la capa de agua en la primera y segunda capa de solvatación.

En las **figuras 8C y 8D** se muestran las gráficas CDF de la interacción entre los átomos de hidrógeno del agua y el oxígeno del grupo $C=O$ del ácido láurico. En este caso, el comportamiento es similar para los dos átomos de hidrógeno del agua, lo cual indica que son equivalentes. Las distancias entre enlaces hidrógeno tienen entre 2,00 y 6,50 Å, lo cual indica la formación de tres capas de solvatación alrededor del grupo polar del ácido láurico.

La primera capa asociada a la solvatación del grupo $-COOH$ con agua tiene una distancia entre 1,85 y 2,50 Å, la segunda capa entre 2,50 y 4,00 Å, y la tercera capa entre 4,00 Å y 6,50 Å, esta última involucra la interacción molecular entre las moléculas de agua localizadas en la segunda y la tercera capa de solvatación [46]. A su vez, los ángulos formados para las interacciones asociadas a los enlaces de hidrógeno están comprendidos entre 0 y 30°. Esto resalta la disposición angular para la formación de los puentes de hidrógeno, la cual se ajusta a la geometría típica de estos tipos de enlaces.

Cuando el número de moléculas de ácido láurico en el sistema aumenta, se observa que los enlaces de hidrógeno se mantienen en distancias similares (aproximadamente 2,00 Å). Sin embargo, la intensidad en estas zonas tiende a disminuir. Esto indica que a medida que se forman los agregados, los grupos carbonilo del ácido láurico se ven menos expuestos al agua debido a los enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos $-COOH$ del ácido láurico, lo que reduce la cantidad de interacciones de tipo puente de hidrógeno con las moléculas de agua. Es decir, la morfología micelar interfiere con la formación de estos puentes de hidrógeno.

Perspectivas finales

Los resultados revelaron una estrecha relación entre el comportamiento micelar y las interacciones tipo puente de hidrógeno.

Estabilidad micelar

El análisis CDF mostró que los enlaces de hidrógeno entre grupos carboxílicos de la micela con el agua están comprendidos entre 1,8 y 2,5 Å en la región interfacial micela-agua. Estos enlaces intramoleculares más fuertes favorecen a la solvatación micelar, lo que contribuye a la estabilidad del agregado micelar en la solución acuosa.

Estructuración interfacial del agua

En la región interfacial micela-agua, los enlaces de hidrógeno entre los grupos de cabeza del ácido láurico y las moléculas de agua circundantes mostraron un comportamiento dinámico, como indican las distribuciones más amplias en la CDF. Este comportamiento dinámico facilita la formación de una capa de hidratación estructurada, que modula la tensión interfacial y mejora la solubilidad y estabilidad de la micela en agua.

Comportamiento de agregación

La tendencia del ácido láurico a formar micelas está fuertemente influenciada por las interacciones de enlace de hidrógeno. El análisis de la CDF reveló que las interacciones entre los grupos hidrofílicos promueven la agregación y el crecimiento de las micelas en la solución acuosa. En este caso, las redes de enlaces de hidrógeno actúan como fuerzas impulsoras del proceso de agregación, minimizando las interacciones hidrofóbicas desfavorables.

Conclusiones

Este estudio computacional sobre los mecanismos de autoensamblaje y transiciones morfológicas del ácido láurico en medio acuoso ha proporcionado valiosos conocimientos a nivel molecular mediante el uso de simulaciones de dinámica molecular. Los resultados obtenidos demuestran claramente la relación entre la concentración del surfactante y la morfología de los agregados formados, revelando un comportamiento estructural complejo y altamente dependiente de las condiciones del sistema.

Los resultados mostraron que las micelas son esféricas a bajas concentraciones y el ácido láurico forma agregados elipsoidales a concentraciones más altas. Se identificaron tres zonas de agregación: formación de micelas esféricas, formación de micelas elipsoidales y formación de micelas elipsoidales alargadas. El R_g y el R_{mic} se calcularon para caracterizar el tamaño y la forma de los agregados, confirmando que las micelas más grandes tienden a ser más elipsoidales.

Además, se observó que las interacciones de puentes de hidrógeno juegan un papel crucial en la estabilidad y estructura de las micelas. Estas interacciones influyen en la capa de hidratación y en la organización molecular, lo que afecta las propiedades macroscópicas del sistema. Por ejemplo, el número total de enlaces de hidrógeno se correlaciona con el tamaño y la forma de la micela. Las micelas más pequeñas presentaban enlaces de hidrógeno más fuertes y persistentes, mientras que los agregados más grandes mostraban una mayor flexibilidad debido a interacciones interfaciales más débiles.

Este estudio demuestra que los enlaces de hidrógeno desempeñan un papel fundamental en la determinación de las propiedades estructurales y dinámicas de las micelas de ácido láurico en agua. Con el uso de la CDF como herramienta analítica, pudimos cuantificar aspectos clave de las interacciones de los enlaces de hidrógeno y desarrollar un marco teórico para explicar sus efectos. Esta herramienta proporcionó información valiosa sobre la distribución de interacciones en los sistemas simulados que nos permitió desentrañar su contribución específica sobre el mecanismo de agregación micelar.

Desde una perspectiva teórica, este trabajo valida el uso combinado de los campos de fuerza GROMOS53A6 y SPC para el estudio de sistemas anfílicos, demostrando su capacidad para reproducir fenómenos de autoensamblaje complejos. La metodología computacional desarrollada, que incluyó análisis de Rg, excentricidad y CDF, se muestra como una herramienta poderosa para caracterizar sistemas coloidales.

Este trabajo no solo avanza en la comprensión fundamental de los sistemas micelares de ácidos grasos, sino que también establece bases metodológicas para el estudio computacional de otros sistemas anfílicos de interés industrial y farmacéutico. Los conocimientos generados contribuyen a cerrar la brecha entre los fenómenos moleculares y las propiedades macroscópicas en sistemas coloidales complejos.

Referencias

- [1] A. K. Goyal, T. Garg, S. Bhandari y G. Rath, "Advancement in pulmonary drug delivery systems for treatment of tuberculosis", in *Nanostructures for drug delivery*, pp. 669–695, 2017, Elsevier. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46143-6.00022-1>.
- [2] A. H. Maboudi, M. H. Lotfipour, M. Rasouli, M. H. Azhdari, R. MacLoughlin, S. Bekeschus y M. Doroudian, "Micelle-based nanoparticles with stimuli-responsive properties for drug delivery", *Nanotechnology Reviews*, vol. 13, nro. 1, pp. 20230218, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1515/ntrev-2023-0218>.
- [3] S. Mondal, S. Das y A. K. Nandi, "A review on recent advances in polymer and peptide hydrogels", *Soft Matter*, vol. 16, nro. 6, pp. 1404–1454, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1039/C9SM02127B>.
- [4] L. Chen, T. Jiang, C. Cai, L. Wang, J. Lin y X. Cao, "Polypeptide-Based "Smart" Micelles for Dual-Drug Delivery: A Combination Study of Experiments and Simulations", *Advanced healthcare materials*, vol. 3, nro. 9, pp. 1508–1517, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201300638>.
- [5] S. Honarmand, M. Mehraei, Z. A. Radmoghaddam, E. Mohammadi, M. Dastjerdi, S. Akbari y A. Akbari, A, "Micelles-based systems and their versatile application in different industries", *NanoScience Technology*, Vol. 10, pp. 1–31, 2023. DOI: <https://doi.org/10.52319/j.nanoscitec.2023.24>
- [6] P. Brown, C. P. Butts y J. Eastoe, "Stimuli-responsive surfactants", *Soft Matter*, vol. 9, nro. 8, pp. 2365–2374, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1039/C3SM27716J>.
- [7] I. Johansson y M. Svensson, "Surfactants based on fatty acids and other natural hydrophobes", *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, vol. 6, pp. 178–88, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1359-0294\(01\)00076-0](https://doi.org/10.1016/S1359-0294(01)00076-0).
- [8] A. L. Fameau, J. P. Douliez, F. Boue, F. Ott y F. Cousin, "Adsorption of multilamellar tubes with a temperature tunable diameter at the air/water interface", *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 362, pp. 397–405, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.06.080>.
- [9] A.-L. Fameau et al., "Smart Foams: Switching Reversibly between Ultrastable and Unstable Foams", *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 50, pp. 8264–8269, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201102115>
- [10] L. R. Arriaga, D. Varade, D. Carriere, W. Drenckhan, D. Langevin, "Adsorption, organization and rheology of catanionic layers at the air/water interface", *Langmuir*, vol. 29, pp. 3214–22, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1021/la304868n>.
- [11] L. M. Walker, "Rheology and structure of worm-like micelles", *Current opinion in colloid & interface science*, vol. 6, nro. 5–6, pp. 451–456, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1359-0294\(01\)00116-9](https://doi.org/10.1016/S1359-0294(01)00116-9)
- [12] G. M. Demirbolat, G. P. Coskun, O. Erdogan y O. Cevik, "Long chain fatty acids can form aggregates and affect the membrane integrity", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 204, pp. 111795, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111795>.
- [13] H. Arellano, V. Nardello-Rataj, S. Szunerits, R. Boukherroub y A. L. Fameau, "Saturated long chain fatty acids as possible natural alternative antibacterial agents: Opportunities and challenges", *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 318, pp. 102952, 2023.
- [14] Y. Ruiz-Morales y A. Romero-Martínez, "Coarse-Grain Molecular Dynamics Simulations to Investigate the Bulk Viscosity and Critical Micelle Concentration of the Ionic Surfactant Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) in Aqueous Solution", *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 122, nro. 14, pp. 3931–3943, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b10770>.
- [15] S. Illa-Tuset, D. C. Malaspina y J. Faraudo, "Coarse-grained molecular dynamics simulation of the interface behaviour and self-assembly of CTAB cationic surfactants", *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 20, nro. 41, pp. 26422–26430, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CP04505D>.
- [16] D. Jones, J. E. Allen, Y. Yang, W. F. Drew Bennett, M. Gokhale, N. Moshiri y T. S. Rosing, "Accelerators for classical molecular dynamics simulations of biomolecules", *Journal of chemical theory and computation*, vol. 18, nro. 7, pp. 4047–4069, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c01214>.
- [17] S. Hossain, S. Berg, C. Bergström y P. Larsson, "Aggregation Behavior of Medium Chain Fatty Acids Studied by Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation", *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, vol. 20, pp. 61, 2019.
- [18] B. H. Morrow, P. H. Koenig y J. K. Shen, "Atomistic simulations of pH-dependent self-assembly of micelle and bilayer from fatty acids", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 137, nro. 19, pp. 1–5, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4766313>
- [19] J. J. Joel, B. W. Drew y T. D. Peter, "Oleic Acid Phase Behavior from Molecular Dynamics Simulations", *Langmuir*, vol. 30, nro. 35, pp. 10661–10667, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1021/la501962n>
- [20] S. Abel, J. Attia, S. Rémita, M. Marchi, W. Urbach y M. Goldmann, "Atomistic simulations of spontaneous formation and structural properties of linoleic acid micelles in water", *Chemical Physics Letters*, vol. 481, nro. 1–3, pp. 124–129, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2009.09.033>
- [21] E. Tunçer y B. Bayramoğlu, "Molecular dynamics simulations of duodenal self-assembly in the presence of different fatty acids", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2022, vol. 644, pp. 128866, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128866>
- [22] P. Khatua, A. Jana y U. Hansmann, "Effect of lauric acid on the stability of Aβ42 oligomers", *ACS omega*, vol. 6, nro. 8, pp. 5795–5804, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c06211>
- [23] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek y G. R. Hutchison, "Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform", *J. Cheminform*, vol. 4, nro. 17, pp. 1758–2946, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>.
- [24] A. K. Malde, L. Zuo, M. Breeze, M. Stroet, D. Poger, P. C. Nair, C. Oostenbrink y A. E. Mark, "An Automated force field Topology Builder (ATB) and repository: version 1.0", *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 7, pp. 4026–4037, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1021/ct200196m>
- [25] M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. C. Smith, B. Hess y E. Lindahl, "GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers", *SoftwareX*, vol. 1–2, pp. 19–25, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001>.
- [26] C. Oostenbrink, A. Villa, A. E. Mark y W. F. van Gunsteren, "A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: The GROMOS force-field parameter sets 53A5 and 53A6", *Journal of Computational Chemistry*, vol. 25, nro. 13, pp. 1656–1676, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.20090>.

- [27] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren y J. Hermans, "Interaction models for water in relation to protein hydration", in *Intermolecular Forces: Proceedings of the 14th Jerusalem Symposium on Quantum Chemistry and Biochemistry held in Jerusalem, Israel, April 13-16, 1981*, pp. 331-342. Dordrecht, D. Reidel Publishing Company. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-015-7658-1_21.
- [28] J. G. Parra, G. Rodríguez, P. Iza, X. Zarate y E. Schott, "Evaluation of the affinity of asphaltene molecular models A1 and A2 by the water/oil interfaces based on a novel concept of solubility parameter profiles obtained from MD simulations", *Journal of Molecular Liquids*, vol. 376, pp. 121430, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121430>
- [29] J. G. Parra, P. Iza, H. Domínguez, E. Schott y X. Zarate, "Unveiling the hydrophilic nature of SDS surfactant through molecular simulations: Exploring the influence of charge distribution on interfacial properties in the vacuum/SDS/water system", *Journal of Molecular Liquids*, vol. 401, pp. 124692.
- [30] G. M. Barca et al., "Recent developments in the general atomic and molecular electronic structure system", *J. Chem. Phys.*, vol. 152, nro. 15, pp. 154102, 2020.
- [31] C. M. Breneman y K. B. Wiberg, "Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis", *Journal of computational chemistry*, vol. 11, nro. 3, pp. 361-373, 1990. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.540110311>
- [32] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. Dinola y J. R. Haak, "Molecular dynamics with coupling to an external bath", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 81, nro. 8, pp. 3684-3690, 1984. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.448118>.
- [33] G. Bussi, D. Donadio y M. Parrinello, "Canonical sampling through velocity rescaling", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 126, nro. 1, pp. 014101, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.2408420>.
- [34] H. Grubmüller, H. Heller, A. Windemuth y K. Schulten, "Generalized Verlet Algorithm for Efficient Molecular Dynamics Simulations with Long-range Interactions", *Molecular Simulation*, vol. 6, nro. 1-3, pp. 121-142, 1991. DOI: <https://doi.org/10.1080/08927029108022142>.
- [35] B. Hess, H. Bekker, H. J. C. Berendsen y J. G. Fraaije, "LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations", *Journal of Computational Chemistry*, vol. 18, nro. 12, pp. 1463-1472, 1997. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199709\)18:12%3C1463::AID-JCC4%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199709)18:12%3C1463::AID-JCC4%3E3.0.CO;2-H).
- [36] T. Darden, D. York y L. Pedersen, "Particle mesh Ewald: An N·log(N) method for Ewald sums in large systems", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 98, nro. 12, pp. 10089-10092, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.464397>.
- [37] C. D. Bruce, M. L. Berkowitz, L. Perera y M. D. Forbes, "Molecular dynamics simulation of sodium dodecyl sulfate micelle in water: micellar structural characteristics and counterion distribution", *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 106, nro. 15, pp. 3788-3793, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp013616z>
- [38] B. J. Chun, J. I. Choi y S. S. Jang, "Molecular dynamics simulation study of sodium dodecyl sulfate micelle: Water penetration and sodium dodecyl sulfate dissociation", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 474, pp. 36-43, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2015.03.002>.
- [39] J. G. Parra, P. Iza, H. Domínguez y M. Salas, "Molecular aggregation of Muricatacin in water using MD simulations", *Conferencia LatinXchem*, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1021/scimeetings.3c00461>.
- [40] W. Xu, X. Wang, Z. Zhong, A. Song y J. Hao, "Influence of counterions on lauric acid vesicles and theoretical consideration of vesicle stability", *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 117, nro. 1, 242-251, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp306630n>
- [41] A. L. Fameau, A. Arnould y A. Saint-Jalmes, "Responsive self-assemblies based on fatty acids", *Current opinion in colloid and interface science*, vol. 19, nro. 5, pp. 471-479, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2014.08.005>.
- [42] J. P. Douliez, B. Pontoire y C. Gaillard, "Lipid tubes with a temperature-tunable diameter", *Chemphyschem*, vol. 7, pp. 2071-2073, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphc.200600264>
- [43] A. Kabedev, M. S. Hossain y P. Larsson, "Molecular dynamics simulations as a tool to understand drug solubilization in pharmaceutical systems", *Comprehensive Computational Chemistry*, vol. 3, pp. 865-885, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821978-2.00114-8>.
- [44] M. Brehm, M. Thomas, S. Gehrke y B. Kirchner, "TRAVIS-A free analyzer for trajectories from molecular simulation", *The Journal of chemical physics*, vol. 152, nro. 16, pp. 164105, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1063/5.0005078>
- [45] J. M. MacLeod y F. Rosei, *Directed Assembly of Nanostructures, Comprehensive Nanoscience and Technology*, Academic Press, pp. 13-68, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374396-1.00098-2>.
- [46] L. Kunche y U. Natarajan, "Structure and dynamics of aqueous solutions containing poly-(acrylic acid) and non-ionic surfactant pentaethylene glycol n-octyl ether (C8E5): A molecular simulations study", *Computational Materials Science*, vol. 186, pp. 110043, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2020.110043>.

Citación del artículo:

J. G. Parra, J. Alcalá y P. Iza, "Estudio computacional de las transiciones morfológicas en la agregación del biosurfactante ácido láurico en agua", *Rev. Colomb. Quim.*, vol. 53, nro. 2, pp. 29-38, 2024. DOI: <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v53n2.119290>