

# ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES DE UNA MICELA DE SDS EN AGUA Y SU INTERACCIÓN CON EL SOLVENTE USANDO LOS MODELOS CHARMM36/TIP3P Y GROMOS53A6/SPC<sup>a</sup>

## A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE STRUCTURAL PROPERTIES OF A SDS MICELLE IN WATER AND ITS INTERACTION WITH THE SOLVENT USING THE CHARMM36/TIP3P AND GOMOS53A6/SPC MODELS

JOSÉ G. PARRA<sup>b\*</sup>, ANGELESMARY ROLDÁN<sup>b</sup>, GERALDINE RODRIGUEZ<sup>b</sup>, JOSÉ Á. ALCALÁ<sup>b</sup>,  
PETER IZA<sup>c</sup>

Recibido 08-02-2025, aceptado 13-05-2025, versión final 27-06-2025.  
Artículo Investigación

**RESUMEN:** Se evaluaron las propiedades estructurales y dinámicas de una micela de dodecil sulfato de sodio (SDS) en agua mediante simulaciones de dinámica molecular con dos combinaciones de campos de fuerza: CHARMM36/TIP3P y GROMOS53A6/SPC. Se determinaron las propiedades como el radio de giro, la superficie accesible al solvente, la energía libre de solvatación y las interacciones moleculares entre la parte hidrófila y el agua. Los resultados muestran que la combinación de modelos CHARMM36/TIP3P predice un mayor número de enlaces de hidrógeno y una interacción más fuerte entre el grupo sulfato y el agua, mientras que GROMOS53A6/SPC estima una mayor energía de solvatación, lo que indica una alta afinidad de la micela por el agua. Ambos campos de fuerza describen adecuadamente el sistema micelar; sin embargo, los modelos CHARMM36/TIP3P combinados ofrecen una mayor precisión en la descripción de las interacciones moleculares.

**PALABRAS CLAVES:** Campos de fuerza; dinámica molecular; micela; surfactante.

**ABSTRACT:** The structural and dynamic properties of a sodium dodecyl sulfate (SDS) micelle in water were evaluated using molecular dynamics simulations with two force field combinations: CHARMM36/TIP3P and

<sup>a</sup>Parra, J. G., Roldán, A., Rodríguez, G., Alcalá, J. A. & Iza, P. (2025). Análisis comparativo de las propiedades estructurales de una micela de sds en agua y su interacción con el solvente usando los modelos CHARMM36/TIP3P y GROMOS53A6/SPC. *Rev. Fac. Cienc.*, 14 (2), 126–147. DOI: <https://10.15446/rev.fac.cienc.v14n2.118745>

<sup>b</sup>Universidad de Carabobo, Facultad Experimental de Ciencias y Tecnología, Dpto. de Química, Lab. de Simulación Molecular para la Química Experimental (SIMOLQUIMEX), Venezuela.

\* Autor de correspondencia: [jgparra2@uc.edu.ve](mailto:jgparra2@uc.edu.ve), [jgparra@ncsu.edu](mailto:jgparra@ncsu.edu)

<sup>c</sup>Escuela Superior Politécnica del Litoral, ESPOL, Departamento de Física, Campus Gustavo Galindo, Ecuador.

GROMOS53A6/SPC. Properties such as radius of gyration, solvent accessible surface area, solvation free energy and molecular interactions between the hydrophilic part and water were determined. The results show that the CHARMM36/TIP3P model combination predicts a higher number of hydrogen bonds and a stronger interaction between the sulfate group and water, while GROMOS53A6/SPC estimates a higher solvation energy, indicating a high affinity of the micelle for water. Both these force fields appropriately describe the micellar system; however, the combined CHARMM36/TIP3P models provide greater accuracy in describing the molecular interactions.

**KEYWORDS:** Force fields; molecular dynamics; micelle; surfactant.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las micelas son agregados moleculares formados por moléculas anfifílicas autoensambladas en medio acuoso que se producen como consecuencia de la interacción repulsiva entre las moléculas de agua y la parte lipofílica del surfactante (Rosen & Kunjappu, 2012). En la micela, la parte hidrofílica del surfactante es solvatada por el agua y las cadenas lipofílicas del surfactante interactúan entre sí en el interior del agregado molecular (Tadros, 2014). Debido a sus propiedades morfológicas, las micelas han sido utilizadas como nanotransportadores, nanoencapsuladoras y nanoreactores en diferentes procesos químicos e industriales (Awad *et al.*, 2023; Sar & Saha, 2020; Sorhie *et al.*, 2022). A su vez, las propiedades micelares de surfactantes en solución acuosa ha sido evaluado como función de la concentración de surfactante en solución acuosa a diferentes condiciones termodinámicas, en donde, diferentes técnicas experimentales como dispersión de la luz, fluorescencia y dispersión de neutrones de ángulo pequeño han sido empleadas para determinar el tamaño y forma de las micelas (Almgren *et al.*, 1998; Thévenot *et al.*, 2005; Sutherland *et al.*, 2009). Particularmente, el surfactante iónico dodecil sulfato de sodio (SDS) se ha utilizado experimentalmente como surfactante modelo para explorar las propiedades morfológicas de las micelas iónicas en solución acuosa (Cui *et al.*, 2010; Cabane *et al.*, 1985; Hammouda, 2013; Palazzesi *et al.*, 2011). Este surfactante ha sido empleado en procesos de biorremediación para la eliminación de metales pesados y compuestos aromáticos en aguas residuales debido a sus capacidades para atraer iones metálicos por su parte hidrofílica y encapsular contaminantes orgánicos en la región lipofílica (Shah *et al.*, 2016; Mohanty *et al.*, 2013; Rasheed *et al.*, 2020). Para el SDS, se ha determinado la concentración micelar crítica (CMC) y el número de agregación ( $N_{aggr}$ ) en solución acuosa mediante la determinación de la tensión superficial, mediciones conductométricas (MC) y empleando la técnica de dispersión de luz estática dependiente del tiempo (DLS, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, Thévenot *et al.* (2005) reportó un valor de CMC de 8.3 mM usando MC y un  $N_{aggr}$  igual a 51 moléculas obtenido utilizando la técnica DLS. Similarmente, un  $N_{aggr}$  de 61.8 moléculas en la micela fue reportado por Pisárčik *et al.* (2015) utilizando medidas de espectroscopia de fluorescencia. A su vez, la estructura y la forma de las micelas de SDS se han estudiado mediante dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS, por sus siglas en inglés) obteniéndose un valor de  $N_{aggr}$  igual a 63 moléculas, con micelas con forma elipsoidal (Hamley & Castelletto, 2024). Sin embargo, las herramientas experimentales han sido limitadas para explorar el proceso de agregación y la formación de micelas basado en sus propiedades estructurales y dinámicas. En este sentido, las técnicas computacionales como la dinámica molecular

han permitido explorar estas propiedades de los surfactantes en las micelas a nivel molecular. Para esto, diferentes simulaciones computacionales se han realizado para caracterizar y determinar las propiedades de las micelas en solución acuosa, como el radio de giro asociado al tamaño micelar, el parámetro de excentricidad, que permite estimar la morfología de la micela, la penetrabilidad del agua en el interior de la micela y la energía de formación de las micelas en solución (Aoun *et al.*, 2015; Chun *et al.*, 2015). Mackerell Jr (1995) estudió las propiedades estructurales y dinámicas de micelas de SDS utilizando los campos de fuerza CHARMM22 y el modelo TIP3P modificado para las moléculas de SDS y agua, respectivamente. En este trabajo, se obtuvieron valores de radio de giro y radio micelar iguales a 16.02 Å y 19.70 Å, respectivamente, los cuales difieren relativamente de los valores experimentales de micelas de dodecilsulfato de litio (radio de giro = 15.4 Å y radio micelar = 18.9 Å) (Benedouch *et al.*, 1983).

Adicionalmente, Bruce *et al.* (2002) evaluaron las características estructurales de micelas formadas con 60 moléculas de SDS mediante simulaciones moleculares con los campos de fuerza PARM89 y TIP3P para describir el SDS y el agua, respectivamente. Ellos reportaron valores de radio de giro y radio micelar de 16.2 Å y 20.9 Å para la micela de SDS en agua. Además, en este trabajo, ellos indicaron que su valor difiere considerablemente del valor experimental de 22.3 Å obtenido por dispersión de rayos X (Itri & Amaral, 1991). A su vez, Yoshii & Okazaki (2007) evaluaron los factores asociados al empaquetamiento de micelas formadas por 41, 61 y 81 moléculas de SDS en agua. Ellos encontraron que las moléculas de SDS están pobremente empaquetadas en la micela formando un número de coordinación igual a 3 para los grupos hidrofílicos en el agregado micelar.

En el caso del SDS, los factores estructurales que afectan el tamaño y la forma de las micelas fueron determinados utilizando diferentes campos de fuerza con dinámica molecular tipo atomística y de grano grueso (Tang *et al.*, 2014; Lebecque *et al.*, 2017; Jalili & Akhavan, 2009; Abdel-Azeim, 2020). Del mismo modo, Roussel *et al.* (2014) estudiaron micelas de SDS con un conjunto de parámetros para simulaciones tipo grano grueso (coarse grained), átomos unidos (united-atoms) y todos los átomos (all-atoms) obtenidos de cálculos mecánico-cuánticos. Ellos encontraron que estos parámetros moleculares describen adecuadamente a las micelas de SDS en función del tamaño, forma y superficie accesible al solvente. Adicionalmente, Yoshii y colaboradores estudiaron el empaquetamiento en micelas de SDS con dinámica molecular (Yoshii *et al.*, 2016). Ellos encontraron que las fluctuaciones de la superficie de la micela son producto de las fuertes interacciones coulómbicas entre el grupo sulfato y los iones sodio produciendo un radio de giro de 13.78 Å y un volumen micelar 27.87 nm<sup>3</sup>. También, ellos indicaron que la fuerte interacción molecular del agua con el grupo hidrofílico produce la ruptura del arreglo tetrahédrico del agua. En todos estos estudios se han realizado importantes aportes en la determinación de las propiedades estructurales y dinámicas de micelas de SDS en agua descritos con diferentes combinaciones de campos de fuerza y software de simulación. No obstante, es importante examinar minuciosamente las interacciones moleculares entre la región hidrofílica y lipofílica con el agua, empleando diversas propiedades asociadas al sistema molecular, tales como la superficie accesible al solvente y el potencial de fuerza media. Asimismo, resulta imperativo explorar la capacidad

predictiva de diversos parámetros de campos de fuerza obtenidos desde servidores web, con el propósito de realizar una selección apropiada en la combinación de campos de fuerza para describir un sistema molecular.

En este sentido, el propósito de este estudio es examinar y determinar las propiedades estructurales, la solvatación y la interacción molecular de una micela de SDS (dodecil sulfato de sodio) en agua usando simulaciones de dinámica molecular. Para ello, se ha empleado la combinación de campos de fuerzas CHARMM36/TIP3P (Vanommeslaeghe & MacKerell Jr, 2012; Boonstra *et al.*, 2016) y GROMOS53A6/SPC (Oostenbrink *et al.*, 2004; Berendsen *et al.*, 1981), recomendadas por el software de simulación GROMACS-2019.1 en el archivo watermodels.dat (Van Der Spoel *et al.*, 2005), para realizar una comparación entre el alcance de estos modelos con parámetros estructurales obtenidos desde servidores web para la estimación de las propiedades a nivel molecular de las micelas de SDS en agua.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Construcción del sistema micelar en agua

La construcción de la micela en medio acuoso fue realizada usando las coordenadas de las moléculas de SDS y agua (véanse las Figuras 1a y 1b). Considerando el  $N_{aggr}$  experimental del SDS, un total de 60 moléculas fueron utilizadas para construir una micela esférica. La micela fue construida con el programa PACKMOL (Martínez *et al.*, 2009). Luego, esta micela se colocó en el centro de una caja cúbica de  $8 \times 8 \times 8 \text{ nm}^3$  utilizando la herramienta `gmx editconf` del software GROMACS-2019.1 (Van Der Spoel *et al.*, 2005). A continuación, la micela fue solvatada con un total de 17127 moléculas de agua usando la herramienta `gmx solvate`. Estas moléculas de agua estaban contenidas en una caja con las mismas dimensiones geométricas. Los iones sodio ( $\text{Na}^+$ ) fueron agregados de forma aleatoria dentro del sistema usando la herramienta `genion` del software GROMACS-2019.1 (Van Der Spoel *et al.*, 2005). Una representación del sistema inicial se muestra en la Figura 1c.

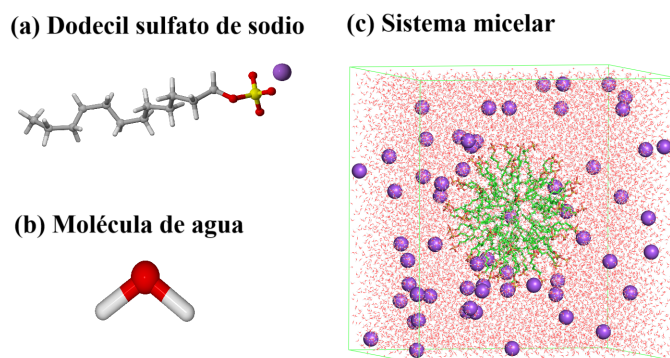


Figura 1: Configuración inicial del sistema formado por un agregado molecular de 60 moléculas de Dodecil Sulfato de Sodio (SDS) en agua. Fuente: Elaboración propia.

## 2.2. Descripción de los campos de fuerzas

Para describir las moléculas presentes en el sistema se usaron dos combinaciones de campos de fuerzas: (1) CHARMM36/TIP3P y (2) GROMOS53A6/SPC. Los campos de fuerza CHARMM36 y GROMOS53A6 fueron utilizados para describir al surfactante SDS. En este caso, esta combinación campos de fuerza fue seleccionada como sugerencia del software GROMACS. A su vez, los modelos TIP3P y SPC fueron empleados en la descripción del agua. Los campos de fuerza dividen la energía total en una contribución asociada a los términos enlazantes de las moléculas y una contribución asociada a las interacciones intermoleculares entre las especies presentes. La forma para calcular la energía total usando el modelo CHARMM36 puede ser revisado en Mackerell Jr (1995), y para el modelo GROMOS53A6 puede ser observado en la referencia Oostenbrink *et al.* (2004). Las diferencias entre estos modelos son observadas en la determinación de las energías de enlaces, ángulos y las interacciones de van der Waals. La forma general de la energía total para el modelo CHARMM36 es definido en la ecuación 1.

$$E_{\text{total}} = \sum_{\text{enlaces}} k_b(l - l_o)^2 + \sum_{\text{angulos}} k_a(\theta - \theta_o)^2 + \sum_{\text{dihedrales}} k_\phi(1 + \cos(n\phi - \delta)) + \sum_{\text{impropio}} k_\omega(\omega - \omega_o)^2 \\ + \sum_{U-B} k_u(u - u_o)^2 + \sum_i \sum_{i \neq j} 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{R_{\text{min-}ij}}{R_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{R_{\text{min-}ij}}{R_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_i \sum_{i \neq j} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}}. \quad (1)$$

A su vez, la forma general de la energía total para el modelo GROMOS53A6 es definido en la Ecuación 2:

$$E_{\text{total}} = \sum_{\text{enlaces}} \frac{k_b}{4} (l^2 - l_0^2)^2 + \sum_{\text{angulos}} \frac{k_a}{2} (\cos \theta - \cos \theta_0)^2 + \sum_{\text{dihedral}} k_\phi [1 + \cos(\delta_n) \cos(m_n \phi_n)] \\ + \sum_{\text{impropio}} \frac{k_\omega}{2} (\omega - \omega_0)^2 + \sum_{\text{par}, ij} \left[ \left( \frac{C_{12,ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{C_{6,ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{\text{par}, ij} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \epsilon r_{ij}}. \quad (2)$$

En ambas ecuaciones, el primer término representa los estiramientos de enlace donde  $k_b$  es la constante de fuerza de enlace y  $(b - b_0)$  es la distancia desde el equilibrio que el átomo se ha movido. El segundo término en la ecuación representa los ángulos de enlace donde  $k_a$  es la constante de fuerza angular y  $(\theta - \theta_0)$  es el ángulo desde el equilibrio entre 3 átomos enlazados. El tercer término corresponde a los ángulos de torsión donde  $k_\phi$  es la constante de fuerza torsional,  $n$  es la multiplicidad de la función,  $\phi$  es el ángulo dihedral y  $\delta$  es el desplazamiento de fase. El cuarto término representa los impropios, donde  $k_\omega$  es la constante de fuerza y  $(\omega - \omega_0)$  es la variación del ángulo fuera del plano. El componente de Urey-Bradley representa la flexión angular mediante interacciones no enlazadas 1,3, donde  $k_u$  es la constante de fuerza y  $(u - u_0)$  es la distancia entre los átomos 1,3 en el potencial armónico. El campo de fuerza GROMOS53A6 no tiene en su ecuación el término Urey-Bradley. A su vez, las fuerzas no enlazantes se aplican a pares de átomos separados por al menos tres enlaces. La energía de van der Waals (VDW) se calcula con un potencial de Lennard-Jones estándar de 12-6 y la energía electrostática con un potencial de Coulomb.

Tabla 1: Parámetros intramoleculares (longitud y ángulo de enlace) e intermoleculares (van der Waals y electrostáticos) de los modelos TIP3P y SPC para el agua.

Modelo TIP3P			
	$\epsilon$ kJ/mol	$\sigma$ nm	Cargas atómicas
OW	0.1506	0.63659	$-0.834e$
HW	0.04001	0.19246	$+0.417e$
Distancia (O-H) nm	$K_b$ kJ/(mol·nm <sup>2</sup> )	Ángulo (H-O-H)	$K_a$ kJ/(mol·rad <sup>2</sup> )
0.0957	376560.0	104.52°	460.24
Modelo SPC			
	C6 kJ/(mol·nm <sup>6</sup> )	C12 kJ/(mol·nm <sup>12</sup> )	Cargas atómicas
OW	$2.6175 \times 10^{-3}$	$2.6341 \times 10^{-6}$	$-0.820e$
HW	—	—	$+0.410e$
Distancia (O-H) (nm)	$k_b$ kJ/(mol·nm <sup>2</sup> )	Ángulo (H-O-H)	$k_a$ kJ/(mol·rad <sup>2</sup> )
0.1000	545000	109.47°	383

Tabla 2: Cargas atómicas de los átomos en el grupo sulfato y el grupo metileno unido a la parte hidrofílica.

CHARMM3636				GROMOS53A6			
Átomo	Carga atómica	Átomo	Carga atómica	Átomo	Carga atómica	Átomo	Carga atómica
S	$+1.330e$	C $_{\alpha}$	$-0.280e$	S	$+0.950e$	C $_{\alpha}$	$+0.204e$
OM	$-0.650e$	H	$+0.090e$	OM	$-0.589e$	H	$+0.029e$
OA	$-0.280e$			OA	$-0.445e$		

Los parámetros intra e intermoleculares para los campos de fuerza CHARMM36 y TIP3P fueron obtenidos desde el servidor web CHARMM-GUI (Lee *et al.*, 2016). En cambio, para los campos de fuerza GROMOS53A6 y SPC, los parámetros estructurales fueron obtenidos desde el servidor web Automated Topology Builder (ATB) (Koziara *et al.*, 2014) y los parámetros intermoleculares fueron obtenidos desde el repositorio del programa GROMACS-versión 2019.1 (Van Der Spoel *et al.*, 2005). Para la molécula de agua, los parámetros estructurales e intermoleculares de los modelos son mostrados en la Tabla 1. En la parte electrostática, las cargas atómicas de los átomos en el grupo sulfato ( $-\text{OSO}_3^-$ ) y el grupo metileno unido a la parte hidrofílica del surfactante son diferentes para cada uno de los campos de fuerzas (ver Tabla 2). Para el ión sodio ( $\text{Na}^+$ ), la carga atómica utilizada en ambos campos de fuerza fue  $q = +1.000e$ .

## 2.3. Condiciones de las simulaciones

El software GROMACS-versión 2019.1 (Van Der Spoel *et al.*, 2005) fue utilizado para realizar las simulaciones moleculares. Inicialmente, el sistema fue relajado con el método de descenso pronunciado. Luego, a la configuración final obtenida de la optimización, se le aplicó una dinámica molecular tipo NPT de 50 ns. En esta simulación, las velocidades iniciales fueron generadas usando una distribución de Maxwell a una temperatura de 300 K y las ecuaciones de movimiento fueron integradas usando el algoritmo de Verlet con un paso del tiempo de 1 fs. El sistema se trató bajo condiciones límites periódicas en todas las direcciones.

El método de Nosé-Hoover (Nosé, 1984) fue usado para controlar la temperatura del sistema a 300 K con una constante de relajación para el termostato de 1.0 ps.

El método de Parrinello-Rahman (Parrinello & Rahman, 1981) fue usado para controlar la presión del sistema a 1 bar con una constante de acoplamiento para el baróstato de 2.0 ps. Las interacciones de van der Waals fueron determinadas con el procedimiento de Lennard-Jones usando un radio de interacción de 2.40 nm y las interacciones electrostáticas fueron determinadas con el procedimiento de mallado de Ewald (PME) (Essmann *et al.*, 1995).

Las variables y propiedades obtenidas de las simulaciones fueron almacenadas cada 5 ps. Los últimos 10 ns de las simulaciones fueron utilizadas para determinar el valor de las propiedades estructurales y dinámicas. En ambos sistemas, las varianzas asociadas a la energía total fueron mínimas después de los 40 ns. Para el sistema con la combinación de campos de fuerza GROMOS53A6/SPC, la energía total fue de  $(-631148 \pm 2.4)$  kJ/mol. En cambio, con la combinación de campos de fuerza CHARMM36/TIP3P fue de  $(-574212 \pm 4.5)$  kJ/mol. Esta desviación en los valores de energía total indica que ambos sistemas se encuentran en equilibrio.

## 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1. Morfología de la micela

En esta parte, para explorar el tamaño y la forma de la micela, el radio de giro ( $R_g$ ) de la micela fue determinado de la trayectoria de las simulaciones usando la herramienta de análisis `gmx gyrate` de GROMACS-2019.1 (ver Figura 2).

En la Figura 2a se observa como el  $R_g$  para la combinación de campos de fuerza CHARMM36/TIP3P es ligeramente más alto que el valor obtenido con la combinación de campos de fuerza GROMOS53A6/SPC.

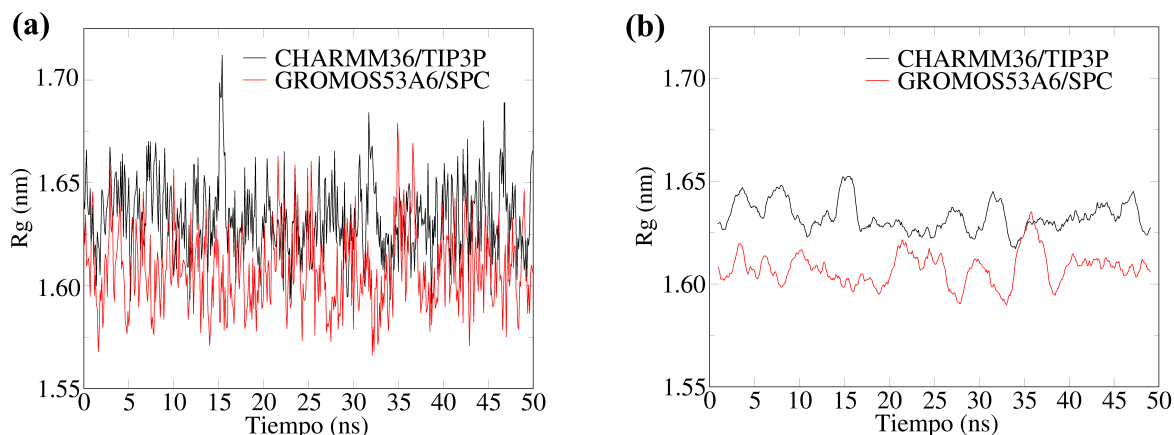


Figura 2: (a) Evolución del radio de giro de la micela de SDS en agua como función del tiempo y (b) Promedio del radio de giro de la micela de SDS en agua como función del tiempo. Fuente: Elaboración propia

Tabla 3: Distancia extremo-extremo ( $d_{\text{ext-ext}}$ ) del surfactante SDS, radio de giro y radio micelar obtenido para la micela de SDS usando diferentes modelos de energía potencial.

Modelos	$d_{\text{ext-ext}}$ en Å	$R_g$ en Å	$R_m$ en Å
CHARMM36/TIP3P	$12.90 \pm 0.20$	$16.33 \pm 0.18$	$21.08 \pm 0.24$
GROMOS53A6/SPC	$12.22 \pm 0.24$	$16.08 \pm 0.19$	$20.75 \pm 0.25$
Valores obtenidos en otros trabajos y valor experimental	—	$16.20 \pm 0.12$ (Shelley et al., 1990) $16.13 \pm 0.10$ (Lebeceque et al., 2017) $16.40 \pm 0.04$ (Chun et al., 2015)	$20.90 \pm 0.15$ (Shelley et al., 1990) $20.30 \pm 0.30$ (Lebeceque et al., 2017) $21.20 \pm 0.05$ (Chun et al., 2015) $22.00\text{--}22.30$ (Exp.) (Itri y Amaral, 1991)

Del mismo modo, la Figura 2b muestra como el valor promedio de  $R_g$  tiene ligeras fluctuaciones para las diferentes combinaciones de campos de fuerza a lo largo de la simulación, lo cual indica los cambios estructurales y dinámicos de la micela en el agua. Seguidamente, utilizando los valores de  $R_g$ , el radio de la micela ( $R_m$ ) fue determinado usando la ecuación 3:

$$R_m = \sqrt{\frac{5}{3}} R_g. \quad (3)$$

Dependiendo de la combinación de campos de fuerza, las magnitudes obtenidas fueron ligeramente diferentes (ver Tabla 3).

La combinación de los campos de fuerza CHARMM36/TIP3P estima un valor más alto para el  $R_m$  en comparación con la combinación de los campos de fuerza GROMOS53A6/SPC. En este estudio, los valores de  $R_g$  y  $R_m$  son consistentes con los reportados en otras simulaciones usando otras combinaciones de campos de fuerza (ver Tabla 3). A su vez, MacKerell reportó valores de radio de giro y radio micelar de  $16,02 \text{ Å}$  y  $19,70 \text{ Å}$ , lo cual indica que los valores obtenidos usando los campos de fuerza CHARMM36/TIP3P difieren ligeramente en  $1.90\%$  y  $6.55\%$ , respectivamente.



Para el caso de Bruce y colaboradores, ellos reportaron valores de radio de giro y radio micelar de 16.2 Å y 20.9 Å para la micela de SDS. Estos valores difieren en 0,80 % y 4.12 % para los valores obtenidos con los campos de fuerza CHARMM36/TIP3P. A su vez, con los valores obtenidos con los campos de fuerza GROMOS53A6/SPC, los valores difieren porcentualmente en 0.75 % y 0.72 %. En este caso, la combinación de campos de fuerza GROMOS53A6/SPC reproduce valores muy similares a los obtenidos por Bruce y colaboradores. También, es importante mencionar que hay notables diferencias en el radio micelar obtenido con los campos de fuerza CHARMM36/TIP3P.

A su vez, la combinación de campos de fuerza CHARMM36/TIP3P estima un valor de  $R_m$  igual a  $(21.08 \pm 0.24)$  Å, el cual tiene un error porcentual del 4.18 % con respecto al reportado experimentalmente. En cambio, la combinación de campos de fuerza GROMOS53A6/SPC estima un valor de  $R_m$  igual a  $(20.75 \pm 0.25)$  Å con un error porcentual de 5.68 %, lo cual corrobora que la combinación de campos de fuerza CHARMM36/TIP3P son más adecuados para la estimación de esta propiedad estructural.

Adicionalmente, la distancia extremo-extremo ( $d_{\text{ext-ext}}$ ) del surfactante SDS en la micela fue estimada en cada sistema micelar (ver Tabla 3). En ambos sistemas, la estructura del SDS está plegada en el equilibrio. En este caso, la estructura del surfactante SDS se encuentra más extendida en el sistema molecular que fue descrito con los campos de fuerzas CHARMM36 y TIP3P. En cambio, la estructura del surfactante SDS en el sistema micelar descrito con los campos de fuerza GROMOS53A6 y SPC tiene una conformación espacial más plegada. Una representación de la conformación promedio del SDS en la micela es mostrado en las Figuras 3a y 3b. MacKerell reportó un valor de 19.70 Å, una distancia medida desde el centro de masa de la micela hasta el átomo de azufre (S) del grupo hidrofílico (Mackerell Jr, 1995). En este caso, la distancia extremo-extremo no es una medida representativa del radio micelar. Sin embargo, permite identificar si las moléculas de surfactantes están extendidas o plegadas en el arreglo conformacional de la micela. Del mismo modo, en la Figura 3, la inspección visual indica que el agregado micelar simulado con los campos de fuerza CHARMM36 y TIP3P tiene forma elipsoidal y el sistema micelar descrito con los campos de fuerza GROMOS53A6 y SPC mantiene una forma semiesférica. Para corroborar la morfología observada, la excentricidad ( $e$ ) de ambas micelas fue calculada usando la siguiente expresión:  $e = 1 - \frac{I_{\text{min}}}{I_{\text{prom}}}$  donde  $I_{\text{min}}$  es el momento de inercia con valor mínimo para la micela y  $I_{\text{prom}}$  es el momento de inercia promedio (Bruce *et al.*, 2002). Los valores obtenidos fueron 0.874 y 0.885 para la combinación de campos de fuerzas GROMOS53A6/SPC y CHARMM36/TIP3P, respectivamente. Estos resultados sugieren que ambas micelas tienen formas elipsoidales.

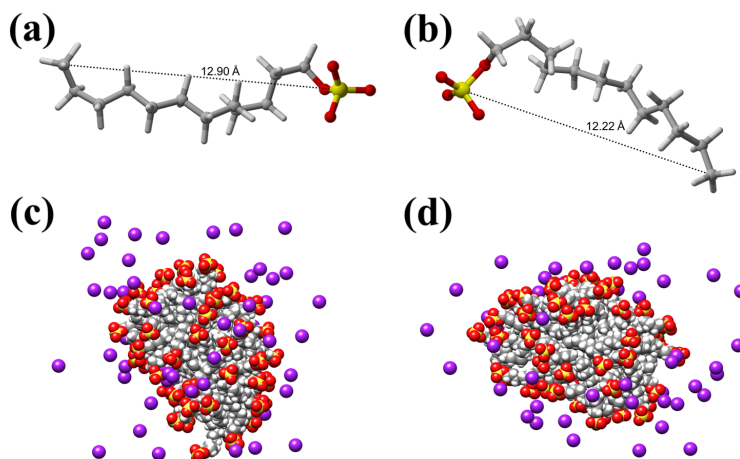


Figura 3: (Distancia extremo-extremo usando una estructura de SDS obtenida de la configuración final: (a) CHARMM36/TIP3P y (b) GROMOS53A6/SPC. Configuración final de la micela de SDS en agua: (c) CHARMM36/TIP3P y (d) GROMOS53A6/SPC.

Fuente: Elaboración propia.

Esto es consecuencia del arreglo conformacional (extendida y semiplegada) que tiene la estructura del SDS dentro del agregado micelar a lo largo de la simulación para aumentar su estabilidad en el medio acuoso. En ambos casos, la estructura micelar tiene las cadenas lipofílicas en el interior de la micela y los grupos sulfato en contacto directo con las moléculas de agua (ver Figuras 3 c y 3 d ).

### 3.2. Superficie accesible al solvente y solvatación de la micela en agua

El arreglo molecular del surfactante en la micela a lo largo de la simulación afecta su proceso de solvatación en agua. Este autoensamblaje del surfactante en el agregado micelar es consecuencia del efecto hidrofóbico, en donde la parte hidrofílica está en contacto con el agua favoreciendo el proceso de solvatación y la parte lipofílica se encuentra en el interior de la micela para reducir su repulsión con el agua. Para evaluar la afinidad de la micela con el medio acuoso, se determinaron los valores de superficie accesible al solvente (SAS) y la energía libre de solvatación a partir de las simulaciones (Eisenhaber *et al.*, 1995; Eisenberg & McLachlan, 1986). Para esto, se ha empleado la herramienta `gmx sasa` de GROMACS-2019.1 para analizar la SAS de la micela completa y de los diferentes grupos moleculares presentes en el surfactante (grupo metileno unido al grupo sulfato ( $-\text{CH}_2$ ), grupo sulfato ( $-\text{OSO}_3^-$ , grupo hidrofílico) y la cadena alifática (grupo lipofílico)).

En la Tabla 4, se muestran los valores obtenidos para la SAS usando las diferentes combinaciones de campos de fuerzas. Para la micela completa, los valores de SAS son ligeramente diferentes para la combinación de campos de fuerzas CHARMM36/TIP3P y GROMOS53A6/SPC, siendo ligeramente mayor el valor obtenido con la combinación de campos de fuerzas CHARMM36/TIP3P. Del mismo modo, se observa que la combinación de los campos de fuerzas GROMOS53A6 y SPC predice un valor promedio de SAS más alto

Tabla 4: Valores promedio de Superficie Accesible al Solvente (SAS) y energías libres de solvatación ( $\Delta G_{\text{solv}}$ ) obtenidos para la micela de surfactante SDS.

Modelo	Área accesible al solvente (nm <sup>2</sup> )			
	Micela	Grupo hidrofílico	Grupo Lipofílico	Grupo -C <sub>α</sub> H <sub>2</sub>
CHARMM3636/TIP3P	101.85±2.72	104.90±1.73	67.56±2.18	71.38±1.25
GROMOS53A6/SPC	97.75±2.71	109.66±1.64	67.33±1.97	70.76±1.22
Modelo	$\Delta G_{\text{solv}}$ (kJ/mol)			
	Micela	Grupo hidrofílico	Grupo Lipofílico	Grupo -C <sub>α</sub> H <sub>2</sub>
CHARMM3636/TIP3P	-143.50±4.02	-249.93±4.47	123.23±4.71	267.32±3.99
GROMOS53A6/SPC	-391.69±8.94	-596.32±8.98	96.24±3.21	265.30±4.10

para la parte hidrofílica de la micela que los campos de fuerza CHARMM36 y TIP3P, lo que indica que dicha combinación predice una fuerte interacción entre el grupo sulfato del surfactante SDS y el agua como consecuencia del arreglo micelar en el medio acuoso, donde el grupo sulfato está en contacto directo con el agua. Para la parte lipofílica, que corresponde a las cadenas alifáticas localizadas en el interior de la micela, los resultados del SAS total obtenidos para las dos combinaciones de campos de fuerzas son similares entre sí.

Para la cadena lipofílica del surfactante SDS, el valor de SAS total tiene valores de  $(67.56 \pm 2.18)$  nm<sup>2</sup> y  $(67.33 \pm 1.97)$  nm<sup>2</sup> para la combinación de campos de fuerzas CHARMM36/TIP3P y GROMOS53A6/SPC, respectivamente. Estructuralmente, esto indica que los modelos CHARMM36 y GROMOS53A6 describen de forma similar el área accesible al solvente para los grupos metilenos y el grupo metil de las cadenas alifáticas. A pesar de la longitud de la cadena alifática, su valor de SAS total indica una baja exposición a la interacción con las moléculas de agua del sistema. También, se puede observar que los valores de SAS total del grupo metileno unido al grupo hidrofílico sulfato son muy similares para ambos campos de fuerzas combinados. Para el tamaño del grupo metileno, los valores de SAS total sugieren una alta disponibilidad de contacto de estos grupos con las moléculas de agua que hidratan al grupo sulfato (ver Tabla 4).

A su vez, se calcularon las energías libres de solvatación de la micela y de los grupos moleculares presentes en el surfactante SDS mediante el procedimiento desarrollado por (Eisenberg & McLachlan, 1986) para las dos combinaciones de campos de fuerzas. Estos valores son mostrados en la Tabla 4. Los valores de energía de solvatación indican que este proceso para la micela en agua es muy favorable. En este caso, la combinación de modelos GROMOS36A6/SPC predice un valor de energía de solvatación altamente negativo, el doble de grande que el obtenido para la combinación de campos de fuerzas CHARMM36/TIP3P. La magnitud de este valor sugiere una mayor estabilidad en la interacción con el agua. Para el grupo hidrofílico, los resultados muestran la misma tendencia que para la micela, con un valor de energía de solvatación muy negativo para la combinación de los campos de fuerza GROMOS36A6/SPC (ver Tabla 4). Este comportamiento es consistente con la alta hidrofiliidad que muestra el surfactante SDS en agua debido al grupo -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Para el grupo lipofílico y el grupo -C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>, los valores de energía de solvatación positiva obtenida con la combinación de los campos de fuerza CHARMM36/TIP3P predicen una alta lipofiliidad para la

cadena alifática del surfactante y para el grupo metileno, lo que indica que la interacción con el agua es desfavorable. Estos resultados son coherentes con la naturaleza hidrofóbica del grupo metileno y la cadena alifática.

Para el caso del grupo metileno, ambas combinaciones de campos de fuerzas predicen valores positivos similares de energías de solvatación. En cambio, para las cadenas alifáticas, el valor obtenido para la combinación de los modelos CHARMM36/TIP3P es mayor que el calculado con la combinación de los modelos GROMOS36A6/SPC. Estos resultados son consistentes con la naturaleza de la molécula de surfactante SDS. Estos resultados sugieren que los parámetros asociados a los campos de fuerza afectan considerablemente la estimación de las energías de solvatación de las especies moleculares en los sistemas simulados y, por lo tanto, son valores relativos a la combinación de los campos de fuerza utilizados.

### 3.3. Función de distribución radial (RDF)

En esta parte, se evaluó la interacción ión-dipolo entre el grupo sulfato ( $-\text{OSO}_3^-$ ) y el agua, así como la interacción electrostática entre el grupo ( $-\text{OSO}_3^-$ ) y el ión sodio ( $\text{Na}^+$ ) mediante la función de distribución radial (RDF). En ambos casos, el centro de masa se tomó sobre el grupo funcional  $-\text{OSO}_3^-$  y para el agua se evaluó el RDF usando la molécula completa. En las Figuras 4a (arriba) y 4b (arriba) se muestran las funciones de distribución radial de la interacción entre el grupo  $-\text{OSO}_3^-$  y el agua usando las diferentes combinaciones de campos de fuerzas. En ambos casos, se observa un primer pico de interacción localizados a una distancia de  $r = 1.78 \text{ \AA}$  para los campos de fuerza CHARMM36/TIP3P y  $r = 1.88 \text{ \AA}$  para los campos de fuerza GROMOS53A6/SPC. Estas distancias obtenidas son características de la interacción tipo puente de hidrógeno entre los átomos de hidrógeno presentes en el agua y los oxígenos pertenecientes al grupo  $-\text{OSO}_3^-$  formando una primera capa de solvatación alrededor de este grupo hidrofílico. La intensidad del primer pico obtenido con los modelos CHARMM36 y TIP3P es mayor que la de los modelos GROMOS53A6/SPC, lo que indica que, desde el punto de vista estructural, la combinación de modelos CHARMM36/TIP3P predice una interacción ión-dipolo más fuerte.

Para el primer pico de solvatación, los números de coordinación obtenidos fueron 3.868 para los campos de fuerza GROMOS53A6/SPC y 3.960 para los campos de fuerza CHARMM36/TIP3P. Estos resultados sugieren que cuatro moléculas de agua solvatan efectivamente al grupo  $-\text{OSO}_3^-$  en la primera capa de solvatación. Del mismo modo, no hay diferencias notables en estos valores para los campos de fuerzas.

Los RDFs muestran un segundo pico de interacción asociado a la formación de una segunda capa de solvatación alrededor del grupo  $-\text{OSO}_3^-$  hidratado con agua, lo cual está asociada a la interacción entre las moléculas de agua de la segunda capa de solvatación con las moléculas de agua que solvatan al grupo  $-\text{OSO}_3^-$ . Este pico está localizado a una distancia  $r = 2.86 \text{ \AA}$  para la combinación de campos de fuerza CHARMM36/TIP3P y  $r = 2.90 \text{ \AA}$  para la combinación de campos de fuerza GROMOS53A6/SPC. En este caso, estos valores son similares para ambos campos de fuerza, lo cual indica que estos modelos predicen de la misma manera la

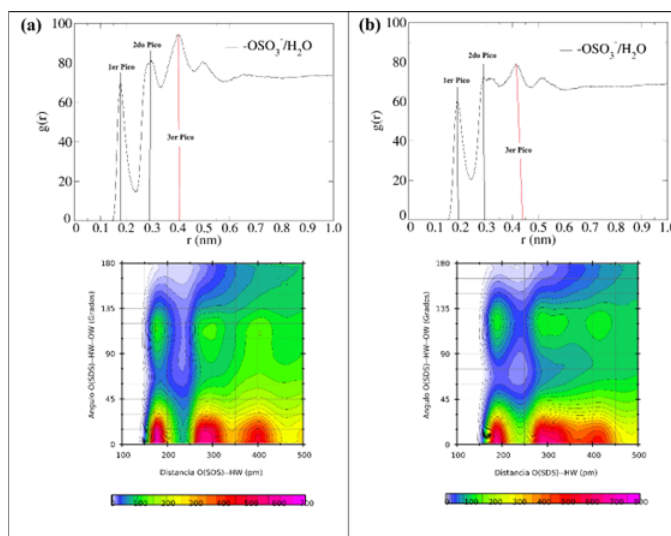


Figura 4: (Función de distribución radial ( $g(r)$ ) y función de distribución combinada (CDF) para la interacción molecular entre el grupo sulfato y el agua. (a) Modelo CHARMM36/TIP3P y (b) Modelo GROMOS53A6/SPC. Fuente: Elaboración propia.

posición de la segunda capa de solvatación asociada a la interacción molecular entre las moléculas de agua de la primera capa de solvatación con las moléculas de agua localizadas en la segunda capa de solvatación.

Basándose en la intensidad del segundo pico, la combinación de los campos de fuerza CHARMM36/TIP3P estima una fuerte interacción entre las moléculas de agua en comparación con la combinación de los modelos GROMOS53A6 y SPC. Del mismo modo, existe un tercer pico de interacción molecular localizado a distancias muy similares ( $r = 3.98 \text{ \AA}$  para CHARMM36/TIP3P y  $r = 4.14 \text{ \AA}$  para GROMOS53A6/SPC) para los modelos de campos de fuerzas utilizados. La posición de este pico indica la formación de una tercera capa de solvatación asociada a la interacción dipolo-dipolo que involucra la formación de puentes de hidrógeno entre estas moléculas de agua de cada capa de solvatación. La intensidad del pico obtenido para la combinación de campos de fuerza CHARMM36/TIP3P sugieren que esta interacción molecular entre las moléculas de agua es más fuerte. Estos resultados son similares con los reportados por Tang *et al.* (2014) y Abdel-Azeim (2020).

En las Figuras 4(a)(abajo) y 4(b)(abajo) se muestran las funciones de distribución combinada (CDF) que evalúan la variación del ángulo del puente de hidrógeno formado entre los átomos de oxígeno (sulfato), hidrógeno (agua) y oxígeno (agua) en función de la distancia entre los enlaces de hidrógeno formados por los oxígenos del grupo  $-\text{OSO}_3-$  y los hidrógenos de las moléculas de agua. Estas figuras muestran tres zonas de color rojo bien definidas asociadas a las capas de solvatación. En ambos casos, el comportamiento observado sugiere que el ángulo formado para el enlace de hidrógeno es inferior a  $30^\circ$  para cada combinación de campos de fuerza. A su vez, estas figuras indican que la apertura máxima de este ángulo es de aproximadamente  $45^\circ$  para la formación del enlace de hidrógeno. Para estas figuras, la combinación de campos de

Tabla 5: Número total y tiempo de vida de los enlaces de hidrógeno formados entre el grupo sulfato y las moléculas de agua presentes en el sistema.

Modelo	Número de enlaces de hidrógeno	Tiempo de vida de enlace de hidrógeno
CHARMM36/TIP3P	388.08±9.27	50.96 ps
GROMOS53A6/SPC	315.16±10.34	51.21 ps

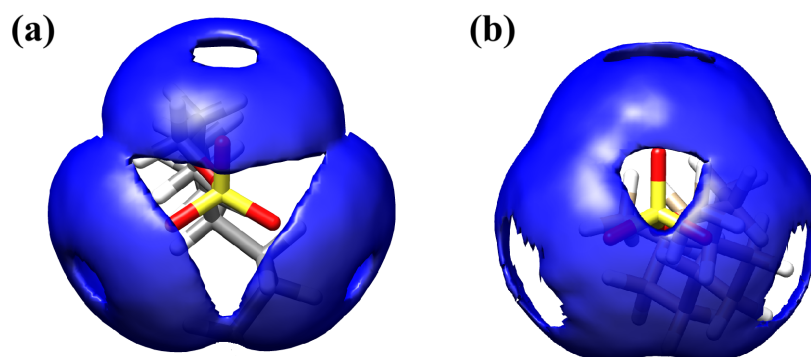


Figura 5: Isosuperficie de la Función de Distribución Espacial (SDF por sus siglas en inglés) para la interacción molecular entre el grupo sulfato con el agua. (a) Modelo CHARMM36/TIP3P y (b) Modelo GROMOS53A6/SPC. Fuente: Elaboración propia.

fuerza de CHARMM36/TIP3P y GROMOS53A6/SPC describen un comportamiento similar.

Además, en la Tabla 5 se muestran los valores del número total de enlaces de hidrógeno entre el grupo sulfato y el agua, junto con sus respectivos tiempos de vida. Desde el punto de vista estructural, los modelos CHARMM36/TIP3P predicen un mayor número de enlaces de hidrógeno para el sistema, lo cual sugiere que esta combinación de modelos describe de una forma más precisa las interacciones electrostáticas favoreciendo la formación de puentes de hidrógeno. Esto corrobora que la combinación de los modelos CHARMM36/TIP3P predice una mejor solvatación de la parte hidrofílica de la micela en comparación con los modelos GROMOS53A6/SPC.

A su vez, estos modelos combinados muestran tiempos de vida similares (ver Tabla 5), lo cual indica que la dinámica de los enlaces de hidrógeno es consistente entre las dos combinaciones de campos de fuerza, a pesar de las diferencias en el número total de enlaces de hidrógeno.

Visualmente, la interacción efectiva del grupo  $-\text{OSO}_3^-$  con las moléculas de agua puede describirse mediante la función de distribución espacial (SDF, por sus siglas en inglés). En este caso, la combinación de los modelos CHARMM36/TIP3P muestra una isosuperficie más definida para esta interacción molecular (ver Figura 5(a)) que los modelos GROMOS53A6/SPC (ver Figura 5(b)).

Adicionalmente, la interacción molecular entre el grupo  $-\text{OSO}_3^-$  y el ión sodio distribuido en la fase acuosa fue evaluada en esta parte. En la Figura 6 se observan dos picos de interacción bien definidos para las

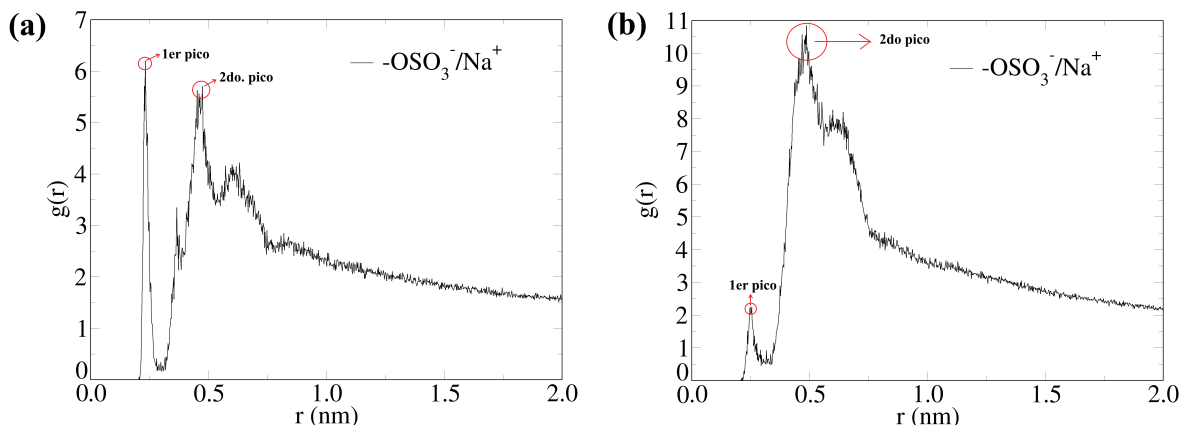


Figura 6: Función de distribución radial ( $g(r)$ ) para la interacción molecular entre el grupo sulfato y los iones sodio. (a) Modelo CHARMM36/TIP3P y (b) Modelo GROMOS53A6/SPC. Fuente: Elaboración propia.

RDF en posiciones muy similares para ambas combinaciones de campos de fuerza. Se observa un primer pico de interacción molecular localizado a una distancia de 2.32 Å para la combinación de los modelos CHARMM36/TIP3P y a una distancia de 2.54 Å para la combinación de los modelos GROMOS53A6/SPC. Para los campos de fuerza CHARMM36/TIP3P, el pico de interacción es más intenso que el obtenido para los modelos GROMOS53A6/SPC. La posición de este pico sugiere que el ión sodio interacciona con el grupo  $-\text{OSO}_3^-$  que se encuentra solvatado con agua.

El segundo pico se localiza a una distancia de 4.74 Å y 4.88 Å para los campos de fuerza CHARMM36 / TIP3P y GROMOS53A6 / SPC, respectivamente. Esto indica que una segunda capa de iones sodio se forma alrededor de los grupos  $-\text{OSO}_3^-$  presentes en la micela. En este caso, la intensidad del segundo pico es más baja para la combinación de los modelos CHARMM36/TIP3P, lo que es consistente con la repulsión entre los iones sodio que interactúan con los grupos  $-\text{OSO}_3^-$  en la micela y los iones sodio que forman la doble capa dieléctrica interfacial alrededor de la micela. Estos resultados son similares a los reportados por Goh *et al.* (2015) y Tang *et al.* (2014). A su vez, se observa un tercer pico mejor definido para la combinación de campos de fuerzas CHARMM36/TIP3P, el cual está ubicado a una distancia de 6.00 Å. Para este tercer pico la posición para ambos campos de fuerzas es similar. Sin embargo, la intensidad para la combinación de campos de fuerzas CHARMM36/TIP3P es menor al valor obtenido para los modelos GROMOS53A6/SPC (ver Figura 6). En ambas combinaciones de campos de fuerza, la interacción está sujeta a la magnitud de la distribución de carga para el grupo  $-\text{OSO}_3^-$  que es diferente para los campos de fuerza CHARMM36 y GROMOS53A6 utilizados en las simulaciones.

### 3.4. Potencial de Fuerza media (PMF)

En esta parte, el potencial de fuerza media para las interacciones entre el grupo sulfato con las moléculas de agua y los iones sodio fue determinado a una temperatura  $T = 300$  K usando las funciones de distribución

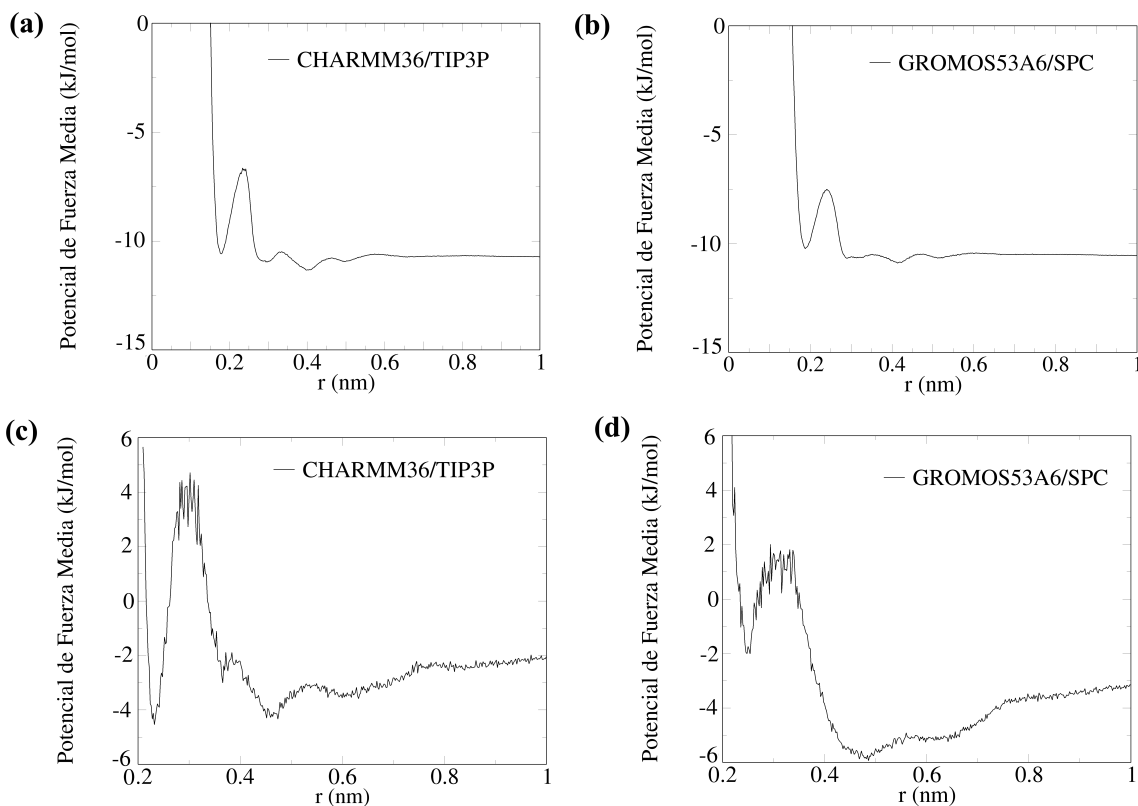


Figura 7: Potencial de fuerza media para la interacción molecular entre el grupo sulfato y el agua usando los modelos: (a) CHARMM36/TIP3P y (b) GROMOS53A6/SPC. Potencial de fuerza media para la interacción molecular entre el sulfato y los iones sodio usando los modelos: (a) CHARMM36/TIP3P, y (b) GROMOS53A6/SPC. Fuente: Elaboración propia

radial ( $g(r)$ ) como una función de la distancia de interacción. Para esto, la ecuación 4 fue utilizada:

$$PMF(r) = -k_B T \ln g(r). \quad (4)$$

En las Figuras 7a y 7b se muestra la variación del PMF asociada a la interacción entre el grupo  $-\text{OSO}_3^-$  y las moléculas de agua como una función de la distancia de interacción para las distintas combinaciones de campos de fuerza. La combinación de campos de fuerza CHARMM36 y TIP3P sugieren una fuerte interacción ión-dipolo entre el grupo  $-\text{OSO}_3^-$  y el agua a una distancia de 1.78 Å con una energía libre de  $-10.59$  kJ/mol. En cambio, para la combinación de campos de fuerza GROMOS53A6 y SPC, la energía libre obtenida para esta interacción estable fue de  $-10.24$  kJ/mol. Entre ambas energías hay una ligera diferencia de  $-0.35$  kJ/mol, la cual indica que ambas combinaciones de campos de fuerza predicen valores muy similares para la interacción estable tipo enlace de hidrógeno entre el grupo  $-\text{OSO}_3^-$  y el agua.

Del mismo modo, ambos modelos muestran una barrera energética para la transferencia de las moléculas de agua desde la segunda capa de solvatación hacia la primera capa de solvatación. Para los campos de fuerza CHARMM36 y TIP3P esta barrera energética tiene un valor de 4.33 kJ/mol y para los campos de fuerza



GROMOS53A6 y SPC su valor fue de 3.18 kJ/mol, lo cual muestra una diferencia de 1.15 kJ/mol entre ambas estimaciones. Esto indica que la combinación de los campos de fuerzas CHARMM36/TIP3P predice una barrera de energía libre más alta para el intercambio de moléculas de agua entre las capas de solvatación.

También, el PMF asociado a la interacción electrostática entre el grupo  $-\text{OSO}_3^-$  y el ión sodio son mostrados en las Figuras 7c y 7d. Estas figuras corroboran la existencia de una interacción muy favorable para ambas combinaciones de campos de fuerzas. En este caso, valores de energías libres favorables de  $-4.54$  kJ/mol y  $-2.01$  kJ/mol fueron obtenidos para la interacción electrostática usando la combinación de campos de fuerzas CHARMM36/TIP3P y GROMOS53A6/SPC, respectivamente. Del mismo modo, una barrera energética está presente para el intercambio de iones sodio en la doble capa interfacial formada alrededor de la micela. Para la combinación de los campos de fuerzas CHARMM36/TIP3P es mayor a la obtenida con la combinación de campos de fuerzas GROMOS53A6/SPC. Estos resultados sugieren que la distribución de carga sobre el grupo sulfato y la molécula de agua controlan la magnitud de la interacción molecular en el sistema molecular estudiado.

## 4. CONCLUSIONES

Las simulaciones de dinámica molecular realizadas con la combinación de campos de fuerza CHARMM36/TIP3P y GROMOS53A6/SPC permitieron caracterizar las propiedades estructurales y dinámicas de la micela de dodecil sulfato de sodio (SDS) en agua. Los resultados mostraron que los campos de fuerza CHARMM36/TIP3P predicen un mayor radio de giro y un mayor número de enlaces de hidrógeno entre el grupo sulfato y el agua, indicando una interacción ión-dipolo más fuerte y una mejor solvatación de la parte hidrofílica del surfactante SDS en la micela. Por otro lado, la combinación de campos de fuerza GROMOS53A6/SPC estimaron una alta energía libre de solvatación de la micela en agua. Sin embargo, estos modelos combinados muestran una menor intensidad para las interacciones ión-dipolo y electrostáticas. Ambos modelos son consistentes con los datos experimentales a nivel estructural. En este estudio, se demuestra que la combinación de campos de fuerza CHARMM36/TIP3P permiten una descripción más precisa de las interacciones moleculares, especialmente en la formación de enlaces de hidrógeno entre el agua y la parte hidrofílica de la micela. Estos resultados resaltan la importancia de seleccionar el campo de fuerza adecuado según la propiedad de interés en el estudio de sistemas micelares.

## Contribución de los autores

José Gregorio Parra Figueredo: Conceptualización, Metodología, Software, Redacción y Revisión del Manuscrito, Validación, Análisis formal, Investigación, Supervisión, Administración del proyecto.

Angelesmary Roldán: Experimentos, Validación, Análisis formal, Investigación.

Geraldine Rodriguez: Experimentos, Validación, Análisis formal, Investigación.

José Ángel Alcalá: Experimentos, Validación, Análisis formal, Investigación.

Peter Iza: Conceptualización, Metodología, Software, Redacción y Revisión del Manuscrito, Validación, Análisis formal, Investigación.

## Referencias

- Abdel-Azeim, S. (2020). Revisiting OPLS-AA force field for the simulation of anionic surfactants in concentrated electrolyte solutions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 16(2), 1136–1145. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00947>
- Almgren, M., Gimel, J. C., Wang, K., Karlsson, G., Edwards, K., Brown, W. & Mortensen, K. (1998). SDS micelles at high ionic strength. A light scattering, neutron scattering, fluorescence quenching, and cryoTEM investigation. *Journal of colloid and interface science*, 202(2), 222–231. <https://doi.org/10.1006/jcis.1998.5503>
- Aoun, B., Sharma, V. K., Pellegrini, E., Mitra, S., Johnson, M. & Mukhopadhyay, R. (2015). Structure and dynamics of ionic micelles: MD simulation and neutron scattering study. *The Journal of Physical Chemistry B*, 119(15), 5079–5086. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.5b00020>
- Awad, H., Rawas-Qalaji, M., El Hosary, R., Jagal, J. & Ahmed, I. S. (2023). Formulation and optimization of ivermectin nanocrystals for enhanced topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics: X*, 6, 100210. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2023.100210>
- Bendedouch, D., Chen, S. H. & Koehler, W. C. (1983). Structure of ionic micelles from small angle neutron scattering. *The Journal of Physical Chemistry*, 87(1), 153–159. <https://doi.org/10.1021/j100224a033>
- Berendsen, H. J., Postma, J. P., van Gunsteren, W. F. & Hermans, J. (1981). Interaction models for water in relation to protein hydration. In *Intermolecular forces: proceedings of the fourteenth Jerusalem symposium on quantum chemistry and biochemistry held in Jerusalem, Israel, april 13-16, 1981* (pp. 331-342). Springer Netherlands.
- Boonstra, S., Onck, P. R. & van der Giessen, E. (2016). CHARMM36 TIP3P water model suppresses peptide folding by solvating the unfolded state. *The journal of physical chemistry B*, 120(15), 3692-3698. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.6b01316>
- Bruce, C. D., Berkowitz, M. L., Perera, L. & Forbes, M. D. (2002). Molecular dynamics simulation of sodium dodecyl sulfate micelle in water: micellar structural characteristics and counterion distribution. *The Journal of Physical Chemistry B*, 106 (15), 3788-3793. <https://doi.org/10.1021/jp013616z>
- Cabane, B., Duplessix, R. T. & Zemb, T. (1985). High resolution neutron scattering on ionic surfactant micelles: SDS in water. *Journal De Physique*, 46(12), 2161-2178. <https://doi.org/10.1051/jphys:0198500460120216100>

- Chun, B. J., Choi, J. I. & Jang, S. S. (2015). Molecular dynamics simulation study of sodium dodecyl sulfate micelle: Water penetration and sodium dodecyl sulfate dissociation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 474, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2015.03.002>
- Cui, X., Jiang, Y., Yang, C., Lu, X., Chen, H., Mao, S., Lui, M., Yuan, H., Luo, P. & Du, Y. (2010). Mechanism of the mixed surfactant micelle formation. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(23), 7808-7816. <https://doi.org/10.1021/jp101032z>
- Eisenberg, D. & McLachlan, A. D. (1986). Solvation energy in protein folding and binding. *Nature*, 319(6050), 199-203. <https://doi.org/10.1038/319199a0>
- Eisenhaber, F., Lijnzaad, P., Argos, P., Sander, C. & Scharf, M. (1995). The double cubic lattice method: Efficient approaches to numerical integration of surface area and volume and to dot surface contouring of molecular assemblies. *Journal of computational chemistry*, 16 (3), 273-284. <https://doi.org/10.1002/jcc.540160303>
- Essmann, U., Perera, L., Berkowitz, M. L., Darden, T., Lee, H. & Pedersen, L. G. (1995). A smooth particle mesh Ewald method. *The Journal of chemical physics*, 103(19), 8577-8593. <https://doi.org/10.1063/1.470117>
- Goh, G. B., Eike, D. M., Murch, B. P. & Brooks III, C. L. (2015). Accurate modeling of ionic surfactants at high concentration. *The Journal of Physical Chemistry B*, 119(20), 6217-6224. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.5b01765>
- Hamley, I. W. & Castelletto, V. (2024). Sodium Dodecyl Sulfate Micelles: Accurate Analysis of Small-Angle X-ray Scattering Data Through Form Factor and Atomistic Molecular Dynamics Modelling. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 134394. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2024.134394>
- Hammouda, B. (2013). Temperature effect on the nanostructure of SDS micelles in water. *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology*, 118, 151. <http://dx.doi.org/10.6028/jres.118.008>
- Itri, R. & Amaral, L. Q. (1991). Distance distribution function of sodium dodecyl sulfate micelles by x-ray scattering. *The Journal of Physical Chemistry*, 95(1), 423-427. <https://doi.org/10.1021/j100154a074>
- Jalili, S. & Akhavan, M. (2009). A coarse-grained molecular dynamics simulation of a sodium dodecyl sulfate micelle in aqueous solution. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 352(1-3), 99-102. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2009.10.007>

- Koziara, K. B., Stroet, M., Malde, A. K. & Mark, A. E. (2014). Testing and validation of the Automated Topology Builder (ATB) version 2.0: prediction of hydration free enthalpies. *Journal of computer-aided molecular design*, 28, 221-233. <https://doi.org/10.1007/s10822-014-9713-7>
- Lebecque, S., Crowet, J. M., Nasir, M. N., Deleu, M. & Lins, L. (2017). Molecular dynamics study of micelles properties according to their size. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 72, 6-15. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2016.12.007>
- Lee, J., Cheng, X., Jo, S., MacKerell, A. D., Klauda, J. B. & Im, W. (2016). CHARMM36-GUI input generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM36/OpenMM simulations using the CHARMM36 additive force field. *Biophysical Journal*, 110(3), 641a. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00935>
- Mackerell Jr, A. D. (1995). Molecular dynamics simulation analysis of a sodium dodecyl sulfate micelle in aqueous solution: decreased fluidity of the micelle hydrocarbon interior. *The Journal of Physical Chemistry*, 99(7), 1846-1855. <https://doi.org/10.1021/j100007a011>
- Martínez, L., Andrade, R., Birgin, E. G. & Martínez, J. M. (2009). PACKMOL: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations. *Journal of computational chemistry*, 30(13), 2157-2164. <https://doi.org/10.1002/jcc.21224>
- Mohanty, S., Jasmine, J. & Mukherji, S. (2013). Practical considerations and challenges involved in surfactant enhanced bioremediation of oil. *BioMed research international*, 2013(1), 328608. <https://doi.org/10.1155/2013/328608>
- Nosé, S. (1984). A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. *The Journal of chemical physics*, 81(1), 511-519. <https://doi.org/10.1063/1.447334>
- Oostenbrink, C., Villa, A., Mark, A. E. & Van Gunsteren, W. F. (2004). 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*, 25(13), 1656-1676. <https://doi.org/10.1002/jcc.20090>
- Palazzesi, F., Calvaresi, M. & Zerbetto, F. (2011). A molecular dynamics investigation of structure and dynamics of SDS and SDBS micelles. *Soft Matter*, 7(19), 9148-9156. <https://doi.org/10.1039/C1SM05708A>
- Parrinello, M. & Rahman, A. (1981). Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *Journal of Applied physics*, 52(12), 7182-7190. <https://doi.org/10.1063/1.328693>
- Pisárčik, M., Devínsky, F. & Pupák, M. (2015). Determination of micelle aggregation numbers of alkyltrimethylammonium bromide and sodium dodecyl sulfate surfactants using time-resolved fluorescence quenching. *Open Chemistry*, 13(1), 000010151520150103. <https://doi.org/10.1515/chem-2015-0103>

- Rasheed, T., Shafi, S., Bilal, M., Hussain, T., Sher, F. & Rizwan, K. (2020). Surfactants-based remediation as an effective approach for removal of environmental pollutants-A review. *Journal of Molecular Liquids*, 318, 113960. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113960>
- Rosen, M. J. & Kunjappu, J. T. (2012). Surfactants and interfacial phenomena. *John Wiley & Sons*. <https://doi.org/10.1002/9781118228920>
- Roussel, G., Michaux, C. & Perpète, E. A. (2014). Multiscale molecular dynamics simulations of sodium dodecyl sulfate micelles: from coarse-grained to all-atom resolution. *Journal of molecular modeling*, 20, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00894-014-2469-0>
- Sar, P. & Saha, B. (2020). Potential application of Micellar nanoreactor for electron transfer reactions mediated by a variety of oxidants: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 284, 102241. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102241>
- Shah, A., Shahzad, S., Munir, A., Nadagouda, M. N., Khan, G. S., Shams, D. F., ... & Rana, U. A. (2016). Micelles as soil and water decontamination agents. *Chemical reviews*, 116(10), 6042-6074. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00132>
- Shelley, J., Watanabe, K. & Klein, M. L. (1990). Simulation of a sodium dodecylsulfate micelle in aqueous solution. *International Journal of Quantum Chemistry*, 38(S17), 103-117. <https://doi.org/10.1002/qua.560381713>
- Sorhie, V., Gogoi, B., Walling, B., Acharjee, S. A. & Bharali, P. (2022). Role of micellar nanoreactors in organic chemistry: Green and synthetic surfactant review. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 30, 100875. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2022.100875>
- Sutherland, E., Mercer, S. M., Everist, M. & Leaist, D. G. (2009). Diffusion in solutions of micelles. What does dynamic light scattering measure? *Journal of Chemical & Engineering Data*, 54(2), 272-278. <https://doi.org/10.1021/je800284g>
- Tadros, T. F. (2014). An introduction to surfactants. *Walter de Gruyter*. <https://doi.org/10.1515/9783110312133>
- Tang, X., Koenig, P. H. & Larson, R. G. (2014). Molecular Dynamics Simulations of Sodium Dodecyl Sulfate Micelles in Water-The Effect of the Force Field. *The Journal of Physical Chemistry B*, 118(14), 3864-3880. <https://doi.org/10.1021/jp410689m>
- Thévenot, C., Grassl, B., Bastiat, G. & Binana, W. (2005). Aggregation number and critical micellar concentration of surfactant determined by time-dependent static light scattering (TDSLS) and conductivity. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 252(2-3), 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2004.10.062>

- Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E. & Berendsen, H. J. (2005). GROMACS: fast, flexible, and free. *Journal of computational chemistry*, 26(16), 1701-1718. <https://doi.org/10.1002/jcc.20291>
- Vanommeslaeghe, K. & MacKerell Jr, A. D. (2012). Automation of the CHARMM36 General Force Field (CGenFF) I: bond perception and atom typing. *Journal of chemical information and modeling*, 52(12), 3144-3154. <https://doi.org/10.1021/ci300363c>
- Yoshii, N. & Okazaki, S. (2007). A molecular dynamics study of structure and dynamics of surfactant molecules in SDS spherical micelle. *Condensed Matter Physics*, 10(4)(52), 573-578. <https://doi.org/10.5488/CMP.10.4.573>
- Yoshii, N., Fujimoto, K. & Okazaki, S. (2016). Molecular dynamics study of the structure of anionic SDS, cationic DTAC, zwitterionic DDAO, and nonionic C12E8 spherical micelles in solution. *Journal of Molecular Liquids*, 217, 99-102. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.12.062>