Jakintza-arloa: Kimika

Aluminio katioiaren amino azido aromatikoen gaineko eraginaren azterketa konputazionala

Egilea: **JULEN LARRUZEA CORCHERO**

Urtea: 2009

Zuzendaria: JESUS Mª UGALDE URIBE-ETXEBERRIA

Unibertsitatea: UPV-EHU

ISBN: 978-84-8438-315-4

Hitzaurrea

Tesi proiektu hau 2005ean hasi zen, aluminioaren toxikotasunaren maila molekularreko aurreko ikerketa gehiegirik ez zegoela ikusita.

Alde batetik, medikuntzan esperimentalki lortutako emaitzen arabera, aluminioa hain bat gaixotasunen atzean zegoeneko ebidentzia zegoen, baina ez zegoen inongo informaziorik aluminioak hauetan jokatzen zuen rolari buruz. Maila molekularrean, metodo teorikoen bidez eskuragarri zegoen informazioa, gure taldean aurretik egindako zenbait ikerketetara murriztua zegoen, baina ikerketa hauetan mikrosolbatazioa edo denborarekiko menpekotasuna bezalako elementu garrantzitsuak falta ziren. Beraz, hori dela eta, proiektu hau abiatu zen, zeinak kalkulu geldikor (single point) zein higikorretan (Molecular Dynamics) bidez prozesuaren ikuspegia zabaltzea helburutzat zuen.

Honetaz gain, egindako kalkuluak, etorkizunean egingo diren antzerako ikerketetarako oinarri sendo bat finkatu nahi zuen, esate baterako indar eremuen bidezko dinamika molekularrerako beharrezkoa litzatekeen aluminioaren parametrizaziorako datu sorta zabal bat ezartzeko.

Erabilitako tresneria, kalkuluei dagokienez, gehien bat Gaussian 03 eta CPMD software sortetan oinarritu da eta analisietarako eta prozesamendurako norberak programaturiko hain bat tresna erabili izan dira.

Fisikoki, kalkuluak azpiegitura ezberdin askotan burutu izan dira, Donostiako Kimika Fakultateko kimika teorikoko taldeko “Orpheus” clusterretik hasita, EHU-ko SGIker-en “Arina” clusterra, I2basque-n produkziorako clusterra eta RES (Red Española de Supercomputación)-eko “Mare Nostrum” (munduko hirugarrena garai hartan) edo “Tirant” superordenagailuetaraino.

Proiektu honetan egindako ikerketen emaitzak, tesian isladatzeaz gain, aldizkari tekniko internazionaletarako prestaturiko beste hiru artikulutan idatziak izan dira. Hauetako bat argitaratuta dago dagoeneko Journal of Physical Chemistry B aldizkarian.

Proiektu hau nahiko originala izan da, aurretik inork ez baitu aluminioarekin pareko sistemarik aztertu ezta metodo berdinekin, eta tesia argitaratzearen momentuan etorkizun hipotetiko batean norbaiti nolabait baliagarria izango litzaiokeeneko itxaropena izan nuen. Tira... suposatzen dut denek berdina espero dugula, nahiz eta benetan jendeak orokorrean tesiak irakurtzen ez dituelaz jabetu, baina nire kasuan gutxienez, defentsatik hilabete batzuetara nire doktoretza garaiko taldearekin edo nire inongo ezagunekin inongo konexiorik ez zuen Australiako zientzialari batengatik kontaktatua izan nintzen nire tesiaren inguruko interesa erakutsiz. Gaur egun dagoeneko elkarlan sendo bat sortuta daukagu eta nik aluminioarentzako egin nuen ikerketaren pareko bat egiten ari gara kuprearen kasurako.

Hala ere, elkarlan hau nire gaur egungo lanaren osagarri txiki bat baino ez da. Nire egungo lantokia Jyväskylä-ko (Finlandia) unibertsitateko fisika

departamenduan dago, Nano Science Centerrean hain zuzen, eta nire ikerkuntza ildo nagusia, zenbait enpresa japoniar ospetsuen DVD eta Blue-ray diskoen belaunaldi berriko “fase aldagarri materialen” diseinua da, dagoeneko ongi ezagutzen ditudan Car-Parrinello eta ab-initio dinamika molekularreko metodoak erabiliz.

Julen Larruzea
2010

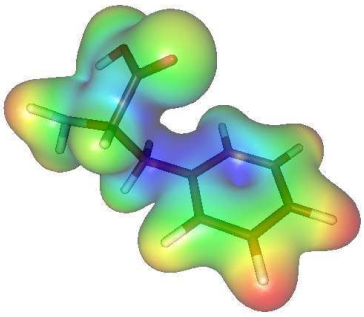
eman ta zabal zazu

Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

Kimika Fakultatea
Polimeroen Zientzia eta Teknologia Departamentua

Aluminio katioiaren amino azido aromatikoen gaineko eraginaren azterketa konputazionala

DOKTORETZA TESIA



Julen Larrucea Corchero
Donostia, 2009-ko Iraila

Aluminio katioiaren amino azido aromatikoen gaineko eraginaren azterketa konputazionala

Doktorego tesia

Julen Larrucea Corchero
Zuzendaria: Jesus M. Ugalde profesorea

2009.eko ekainaren 15

"Shut up and calculate"

David Mermin

" - *calcular y*
+ *artículos con los cálculos ya hechos"*

Mario Piris

"I think I can safely say that nobody understands quantum mechanics"

Richard P. Feynmann

Eskerrak

Eskerrak emateko orduan zaila egiten da lau urte hauetan zehar nigan eta nire lanaren gainean eragina izan duen pertsona guztiak aipatzea.

Hasteko, nola ez, tesi hau posible egin duen nire tesi zuzendari izan den Jesus M. Ugalde profesoreari eskerrak eman nahi dizkiot, bera baita Finlandian nengoela etxera bueltatzeko eta nire ikerkuntza ildo nagusia garatzeko behar izan dudan aukera eman didana.

Ez da erraza izan tesi hau aurrera ateratzea, baina Jesusi esker beti behar izan dudan guztia eskuratzeko aukera izan dut, eta guztia diodanean, nire ekimen guztiekiko izan daitekeen konfiantza guztia bezalako gauzak esan nahi dut. Gainera, bere taldean lan egiteak, nire konputazio kluster propioa izatea edo munduko hirugarren superkonputagailurik indartsuena erabiltzea bezalako aukera ikaragarriak ekarri dizkit.

Zaila egiten zait beste tokiren batean hemen sentitzen den askatasuna eta konfiantza senti daitekeenik imaginatzea.

Jesusez gain, azken lau urte hauetan nire lankideak izan diren "konstanteak" ere badaude, bulegoa alaitzen duen Xabi, nire krisi momentuetan aguantatzen nauen Txema, "the great" Txoni, kuantika eta bizitzari buruz izugarri erakutsi nauen "Profesor" Mario eta edozertarako izugarri balio duen Elena aipatu behar ditut nahitaez; denbora pasa ahala, nolabait nire bizitzaren parte txikitxo bat izatera pasa direlako.

"Konstante" mantendu diren lankideez aparte, badaude momenturen batean doktoradutzako "habitik" atera ziren Joni, Iñaki, Eli eta Eider zeintzuekin momentu politak izan ditudan, edo nire ondoren habira sartu diren Oier, Elisa eta Jon Mikel.

...eta doktoradutzako habian egon edo egon izan direnez aparte, Andreas eta Ivan lankideak ere aipatu behar ditut, edo noizean behin gurekin izan den Eduardo Ludeña profesorea.

Eta kostanteez hitz eginda, azken urteotan benetan konstante mantendu izan

den zerbait, bazkaltzeko ordua izan da, ordu batetan alegia, eta ia ordua bezain konstante mantendu dinenak bazkariaren inguruan nirekin aktualitate eta zientzia eztabaidak konpartitzen ari izan diren lagunak daude, hala nola, Iñaki (berriz ere), Eneko, Aizpea, Fernando, Ana, DIPC-ko guztiak Andres, Daniel, Elton, Thomas eta Vito barne eta nola ez, eremu atomikotik kanpo zientziaren ikuspuntu berri bat zabaldu digun Mikel "Kinti".

Garai batetik hona, bazkal ondoren Berioko parketxoan "Larru & Kinti" albokari panderujole bikoteren entsaiorik ez dagoenetik auzokoak lasai egin dezakete biaoa.

Gertu daudenez gain, tesi honen eraikuntzan eragina izan duten beste pertsona aipagarri batzuk daude. Hasteko Ouluko Kari Laasonen profesorea aipatu beharra dago, bera baita CPMD munduan sartu ninduena eta azken lau urteotan ere edozein momentutan laguntzeko prest egon dena. Ondoren Oulun ezagutu nituen Giorgio Lanzani eta Jaime Zaratiegui lagun/lankideak, kimika teoriko eta ordenagailuei buruzko trikimailu guztiak erakutsi zizkidatenak, eta Maurizio, Anne, Yrjö eta Johannarekin gertatu den bezala azken urte hauetan nigandik urruti baina gertu egon direnak.

Zaila litzateke tesi honekin laguntzen saiatu zaizkidan pertsonen zerrenda bat egitea, baina aipatu behar ditut halaber, Ari Seitsonen, Axel Kohlmeyer eta Pradip Biswas emandako laguntza kuantiko/konputazionalarengatik, Hannele Ylilehtö eta Markku Pulkkinen (eta beraien alabak Marika, Riikka eta Johanna) euren eskuzabaltasunarengatik eta neure ikerkuntza konputazionala medikuntzaren munduarekin lotzen laguntzeagatik edo Nico, fisikoki Tarragonako doktoradutzako kurtsoetan eta Perugiako Euro Masterrean baino ikusi ez garen arren, sarearen bidez etengabe elkarri adiskidetasun eta kode fragmentuak bidaltzen aritu garelako.

Lan honetan influentzia zuzenik izan ez duten arren, arazo konputazionaletatik pixka bat deskonektatzen lagundu izan didaten musika taldeetako lagunak ere badaude: *Xau*-ko Joseba, Gontxas, Aizpea eta Unai eta *Sabur*-eko Arantza, Amaia eta Ruth. Baita *Suomitar* Euskal Herria-Finladia elkarte kulturaleko kideak, momentu on asko eskeini dizkidatelako. Bestalde, nire tesiarengatik arduratzen aritu den Itsaso ere eskertu behar dut, ta Itxaso eta Björn Suediako kontaktuak ere.

Azkenik, nire familiari eskerrak eman nahi dizkiot, eta bereziki beti nire ondoan egon diren Encarni eta Gabi nire gurasoei, ...eta nola ez, Teresa amumari eta zoritxarrez tesi honen bukaera ikusiko ez duen, baina nire bihotzean beti egongo den Agustina amumari, nire alde egindako otoitz guztiengatik eta nire helburuak lor ditzadan jarri izan dizkidaten argizari guztiengatik. Tesi hau zuei dedikatua dago.

Laburdurak eta Konbertsioak

Laburdurak

MD	Dinamika Molekularra (Molecular Dynamics)
CPMD	Car-Parrinello Dinamika Molekularra (Car-Parrinello Molecular Dynamics)
AIMD	Ab-Initio Dinamika Molekularra (Ab-Initio Molecular Dynamics)
DFT	Dentsitate Funtzionalaren Teoria (Density Functional Theory)
RDF	Erradial Distribuzio funtzioa)
PBC	Muga Periodikozko Baldintzak (Periodic Boundary Conditions)
Al	Aluminioa
COO^-	Karboxilato anioia
AAA	Amino Azido Aromatikoa
Phe	Fenilalanina
Tyr	Tirosina
Trp	Triptophanoa
C_α / C_1	Alfa Karbonoa. Eraztun aromatikoan albo kateari lotuta dagoena.
u.a.	Unitate Atomikoak
a.m.u.	Masa Atomikoaren Unitatea
Ry	Rydberg
ps	piko-segundo
OM	Orbital Molekularra

Konbertsio Faktoreak

urrats denbora	1 u.a.= 0.0241888428 10^{-15}s
distantzia	1 Bohr = 1 a_0 = 0.529177249 Å
energia	1 Ha = 27.21161 eV = 627.5095 kcal/mol = 2625.5 kJ/mol
uhin lauen mozketa (cutoff)	1 Ry = 1/2 Ha = 13.6058 eV

Gaien Aurkibidea

1 Sarrera: Aluminioaren biokimikaren garrantzia **1**

2 Tresneria Konputazionala **5**

2.1 Sarrera 5

2.1.1 MD kontzeptua ulertzeko eredu sinple bat 6

2.2 Sistemaren ab-initio deskribapena 8

2.2.1 Dentsitate Funzionalaren Teoria (DFT) 8

2.2.2 Oinarri funtzioak 11

2.2.3 Pseudo Potentzialak 12

2.2.4 Hedapen algoritmoak 15

2.2.5 Tenperaturaren kontrola 16

2.3 Ab-Initio Dinamika Molekularra 17

2.3.1 Born-Oppenheimer Dinamika Molekularra 21

2.3.2 Car-Parrinello Dinamika Molekularra 22

2.4 Analisi tresnak 22

2.4.1 Wannier funtzioak 23

2.4.2 Energiak eta tenperaturak 23

2.4.3 Energia askeak 24

2.4.4 Erradial Distribuzio Funtzioak 26

2.4.5 Difusioa 28

3 Aurretik AAA eta Al^{+3}-aren inguruan egindako ikerketa **29**

3.1 Al^{+3} Solbatazioa uretan 29

3.2 AAA eta Al^{+3} 30

4 Al^{+3} ur disoluzioan: deskribapen zehaztua **35**
4.1 Al^{+3}-aren inguruko 1. eta 2. solbatazio geruzuak 35
4.1.1 Kalkulu Estatikoak 35
4.1.2 Erradial Distribuzio Funtzioak 36
4.2 Deshidrataziozko Helmhotz Energia Askeak 41
4.3 Ondorioak 44

5 AAAk Mikrohidrataturiko Al^{+3}-arekin **47**
5.1 Sarrera 47
5.2 Energia Minimodun Konplexuak 47
5.2.1 Katioi-π interakzioak bentzeno eta fenolaren eraztunetan . . . 48
5.2.2 Amino Azido Hutsak 49
5.2.3 Amino Azidoen Konplexaketa Al^{+3}-rekin 51
5.2.4 AAA-Al^{+3} Konplexuen Mikrohidratazioa 53
5.2.5 Energia Minimodun Konplexuen Egonkortasuna 61
5.3 Egitura Azterketa 62
5.3.1 Lotura Distantziak 62
5.3.2 Wannier Funtzioak 64
5.4 Ondorioak 68

6 AAA-Al^{+3} konplexuak disoluzio ingurunean **71**
6.1 RDF-ak eta lotura distantziak 72
6.2 Energia Askeak 74
6.2.1 Al^{+3}-ren lotura energia 74
6.2.2 Deshidrataziozko energia askeak 78
6.3 Ondorioak 79

7 Eztabaida **81**

Bibliography **83**

1. Kapitulua

Sarrera: Aluminioaren biokimikaren garrantzia

Aluminioa (Al) hirugarren metalik ugariena eta lur gainazaleko hirugarren elementurik ugariena da. Aluminioa, lurzoruan, aluminosilikato mineral bezala agertzen da, baina horren parte txiki bat baino ez dago izaki bizidunongan eragin dezaketen konposatu disolbagarri eran.

Hala ere, hain ugaria izan arren, aluminoa ez da funtsezko bioelementua [1], eta gaur egunerarte ez da aluminiorik behar duen inongo erreakzio biologikorik aurkitu. Bestalde, gizarte modernoak aluminioaren presentzia sustatzen du, bai uretan, zein janarietan edo airean [2], zeinetan aluminioz pozoindutako euritik landareetara, elikadura katera, etab. pasatzen den.

Gizarte modernoaren ondorioz, aluminioa bide ezberdinak erabiliz barneratzen da gure organismoetan, esate baterako janari edo edarien latetatik, aluminiozko paper edo antitranspiranteetatik etab .

Aluminioa toxikoa dela aurkitua da, baina gaur egun bere toxikotasunaren kimika ez dago oraindik guztiz ulertua. Hainbat metalek funtzio biologiko erabakigarriak dauzkate eta normalean biomolekulei *binding sites* edo lotura guneetatik itsasten zaizkie [3]. Aluminioaren kasuan, orokorrean, esan genezake aluminioak antzekotasunak dituela beste bi elementu talderekin: kaltzioa edo magnesioa bezalako dibalenteekin eta kromo edo burdina bezalako tribalenteekin[4]. Beraien kimikaren antzekotasunak direla eta Aluminioa eta magnesioaren arteko lehia interes berezikotzat hartu izan da [5][6].

Gizakien kasuan, aluminioaren toxikotasun prosezua transferrinei itsasteko momentuan hasten da. Trasnferrinak, ornodun eta intsektuentan Fe (III)-aren bahiketa eta garraio prosezua burutzen duten proteinen familia da. Nahiz eta aluminioa Fe(III) desplazatzeko gai ez dela frogatua egon, trasnferrinan lotura gune asko gelditzen dira libre non aluminioa itsas daitekeen, izatez, onartua dago serumean disolbatuta dagoen aluminioaren %90 edo gehiago trasnferrinei lotuta dagoela [7][8], Fe(III) egon beharko litzatekeeneko lotura guneetan [9].

Bestalde, aluminio-trasferrina konplexuaren egonkortasuna dela eta [10], behin aluminioa trasferrinaren lotura gunera lotzean, bertan gelditzen da era iraunkorrean,

beste katioi metalikoren bat egon zitekeen tokian, honen ondorioz proteina osoan eragina sortuz [11].

Aluminioa beste zenbait gaixotasun neurodegeneratiborekin erlazionatua izan da [12]. Izatez, Albo Patogenesi Amiotrofikoa (ALS) eta Parkinson Dementia (PD) bezalako gaixotasunen jatorria aluminio mailen igoera eta kaltzio eta magnesio mailen jaitsierari lotuta dagoela aurkitua da. Partikularki, aluminioaren eta Alzheimerraren arteko lotura lehen aldiz Klatzo-ren taldeak proposatua zuen 1965ean [13], animalien burmuinean sartutako aluminioak Alzheimera duten gaixoetan agertzen den neurozuntzen degenerazioa eragiten zuela konturatu zirenean [14][15].

Aluminioa odolean garraiatzen denez, odol-burmuin langa dela eta, burmuinean aluminio kontzentrazioa erlatiboki baxuagoa da, baina bestalde, aurkitua da aluminioak amyloid-β proteinarekin konplexua sortzen duenean, honen burmuinera barneratzeko gaitasuna areagotzen duela [16].

Aluminioa eta Alzheimer gaixotasunaren arteko lotura aztertzen duten beste ikerketa asko egin izan dira, eta gaur egun, dagoeneko zeharo onartuta dago bien arteko lotura [17] [18].

Bestalde, aluminioa beste zeinbait biomolekuletara itsasteko joera ere aurkitu da, hala nola, osteopontina, osteoklazina eta fospoforina (hortz eta hezurretan) [19], Ca^{+2} ioien garraiatzalea den kalmodulina proteina [20], besteak beste erroen exudaziotik edo deskonposoturiko materiatik datorren azido zitrikoa [21] [22], eta beste hainbat [23].

Aluminioa eta proteinen arteko interakzio hauek guztiak ulertzearen koxka beraien kimikan dago, hau da, aluminioa nola, non, noiz eta zergatik itsasten zaien biomolekula ezberdinei, eta prozesu hauetan benetan gertatzen denaren irudi molekular bat osatzean.

Kasu honetan, ikuspuntu molekular hau hartu ahal izateko beharrezko tresnak kimika kuantikoak emanak izango dira. Bestalde, metodo kuantiko hauen kostu konputazionala, aztertzen den sistemaren atomo kopuruaren laugarren berreduraren proportzionala denez, sistemaren tamaina ahalik eta gehien murriztu behar da, eta beraz erronka, ikertu beharreko fenomenoa deskribatuko duen sistemarik txikiena aukeratzea izango da.

Beraz..., aluminioa proteinetan itsasten da, eta proteinak amino azidoez eginak daudenez, lehenengo hurbilketa aluminioa eta amino azidoez osaturiko sistemak ikertzea izango litzateke. Bestalde, beste zenbait ikerkuntza lanek frogatu dutenez, katioi-π interakzioak garrantzi berezia dutela dakigu [24][25], eta π elektroiak aromatizitatea erakusten duten amino azidoetan baino ez ditugu aurkituko, hots, amino azido aromatikoetan, zeinak hiru baino ez diren: Fenilalanina (Phe), Tirosina (Tyr) eta Triptofanoa (Trp). Beraz, hasierako hurbilketa, aluminioak proteinetan duen eragina, aluminio eta amino azido aromatikoez osaturiko sistema txikietara murriz

genezake.

Lan honetan erabili den ikerketa metodoa, eredu teorikoen bidez deskribaturiko kalkulu estatiko eta dinamikoen arteko nahaste batez osatuta dago. Kalkulu estatikoak, egitura jakin batzuen datu zehatzak lortzeko erabili dira eta dinamikoak egituren denboraren menpeko eraldaketa aztertzeko eta datu estatistikoak eskuratzeko. Erabili diren eredu teorikoak lehen printzipioen edo *ab-initio* izenez ezagutzen diren parametro enpirikorik gabeko zehaztasun ahalik eta handieneko ekuazioetan oinarrituta daude. Ab-initio tekniken erabilpena beharrezkoa da, atomoen egitura elektronikoa modelatu ahal izateko eta lotura kimikoak deskribatu ahal izateko.

Egindako lanaren emaitzak, hiru ataletan aurkeztuko dira. Lehenengoan aluminioak disoluzioan duen jokaera orokorra aztertuko da, bigarrenean aluminioak isolaturiko amino azidoetan eta mikrosolbatazio egoeran sortzen duen eragina aztertuko da eta hirugarrenean disoluzio inguruneko aluminioaren amino azidoenganako eragina deskribatuko da.

2. Kapitulua

Tresneria Konputazionala

2.1 Sarrera

Arlo honetako gainontzeko ikerketetan ez bezala, projektu honetan erabiliko den tresneria, metodo teoriko eta konputazional hutsetan oinarriturik egongo da.

Ondorengo kapituluan kimika teorikoari buruzko oinarrizko kontzeptu batzuei gainbegirada bat ematego zaizkie, emaitzak textuinguruan jartzeko helburuarekin.

Ikerkuntza honetan erabili den oinarrizko metodoetako bat Dinamika Molekularra (Molecular Dynamics edo MD) deitzen da, eta bereziki lagungarria da sistema molekularren jokaera ulertzeko orduan.

Sir Isaac Newtonek 1687-an bere "PhilosophiæNaturalis Principia Mathematica" argitaratu zuenetik, gizakiok gertaera naturalak hobeto ulertzeko eta aurresateko gai izan gara, bertan aurkeztu zen mekanika klasikoaren eredua eta berari dagozkion ekuazioak erabiliz.

Izatez, mekanika klasikoaren eredua jarraituz, erraz uler daiteke billar mahai baten gainean, bata bestearekin talka egiten dabiltzan pelota batzuen jokaera, eta are gehiago... euren jokaera aurresan genezake, etorkizun hurbil batean non egongo diren edo zeinekin talka egingo duten jakin genezakeela.

Hau posible izanda, hots, fisikaren legeak erabiliz pelota batzuen jokaera eta propietateak aurresateko gai baldin bagara, zergatik ez aplikatu antzerako metodo bat maila molekularrean?

Kimikari gehienek, momenturen batean, beraien ontzi koloretsuetan gertatzen ari dena ez ulertzearen inpotentzia sentitzen dute, baina izatez, ontzi koloretsu hauek eta berauen edukia atomoz osaturik dago, eta hurbilketa izugarri kaxkar bat eginez billar mahai horren gainean dauden bolen deskribapena egin daitekeen bezala, atomoz osaturiko sistema bat azter genezake. Beraz, zergatik ez aplikatu mekanikaren lege hauek atomoetan? Zergatik ez atomoen higidura aurresaten saiatu? ...eta atomoak ekuazioen bidez ulertuak izan badaitezke, eta munduan dagoen guztia atomoz eginda dagoela kontutan izanda ...mundua guztia simula eta uler genezakeela suposa al daiteke?!

Erantzuna **EZ**ezkoa da. Naturaren konplexutasunak eta sistemen tamainak kalkuluak konputazionalki garestiegi bihurtzen dituztelako.

Hala ere, sistemak sinplifikatuz eta teorietan hurbilketak aplikatuz, fenomenoen gako-guneetan dauden atomoak simula ditzakegularik, informazio oso baliogarria eskura daiteke.

2.1.1 MD kontzeptua ulertzeko eredu sinple bat

Dinamika Molekularra (MD) kimika teorikoaren tresna bat da, fisikaren lege ezberdinak erabiliz sistema bateko partikulak espazioan hedatzen dituena, sistema horren denborarekiko azterketa posible eginez.

Sistema bateko partikulak bata bestearekiko duten interakzioak banan banan hartuta ikertuak izan daitezke. Partikulen arteko indarrak jakinak badira, abiadurak jakin daitezke, beraz sistema denboran eta espazioan hedatzea posiblea da.

Hau egingo lukeen kode baterako algoritmo baten zirriborroa erraz idatz daiteke:

1. Kargatu simulazioa egiteko beharrezko parametroak (pausu kopurua, urrats denbora, tenperatura, simulazio kutxaren tamaina...)

2. Kargatu hasierako koordenatu eta abiadurak ($\mathbf{r}_1, \mathbf{v}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{v}_2, \mathbf{r}_3, \mathbf{v}_3, ...$)

3. Kalkulatu sistemaren tenperatura partikulen abiaduran oinarrituta

$$\overline{E_K} = \overline{\left[\frac{1}{2}m\dot{\mathbf{r}}^2\right]} = \frac{3}{2}NkT,$$

   non $\overline{E_K}$ batazbesteko energia zinetikoa, m partikularen masa, $\dot{\mathbf{r}}$ partikularen abiadura, k Boltzmann-en konstantea ($1.38 \times 10^{-23} JK^{-1}$) eta T sistemaren tenperatura diren

4. Eskalatu partikulen abiadurak termostatoak edo bereskalaketa faktoreak emandako tartean sar daitezen

5. Partikulen posizioak bereskalatu, Muga Periodikozko Baldintzen (PBC) bidez posizio bektoreak simulazio gelaxkaren tamainaz zaituz, partikula guztiak simulazio kutxaren barruan sar daitezen

6. Partikulen arteko indarrak kalkulatu. Hau era erraz (baina ez oso zehatz) batean egin daiteke, gehiago barik Lennard-Jones 12-6 bezalako bikote potentzial bat erabiliz [26]

$$V_{LJ} = 4\epsilon\left[\left(\frac{\sigma}{\mathbf{r}}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{\mathbf{r}}\right)^{6}\right],$$

eta partikula bakoitzerako indarrak eta azelerazioak kalkulatuz banan banan

$$\mathbf{F}_i = -\nabla V_i = m\ddot{\mathbf{r}}_i.$$

7. Partikulak euren posizio berrietara hedatu

$$\mathbf{r}_i(t+\delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \dot{\mathbf{r}}_i \delta t + \frac{1}{2}\ddot{\mathbf{r}}_i \delta t^2 + \dots$$

8. Denbora $t = t + \delta t$-ra mugitu

9. Prosezu hau, eskatutako pausuak bezain beste aldiz egin izan bada, simulazioa gelditu, bestela bigarren urratsera bueltatu, koordenatu berriak kargatu eta begizta jarraitu

Beraz, pausu bakoitzeko trajektoriak eta sistemaren gainontzeko parametro interesgarriak jazo ditzazkegu.

Simulazioaren "kalitatea", partikulen interakzioak deskribatzen dituzten ekuazioen atzean dagoen teoriaren araberakoa da.

Metodoaren hautaketa faktore ezberdinak kontutan harturik egin behar da, hots, eskuragarri dauden baliabide konputazionalak, gure sistemaren tamaina edo ikertu nahi ditugun interakzioen natura.

Interakzioen deskribapen fisikoaren zehaztasuna normalean kostu konputazionalaren proportzionala izango da. Adibide bezala, ab-initio teknikak erabiltzekotan, eskalaketa edo kalkulua burutzeko denbora kopurua, atomo kopuruaren laugarren berreduraren proportzionala izango da, eta egitura elektronikoa arbuiatzen duen indar eremuetan oinarritutako dinamika molekular klasiko baten kasuan atomo kopuruaren karratuaren proportzionala baino ez da.

Dinamika molekular klasikozko metodoak bereziki interesgarriak dira sistema handiak aztertzeko, baina orokorrean ez dute balio egitura elektronikoa deskribatzeko, beraz, orokorrean ez dute balio lotura kimikoa era inplizitu batean aztertzeko. Ab-initio teknikak ordea, egitura elektronikoa deskribatzen dute, baina sistema txikiagoekin lan egin behar izatearen muga ezartzen dute.

Gure ikerkuntza aluminio atomoek, urarekin eta aminoazido aromatikoekin dituzten interakzioetan zentratuta dago (adib. lotura kobalentea, H-zubiak, katioi-π interakzioak, ...), eta interakzio hauek izaera ia gustiz elektronikoa dutenez, ab-initio tekniken erabilpena beharrezkoa egingo zaigu.

2.2 Sistemaren ab-initio deskribapena

Aurreko atalean dinamika molekularrerako adibide sinple bat aurkeztu da. Proposaturiko algoritmoak Lennard-Jones potentzialean oinarrituta dago, baina sistema molekular baten jokaera hobeto azaltzea nahi izanez gero eredu hobeagoetara jo behar da, hots, mekanika kuantikoak emandako kontzeptuetan oinarritutakoak.

Aurkez ditzagun beraz mekanika kuantikoaren oinarrizko kontzeptuetako batzu.

2.2.1 Dentsitate Funzionalaren Teoria (DFT)

Mekanika klasikoa Newtonen legeetan oinarritzen den bezala, mekanika kuantikoak Schrödinger-en ekuazioa erabiltzen du sistemen ebazpenerako. Zoritxarrez, ekuazio honen konplexutasun maila exponentzialki areagotzen da partikula kopuruarekin, izatez gaur egun ezinezkoa da Schrödingerren ekuazioa hainbat elektroidun sistemetarako ebaztea. Ondorioz, hurbilketetara jo behar da.

Hartree-Fock bezalako hurbilketa ezagunek, oinarri bezala elektroi anitz dituzten uhin funtzio korapilotsuak hartzen dituzte.

Funtzio korapilotsu hauek ebaztearen alternatiba bat Dentsitate Funtzionalaren Teoria (DFT) erabiltzea da. DFT-ren arabera, sistema oso bat, oinarrizko egoera barne, sistema horren elektroi dentsitatearen bidez deskriba daiteke. Ondorioz, N elektroi dituen sistema batean, uhin funtzio elektronikoa 3N koordenatuen menpekoa baldin bada, sistema osorako izugarrizko aldagai kopurua lortzen dugu, baina beste aldean ordea, DFT-k zein soilik hiru koordenatu espazialen menpekoa den, elektroi dentsitatea erabiltzeko aukera eskeintzen du.

Sistema baten propietateak dentsitate elektronikoan oinarritutako metodoetan deskribatzearen ideia, hasiera batean, Thomas-Fermi ereduan aurkeztua izan zen. Gaur egun DFT bezala ezagutzen duguna, Hohenberg eta Kohn-ek [27] 1964-an beraien bi teoremen bidez aurkeztu zutenaren ondorioa da.

Teorema hauetako lehenengoak, partikula anitz dituen sistema bateko oinarrizko egoerako ρ elektroi dentsitatea eta Ψ oinarrizko egoera horretako uhin funtzioaren artean erlazio biuniboko bat dagoela dio.

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^{N} |\Psi_i(\mathbf{r}|^2. \tag{2.1}$$

Era honetan, sistemaren $E[\rho]$ energia eta kanpoko $\nu_{ext}(\mathbf{r})$ potentziala soilik ρ_0 oinarrizko egoerako dentsitatearen bidez zehaztuak daude, hots

$$E_0 = E_0[\rho_0] \tag{2.2}$$

$$E_0 = T_0[\rho] + \int \rho(\mathbf{r})\nu_{ext}(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \mathbf{V}_{ee}[\rho_0] \tag{2.3}$$

non $T[\rho_0]$ energia zinetikoa eta $\mathbf{V}_{ee}[\rho_0]$ elektroi-elektroi interakzio energia diren.

Bigarren teoremak energia bariazionalaren printzipioa aurkezten du. Hau da, $(\tilde{\rho})$ funtzional unibertsal baten existentzia proposatzen du, zeinetan energia minimoa lortzeko era bakarra, benetako ρ_0 oinarrizko egoerako energiaren funtzionala sartzea baino ez den,

$$E[\tilde{\rho}] \geq E[\rho_0]. \tag{2.4}$$

Dena den, Hohenberg eta Kohnen teoremak ez dira eraikitzaileak, ez baitigute benetako dentsitatearen funtzional totala ematen, bakar bakarrik bere existentzia frogatzen dute.

Hurrengo urtean, Kohn eta Sham-ek energia zinetikoa, erreferentziazko sitema irudikari baten, s izanda sistema, energia zinetikoaren bitartez adieraztea proposatu zuten, N elektroi ez elkarrekintzaileren kasurako [28]

$$T_s[\rho_s] = \sum_i^N \langle \phi_i^{KS} | -\frac{1}{2}\nabla^2 | \phi_i^{KS} \rangle. \tag{2.5}$$

Sistema artifizial honen, eta guk benetan interesatuta gaudenaren arteko lotura $\nu_{ext,s}$ potentzial efektiboaren bidez emana dator. Potentzial honen balioa aukeratzerako orduan, kontutan izan behar da orbital karratuen modulu guztien baturak erabiliz lortutako dentsitatea, juxtu gure sistema errealeko elektroi elkarrekintzailedun oinarrizko egoeraren dentsitatearen bera izatea,

$$\rho(\mathbf{r}) = \rho_0(\mathbf{r}) = \sum_i^n |\phi_i^{KS}(\mathbf{r})|^2, \tag{2.6}$$

non $\phi_i^{KS}(\mathbf{r})$ Kohn-Sham orbital ortonormalak diren. Dentsitate elektronikoa eta energia zinetikoaren adierazpenak, elektroi ez elkarrekintzailedun determinante bakarreko uhin funtzioetarako zehatzak dira. Energia zinetiko eta elektroien arteko interakzio energiaren desberdintasuna sistema erreal eta erreferentziazkoan

$$\Delta T[\rho] \equiv T[\rho] - T_s[\rho] \tag{2.7}$$

$$\Delta V_{ee}[\rho] \equiv V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2}\int\int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2. \tag{2.8}$$

da.

Hohenberg-Kohn ekuazioan 2.3 ordezkatuz gero

$$E^{KS}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\nu_{ext}(\mathbf{r})d\mathbf{r} + T_s[\rho] + \frac{1}{2}\int\int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|}d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{xc}[\rho] \tag{2.9}$$

lortzen dugu, zeinetan

$$E_{xc}[\rho] \equiv \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho]. \tag{2.10}$$

$E_{xc}[\rho]$ korrelazio-elkartukatze funtzionalak elektroien interakzio ez klasioen partea adierazten duen eta erreferentzizko sistema eta errealaren arteko energia zinetikoen diferentzia. Kohn-Sham orbitalak 2.9 ekuazioa minimizazioaren bidez aurkitzen dira, $\langle\phi_i|\phi_j\rangle = \delta_{ij}$ konstante mantenduz. Honek Kohn-Sham ekuazioa eramaten du

$$\left\{-\frac{1}{2}\nabla^2 + \nu_{xc} + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}d\mathbf{r}' + \nu_{xc}\right\}\psi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i\psi_i(\mathbf{r}), \tag{2.11}$$

zeina era autokonsistentean ebatzia izan behar den.

Trukaketa-korrelazio pontentzialaren adierazpen zuzen bakarra,

$$\nu_{xc}(\mathbf{r}) \equiv \frac{\delta E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta\rho(\mathbf{r})}, \tag{2.12}$$

ezagutzekotan, 2.11 ekuazioa askatzea Schrödinger ekuazio elektroniko zehatza ebaztearen baliokidea litzateke. Zoritxarrez, nahiz eta ν_{xc} horren inguruan lan handia egin izan (eta egiten ari) den arren, trukaketa-korrelazio potentzial zehatza ez da ezaguna. Hala ere, zenbait hurbilketa on eskuragarri ditugu.

Hortaz, egitura elektronikoaren kalkuluaren kalitatea, E_{xc}-aren hurbilketaren kalitateaz dependatzen du.

Potentzial honentzako hurbilketarik errazena Dentsitate Lokalaren Hurbilketa (Local Density Approximation, LDA) izenekoa da, non lokalki uniformea den ρ dentsitate elektronikoa asumitzen den. LDA funtzionalaren energia hurrengo adierazpenaren bidez emana dator

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\epsilon_{xc}^{LDA}(\rho)d\mathbf{r} \tag{2.13}$$

non $\epsilon_{xc}(\rho)$ elektroi gasaren korrelazio eta trukaketa energien batura den.

Ondorengo hurbilketa, dentsitate elektronikoaz gain, $\nabla\rho(\mathbf{r})$ dentsitatearen gradiente bat gehitzea ere izan zitekeen. Kasu hau GGA (Generalized Gradient Approximation) [29] bezala ezagutzen da. Hain bat funzional ezberdin garatu izan dira GGA-ren ezparruaren barruan.

Lan honetan aukeratutako trukaketa-korrelazio funtzionala, PBE bezala ezagutzen dena da, Perdew, Burke eta Ernzerhof-en lanaren ondorio izan zena [29].

PBE funtzionalaren kasuan, trukatze-korrelazio energia 2.13 ekuazioaren kasuan egindako era berean egin daiteke

$$E_{xc}^{PBE}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\epsilon_{xc}^{PBE}(r_s(\mathbf{r}, s(\mathbf{r}, \xi(\mathbf{r}))))(\rho)d\mathbf{r}, \tag{2.14}$$

non s dentsitate gradiente murriztua den

$$s = \frac{|\nabla\rho|}{2k_F\rho}, \tag{2.15}$$

ξ espin polarizazioa den

$$\xi = \frac{\rho_\uparrow - \rho_\downarrow}{\rho}, \tag{2.16}$$

k_F Fermi erradioa

$$k_F = (3\pi^2\rho)^{\frac{1}{3}}, \tag{2.17}$$

eta r_s the Wigner-Seitz erradioa den

$$r_s = \left(\frac{4\pi\rho}{3}\right)^{-\frac{1}{3}}. \tag{2.18}$$

2.2.2 Oinarri funtzioak

MO edo orbiltal molekularrak eraikitzeko bi era ezberdin daude: numerikoki edo algebraikoki, oinarri funtzioen multzoen hedapen lineal bidez. Zenbakizko hurbilketak zehaztasun eta malgutasun handia eskeintzen dute baina euren sare puntu kopuru handia dela eta, nahiko traketsak dira konputazionalki kudeatzeko. Arrazoi hori dela medio, sistema poliatomikoetarako hurbilpen algebraikoen erabilpena beharrezkoa egiten da, non ψ_{MO} orbital molekularrak χ_i orbital atomikoen konbinazio linean bezala hedatzen diren, elektroi bakarreko funtzio analitiko sinpleen multzo bat bezala [30],

$$\psi_{MO}(\mathbf{r}) = \sum_i^n c_i\chi_i(\mathbf{r}), \tag{2.19}$$

eta χ_i-ren formaren arabera oinarri funtzioak mota ezberdinetakoak izan daitezke.

Funtzio hauek orbital atomikoak dira eta normalean atomoetan zentratuta daude, baina baita loturetan, ez-loturazko elektroi bikoteetan etab.-etan.

Sinpleenak Slater Motako Orbitalak (STO-ak) dira, zeinak ondoko forma duten

$$\chi_i^{STO}(\mathbf{r}) = Nr^{n-1}e^{\zeta\mathbf{r}}Y_{lm}(\theta, \varphi) \tag{2.20}$$

non n zenbaki kuantiko nagusia den (n= 1, 2, 3, ...), N normalizazio konstantea, $r = |\mathbf{r}|$ nukleo atomikotik elektroirainoko distantzia, ζ gainontzeko elektroiengatik apantaiatuta izan ondoren, elektroiak pairatzen duen karga efektiboarekin erlazionaturiko konstante bat eta $Y_{lm}(\theta, \phi)$ harmoniko esferikoak.

Beste orbital atomiko mota bat Gaussiar Motako Orbitalak dira (GTO) zeinak honelako itxura bat duten

$$\chi_i^{GTO}(\mathbf{x}) = Nx^l e^{\alpha \mathbf{r}^2} \chi_i^{GTO}(\mathbf{y}) = Ny^m e^{\alpha \mathbf{r}^2} \chi_i^{GTO}(\mathbf{z}) = Nz^n e^{\alpha \mathbf{r}^2} \tag{2.21}$$

non l zenbaki kuantiko orbitala den.

Atomoan zentraturiko oinarri funtzioak konputazionalki efektiboakgoak dira gas faseko eta orbital lokalizatuen kalkuluetarako. Hala ere, hauen erabilpena sistema konplexuetan edo hidrogeno loturak dituzten kasuetan errore bat eragiten du: Oinarri Funtzioen Gainezarpen Errorea (BSSE). BSSE-a uhin funtzioa adierazteko oinarri funtzio ez-osoak erabiltzearen ondorioa da.

Era ezberdinak daude BSSE-a saiezteko, baina gas fasean, hoberena beste oinarri funtzio mota batera aldatzea da.

Projektu honetan erabiltzen den CPMD[31] kodeak erabiltzen dituen oinarri funtzioak Uhin Lauak (PW) izenekoak dira. Uhin lauak bereziki komenigarriak dira uhin funtzioa sistema periodikoetan adierazteko, esate baterako PBC edo gelaxka periodikozko baldintzak erabiltzerakoan.

PW oinarri funtzioak honelako itxura bat dute

$$\chi_i^{PW}(\mathbf{r}) = \Omega^{-\frac{1}{2}} e^{i\bar{\mathbf{G}}_\nu \cdot \bar{\mathbf{r}}} \tag{2.22}$$

non Ω simulazio gelaxkaren bolumena den eta $\mathbf{G}_\nu$ simulazio gelaxkaren elkarrekiko sarearen bektoreak diren.

Praktikan, sarritan uhin lauak oinarri funtzioak "guneko potentzial efektibo" edo pseudo potentzialekin batera erabiltzen dira, honela uhin lauak balentziazko elektroien karga dentsitatea deskribatzeko baino ez dira erabili behar.

2.2.3 Pseudo Potentzialak

Pseudo potentzial kontzeptua 1930. hamarkadan argitaratu zen lehen aldiz Hans Hellmann-en eskutik. Ideia, gune atomikoaren elektroi guztiak kontutan hartzen dituen egoera potentzialak, guneko potentzial efektiboen bidez ordezkatzea da, barneko elektroiak "izoztuta" mantenduz balentziazko elektroiak aske utzi eta explizituki kalkulatuz.

Gunetiko distantzia jakin batera, pseudo potentzialak adostasun onargarri bat erakusten dute elektroi guztiak kontutan hartzen dituen potentzialekin. Distantzia

hau mozketa erradioa (*cuttof radius*, $\mathbf{r}_c$) edo mozketa puntua bezala ezagutzen da eta handiagoa edo txikiagoa izan daiteke pseudo potentzialaren zurruntasunaren edo biguntasunaren arabera.

Pseudopotentzial arruntenak Norma-Kontserbatzaileak (Norm-Conserving) eta ultra-leunak (ultra-soft) dira. Pseudo potentzial norma-kontserbatzaileak erreferentzi egoera atomikoetatik eratorriak dira, ondorioz pseudo eta elektroi guztidun balentzia egoera propio elektronikoak energia eta anplitude (ondorioz dentsitatea ere) beretxua izan behar dute r_c erradio batetik kanporuntz.

Norma-kontserbatzaile pseudo potentzial batek ondoko forma du

$$V^{PP}(\mathbf{r},\mathbf{r\prime}) = \left[V_{gune}(\mathbf{r}) + \Delta V_{lokala}(\mathbf{r})\delta_{\mathbf{r},\mathbf{r\prime}} + \sum_{k,l} P_k^{\star}(\mathbf{r}) h_{kl} P_l(\mathbf{r\prime}) \right], \tag{2.23}$$

non ΔV_{lokala} eta P_k projektoreak atomoan zentraturiko funtzioak diren, ondoko itxurarekin

$$\varphi(\mathbf{r}) = \varphi(|r - \mathbf{R}_I|) Y_{lm}(\theta,\phi), \tag{2.24}$$

$Y_{lm}(\theta,\phi)$ harmoniko esferikoak eta $\mathbf{R}_I$ posizio atomikoak izanik.
2.24 ekuazioa uhin lauetan hedatuz,

$$\varphi(\mathbf{r}) = \sum_{\mathbf{G}} \varphi(G) e^{i\bar{\mathbf{G}}\cdot\bar{\mathbf{r}}} S_I(\mathbf{G}) Y_{lm}(\tilde{\theta},\tilde{\phi}) \tag{2.25}$$

eran berridatz daiteke, non S_I egitura faktoreak diren, ondoko eran hedatuak

$$S_I(\mathbf{G}) = e^{-i\mathbf{G}\cdot\mathbf{R}_I}. \tag{2.26}$$

Norma-kontserbatzaile pseudo pontentzialetaz gain badaude mozketa puntu txikiagoa duten beste pseudo potentzial mota ezberdin batzu, zeinei leunagoak direla esaten zaien, hau da azkarrago konbergitzen dutenak, baina aldi berean ez horren trasferibleak. Trasferibilitatea ingurune ezberdinetan emaitz errealista berdinak eskuratzean datza, hau da, pseudo pontentzial norma-kontserbatzaileak ingurune ezberdinetan fidagarritasun beretxuko emaitzak emango dituzte, baina pseudo pontentzial leunak ez dute zertan.

Projektu honetan, ez pseudo potentzial leunak, baizik eta ultra leunak erabili izan dira, Vanderbilt-en psuedo potentzial ultra leunak alegia [32] [33]. Pseudo potentzial hauek erabiltzeko korapilotsuak izateagatik ezagunak dira, baina beraien zehaztasuna aztertu nahi den sistemarako frogatu ondoren uhin lauen mozketa puntu baxuagoen erabilpena ahalbidetzen dute eta ondorioz etekin konputazional hobeagoa.

Uhin lauen mozketa puntu hau Rydberg-etan (Ry) neurtzen da arrazoi historikoak direla medio, eta balio tipikoen artean 70 Ry Norma-kontserbatzaileetarako eta 35

ultra leunetarako da.

Mozketa puntu hau, pseudo potentzialez deskribaturiko sistema baten uhin funtzioak (edo potentzialak) bere elektroi guztidun sistema analogiarekin konparatuz determina daiteke. Hau 2.2.3 irudian ikus daiteke, non $\mathbf{r}$ jakin batetara ($\mathbf{r}_c$), sistema bien uhin funtzioak edo potentzialak gainezartzen diren.

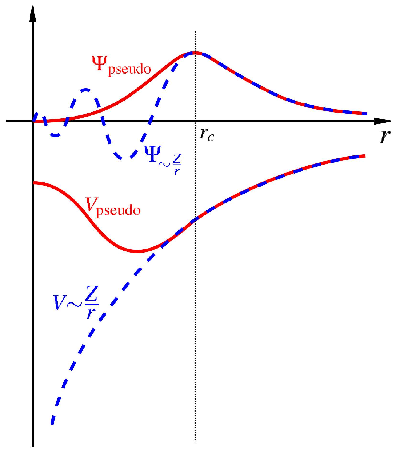


Figure 2.1: *Coulomb potentzialdun uhin funtzioa nuklearra (urdinez) eta pseudo pontentzialez deskribaturiko beste baten (gorriz) arteko konparaketa. Uhin funtzio erreala eta pseudo potentzialen bidez deskribaturikoa* $\mathbf{r}_c$ *erradio batetik gora baliokide bihurtzen dira.*

Mozketa puntuak bilatzeko beste erizpide edo trikimailu bat, projektu honetan erabilitakoa da, energiaren mozketa erizpidearekiko konbergentzia aztertuz hain zuzen. Pseudo potenzialak zehatzak nahikoak direla onartzen badugu, erabateko gainezarpena izan beharko lukete mozketa puntu jakin batetik aurrera. Bestalde, zenbat eta mozketa puntua handiagoa izan, orduan eta kostu konputazional handiagoa suposatzen dute (integral gehiago askatu behar baitira), beraz interesgarria da mozketa puntu hori ahalik eta txikien aukeratzea, hau da $\mathbf{r}_c$ bilatzea.

Honen arabera, nahikoa handia den mozketa puntu batetara, posible da atomo baten energia zehatza kalkulatzea. Beraz, mozketa puntua progresiboki birkalkulatuz, puntu batera heltzean lehenengo puntuarekiko energia diferentzia esanguratsua bihurtzen da (ikus 2.2 irudia), ondorioz, hori izango da hain zuzen $\mathbf{r}_c$ mozketa puntu erizpidetzat har dezakegun puntua.

2.2 irudiak[1] Vanderbilt pseudo pontentzial ezberdinen konbertsio energiaren mozketa puntuarekiko dependentia erakusten du. Ikus daitekeen bezala, 30 Ry.-tik gora energia nahiko konbergiturik agertzen da kasu guztietan.

[1]Bai grafika hauek zein tesi honetan agertzen diren gainontzeko grafikak, gnuplot [34] programaren bidez sortuak izan dira.

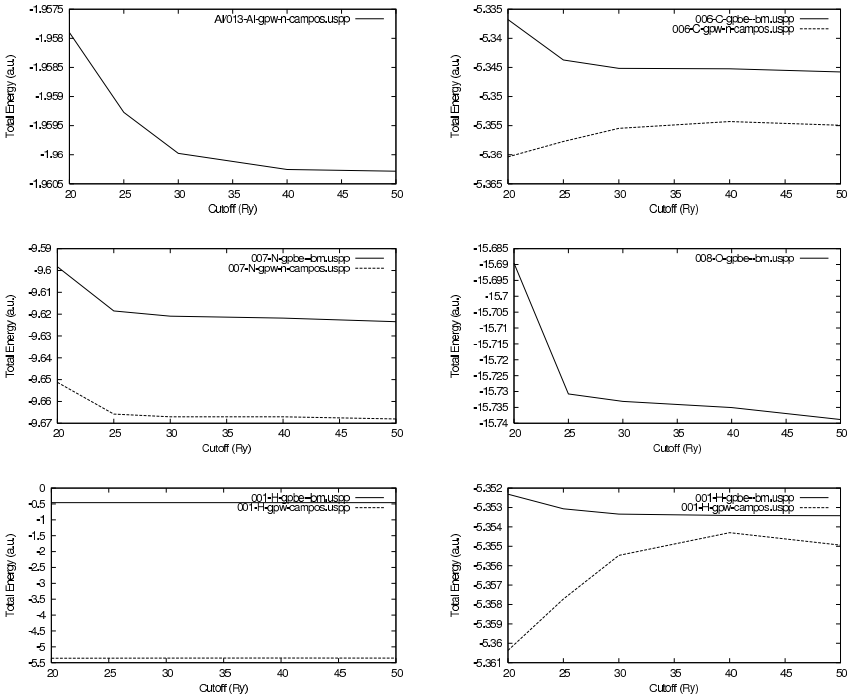


Figure 2.2: *Energia totala vs Uhin lauen mozketa puntuaren arteko adierazpen grafikoa zenbait Vanderbilt pseudo pontentzialentzako. Azken irudia handituta dago konbergentzia kurba hobeto bereizteko.*

2.2.4 Hedapen algoritmoak

Sistema baten indarrak ezagunak badira, Newtonen bigarren legearen bidez $\ddot{\mathbf{r}}$ azelerazioak kalkulatuak izan daitezke ere, eta ondorioz $\dot{\mathbf{r}}$ abiadurak eta $\mathbf{r}$ posizioak.

$$\mathbf{r} = \int \left[\frac{d\mathbf{r}}{dt}\right] dt = \iint \left[\frac{d^2\mathbf{r}}{dt^2}\right] d^2t. \tag{2.27}$$

Hala ere, dinamika molekularraren helburua atomoen posizioak hedatzea da eta lan horretarako "hedapen algoritmo", "diferentzia finituzko metodo" edo "integratzaile" bezala ezagutzen direnak erabiltzen dira. Algoritmo hauek guztiak urrats denboraren iraupenaren unean indarrak konstante mantentzen direla suposatzen dute, eta posizioak eta propietateak Taylor serieen garapen bidez garatuak izan daitezke [35]:

$$\mathbf{r}(t+\delta t) = \mathbf{r}(t) + \delta t\dot{\mathbf{r}}(t) + \frac{1}{2}\delta t^2\ddot{\mathbf{r}}(t) + \ldots$$
$$\dot{\mathbf{r}}(t+\delta t) = \dot{\mathbf{r}}(t) + \delta t\ddot{\mathbf{r}}(t) + \ldots$$
$$\ddot{\mathbf{r}}(t+\delta t) = \ddot{\mathbf{r}}(t) + \ldots$$

Sistema bat hedatzeko erarik sinpleena Euler-en integratzailea erabiliz da, zeinetan zuzenean aipatu berri den ekuazioa aplikatzen den. Verlet-en algoritmoa ordea, t aldiuneko posizio eta azelerazioak erabiltzen ditu, eta aurreko pausuko, hots $\mathbf{r}(t-\delta t)$-ko posizioak

$$\mathbf{r}(t+\delta t) = \mathbf{r}(t) + \delta t\dot{\mathbf{r}}(t) + \frac{1}{2}\delta t^2\ddot{\mathbf{r}}(t) + \ldots$$
$$\mathbf{r}(t-\delta t) = \mathbf{r}(t) - \delta t\dot{\mathbf{r}}(t) + \frac{1}{2}\delta t^2\ddot{\mathbf{r}}(t) - \ldots$$

Verlet algoritmoak ez ditu abiadurak era explizituan erabiltzen eta honek arazo bat suposa dezake zenbait kasutan. Verlet algoritmoaren zenbait moldapen algoritmo egin izan dira, esate baterako "leap-frog" (igel jauzilaria) algoritmoa:

$$\mathbf{r}(t+\delta t) = \mathbf{r}(t) + \delta t\dot{\mathbf{r}}(t+\frac{1}{2}\delta t)$$
$$\dot{\mathbf{r}}(t+\frac{1}{2}\delta t) = \dot{\mathbf{r}}(t-\frac{1}{2}\delta t) + \delta t\ddot{\mathbf{r}}(t) \tag{2.28}$$

"Abiadura Verlet" (Velocity Verlet) algoritmoak posizio, abiadura eta azelerazioak ematen ditu aldiune bererako

$$\mathbf{r}(t+\delta t) = \mathbf{r}(t) + \delta t\dot{\mathbf{r}}(t) + \frac{1}{2}\delta t^2\ddot{\mathbf{r}}(t)\dot{\mathbf{r}}(t+\delta t) = \dot{\mathbf{r}}(t+\delta t) + \frac{1}{2}\delta t[\ddot{\mathbf{r}}(t) + \ddot{\mathbf{r}}(t+\delta t).] \tag{2.29}$$

CPMD kodeak Abiadura Verlet algoritmoa erabiltzen du.

2.2.5 Tenperaturaren kontrola

Dinamika molekularrezko simulazio batetan, energia zinetiko totalak fluktuatzeko joera dauka, eta fluktuazio hauek batzutan partikulak nahi ez ditugun egoera batzutara eraman ditzazkete. Sistema jakin batzuen dinamika molekularrezko simulazioak egitean desiragarria da molekulek egoera errealean tenperatura jakin batetan izango luketen jokaeraren baliokidea izatea. Esate baterako, sistema biologikoak simulatzean, molekulek ingurunearen araberako energia zinetikoa izan beharko lukete, eta arrazoi bereziren batengatik kontrakoan interesatuta ez egotekotan, molekulek 300

K-i legokiokeen energia zinetikoaren banaketa izan beharko lukete. Hortaz, orokorrean ez luke sentzurik izango sistema biologiko bat 1000 K-etan simulatzea, ez baita posible naturan tenperatura horretan dauden biomolekularik aurkitzea.

Sistemaren tenperatura $\overline{E_k}$ batazbesteko energia zinetikoaren adierazpenetik zuzenean kalkula daiteke

$$\overline{E_k} = \frac{1}{2}\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} m_i \dot{\mathbf{r}}_i{}^2 = \frac{3}{2}k_B T \rightarrow T = \frac{1}{3Nk_B}\sum_{i=1}^{N} m_i \dot{\mathbf{r}}_i{}^2 \tag{2.30}$$

$k_B = \frac{R}{N_A}$ den R gas idealaren konstantea izanik ($8.3144\frac{J}{K.mol}$) eta N_A Avogadro zenbakia ($6.022.10^{23}\frac{partikula}{mol}$).

Zorionez, badago "termostato" izenaz ezagutzen den, sistemaren tenperatura fluktuazioak kontrolatzeko trikimailu matematiko/konputazional bat.

Simulazio baten tenperatura kontrolatzeko erarik sinpleena, tenperatura finkatzea da (adibidez 300 K) eta horren inguruan $\pm\Delta$T goi eta behe mugak jartzea, adibidez $\pm$ 20K. Era honetan, simulazio pausu bakoitzeko, nukleoen energia zinetikoa birkalkulatua da eta ondoren operazio logiko sinple bat egiten da:

```
if (T > (300+20)) (T<(300-20))
 then
   {
     RESFACTOR = T(t) / 300
     do i=N
        v(i)= v(i) * sqrt(RESFACTOR) / N
     enddo
   }
endif
```

Era honetan, energia zinetiko totalak sistemaren tenperatura tarte batetik kanpo jartzen duenean, partikula bakoitzaren energia berreskalatua izango da diferentziaren erro karratuarekin. Metodo hau "berreskalaketa bidezko tenperatura kontrola" ("temperature control by rescaling" [36]) deitzen da.

Hala ere, badaude beste termostato mota ezberdin batzu, zeinak tenperaturaren fluktuazioak berreskalaketa prozezu leundu baten bidez egiten dutenak, adibidez Nose[37]-Hoover[38] termostatua [39], zeina projektu honetako sistema gustiz solbatatuen simulazioetan erabilia izan den.

2.3 Ab-Initio Dinamika Molekularra

2.1.1. atalean mekanika Newtondarrak gobernaturiko dinamika molekularrerako lehen sarrera bat aurkeztu da, baina hemendik aurrera ikusiko ditugun partikulen arteko in-

terakzioak mekanika kuantikoaren ekuazioen bidez deskribatuak izango dira. Bestalde, formulazio matematiko ezberdin bat erabiliko da, formulazio Lagrangiarra.

Mekanika Lagrangiarrean aurkeztu beharreko lehenengo kontzeptua "lagrangiarra" da. Sistema baten lagrangiarra, energia zinetikoa eta energia potentzialaren arteko kenketaren bidez emana dator

$$\mathcal{L} = \mathcal{T} - \mathcal{V}. \tag{2.31}$$

Mekanika Lagrangiarraren arabera, sistema baten Lagrangiarra ezaguna bada, higidura ekuazioak zuzenean lortu daitezke, adierazpen Lagrangiarra Euler-Lagrange ekuazioan ordezkatuz,

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\mathbf{r}}_i}\right) - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathbf{r}_i} = 0 \quad , \quad i = 1, \ldots, N. \tag{2.32}$$

zeinetan $\ddot{\mathbf{r}}$ azelerazioaren menpeko adierazpen bat lortzen den eta hortik atomoen higidura deskribatuko duten hedapen algoritmoak erator daitezkeen (ikusi 2.2.4 atala).

Mekanika klasikoaz gobernaturiko dinamika molekularraren kasuan ez bezala, ab-initio dinamika molekularrean partikulek denboraren menpeko Schrödingeren ekuazioa [40] erabiltzen du

$$i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\Phi(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{R}_i\}; t) = \mathcal{H}\Phi(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{R}_i\}; t). \tag{2.33}$$

$\{\mathbf{R}_i\}$ nukleoen eta $\{\mathbf{r}_i\}$ elektroien posizio bektoreak izanik.

Ekuazio honetan partikulen Φ uhin funtzioen gainean eragiten duen $\mathcal{H}$ eragile Hamiltondarra definitua behar da.

Sistema molekular batentzako eragile Hamiltondar standard bat, nukleo eta elektroien energia zinetiko eta potentzial eta nukleo eta elektroien arteko korrelazio terminoen arteko batura bezala eraiki daiteke [41]

$$\begin{aligned}
\mathcal{H} &= -\sum_I \frac{\hbar^2}{2M_i}\nabla^2{}_I - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla^2{}_i + \sum_{i<j}\frac{e^2}{|\mathbf{r_i}-\mathbf{r_j}|} + -\sum_{I,i}\frac{e^2 Z_I}{|\mathbf{R_I}-\mathbf{r_i}|} + \sum_{I<J}\frac{e^2 Z_I Z_I}{|\mathbf{R_I}-\mathbf{R_J}|} \\
&= -\sum_I \frac{\hbar^2}{2M_i}\nabla^2{}_I - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_i}\nabla^2{}_i + V_{n-e}(\{\mathbf{r_i}\}, \{\mathbf{R_I}\}) \\
&= -\sum_I \frac{\hbar^2}{2M_i}\nabla^2{}_I + \mathcal{H}_e(\{\mathbf{r_i}\}, \{\mathbf{R_I}\}).
\end{aligned} \tag{2.34}$$

non $\{\mathbf{r_i}\}$ elektroien eta $\{\mathbf{R_I}\}$ nukleoen askatasun mailak diren hurrenez hurren.

Φ uhin funtzio molekularrak, nukleoen eta elektroien koordenatuak banandurik izan behar ditu, eta hau era sinple batean hurbildua izan daiteke, biak bananduta idatzita eta fase faktore bat gehituta gehiago barik,

$$\Phi(\{\mathbf{r_i}\},\{\mathbf{R_I}\};t) \approx \Psi(\{\mathbf{r_i}\};t)\chi(\{\mathbf{R_I}\};t)exp\left[\frac{i}{\hbar}\int_{t_0}^{t} dt'\tilde{E}_e(t')\right], \tag{2.35}$$

non uhin funtzio elektroniko eta nuklearra bananduta normalizatzen diren denbora aldiune bakoitzeko, esate baterako, $\langle\chi;t|\chi;t\rangle = 1$ eta $\langle\Psi;t|\Psi;t\rangle = 1$, hurrenez hurren. Horrez gain, fase faktore egoki bat gehitzen da ere, bukaerako ekuazioak itxura trinkoago bat izan dezan, hots

$$\tilde{E}_e = \int d\mathbf{r}d\mathbf{R}\Psi^*(\{\mathbf{r_i}\};t)\chi^*(\{\mathbf{R_I}\};t)\mathcal{H}_e\Psi(\{\mathbf{r_i}\};t)\chi(\{\mathbf{R_I}\};t),$$

zeina uhin funtzio totalerako determinante bakarreko ansatz konfigurazio bezala ezagutzen den.

Ansatz hau, Born-Oppenheimerenarekin alderatuta, fase faktorea alde batera utzita, aldagai azkar eta motelak banatzean bereizten da. Born-Oppenheimer-en ansatz-a ondoko eran idazten da

$$\Phi_{BO}(\{\mathbf{r_i}\},\{\mathbf{R_I}\};t) = \sum_{k=0}^{\infty}\tilde{\Psi}_k(\{\mathbf{r_i}\},\{\mathbf{R_I}\};t)\tilde{\chi}_k(\{\mathbf{R_I}\};\mathbf{t}). \tag{2.36}$$

Adierazpen hau 2.34 adierazpenean eta 2.35 ansatz-a 2.33 ekuazioan ordezkatu ondoren, ezkerreko partea $\langle\Psi|$ eta $\langle\chi|$ adierazpenekin biderkatuz hurrenez hurren eta energiaren kontserbazioa $d\langle\mathcal{H}\rangle/dt \equiv 0$ baldintzaren bidez inposatuz, emaitza

$$i\hbar\frac{\partial\Psi}{\partial t} = -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla^2{}_i\Psi + \left\{\int d\mathbf{R}\chi^*(\{\mathbf{R_I}\};t)V_{n-e}(\{\mathbf{r_i}\},\{\mathbf{R_I}\})\chi(\{i\mathbf{R_I}\ t)\right\}\Psi$$

$$i\hbar\frac{\partial\chi}{\partial t} = -\sum_i \frac{\hbar^2}{2M_I}\nabla^2{}_i\chi\left\{\int d\mathbf{r}\Psi^*(\{\mathbf{r_i}\};t)\mathcal{H}_e(\{\mathbf{r_i}\},\{\mathbf{R_I}\})\Psi(\{\mathbf{r_i}\};t)\right\}\chi$$

da, zeina denboraren menpeko eremu autokontsistentearen (TDSCF) oinarria definitzen duen, elektroi eta nukleoak kuantikoki mugitzen baitira denboraren menpeko potentzial efektibo batean (edo autokontsistenteki lortutako bataz besteko eremuetan).

Puntu honetara helduta, nukleoak partikula klasikotzat tratatu ahal izateako hur-

bilketa baten beharrean gaude. Hurbilketa hau uhin funtzio nuklearrak berridatziz lor daiteke

$$\chi(\{\mathbf{R_i}\};t) = A(\{\mathbf{R_I}\};t)e^{\left[\frac{iS(\{\mathbf{R_I}\};t)}{\hbar}\right]} \tag{2.37}$$

A anplitude S fase faktore terminoen menpean.

Beraz, uhin funtzio nuklearrerako ansatz berri hau TDSCF ekuazioan 2.37 ordezkatuz

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \sum_I \frac{1}{2M_I}(\nabla_I S)^2 + \int d\mathbf{r}\Psi^*\mathcal{H}_e\Psi = \hbar^2 \sum_I \frac{1}{2M_I}\frac{\nabla_I^2 A}{A} \tag{2.38}$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \sum_I \frac{1}{M_I}(\nabla_I S) + \sum_I \frac{1}{2M_I}A(\nabla_I^2 S) = 0 \tag{2.39}$$

"fluido kuantikoaren adierazpen dinamikoa" bezala ezagutzen dena lortzen dugu, zeinetatik denboraren menpeko Schrödinger ekuazioa ebatz daitekeen. $\hbar \to 0$ muga klasikoa hartuz gero, 2.38 ekuazioko eskuin aldeko terminoa desagertzen da, beraz,

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \sum_I \frac{1}{2M_I}(\nabla_I S)^2 + \int d\mathbf{r}\Psi^*\mathcal{H}_e\Psi = 0$$

zeinak Hamilton-Jacobi formulazioaren antza duen

$$\Psi = \frac{\partial S}{\partial t} + \mathcal{H}(\{\mathbf{R}\}_\mathbf{I}, \{\nabla_\mathbf{I}\mathbf{S}\}) = \mathbf{0}$$

dinamika klasikorako, ondoko hamiltondar klasikoarekin

$$\mathcal{H}(\{\mathbf{R}\}_I, \{\mathbf{P}\}_I) = T(\{\mathbf{P}\}_I) + V(\{\mathbf{P}\}_I)$$

non $\mathbf{P} \equiv \nabla_I S$ eta 2.38 ekuazioari dagozkion higidura ekuazio Newtondarrak

$$\frac{d\mathbf{P_I}}{dt} = -\nabla_I \int dt\Psi^*\mathcal{H}_e\Psi$$

adierazpenaren bidez lor daitezkeen, edo beste era batera idatzita

$$\begin{aligned} M_I\ddot{\mathbf{R}}_\mathbf{I}(t) &= -\nabla_I \int d\mathbf{r}\Psi^*\mathcal{H}_e\Psi \\ &\quad -\nabla_I V_e^E(\{\mathbf{R_I}\}(t)), \end{aligned} \tag{2.40}$$

non nukleoak klasikoki mugitzen diren, elektroiek sorturiko V_e^E potentzial efekti-

boaren arabera. Potentzial efektibo hau, 2.37 ekuaziotik abiatuta garatu daiteke

$$V_e^E = \int d\mathbf{r}\Psi_0^*\mathcal{H}_e\Psi_0 \equiv E_0(\{\mathbf{R_I}\}) \tag{2.41}$$

eta nukleoak beraren arabera mugituko dira.

2.41 ekuazioko potentziala Schrödinger denboraren independientea den ekuzioren bidez kalkulatua izan daiteke, zeina normalean gurputz anitzeko kontribuzioen bidez moztua izaten den

$$V_e^E \approx V_e^{hurbildua}(\{\mathbf{R_i}\}) = \sum_{I=1}^{N} v_1(\mathbf{R_I}) + \sum_{I<J}^{N} v_2(\mathbf{R_I},\mathbf{R_J}) + \sum_{I<J<K}^{N} v_3(\mathbf{R_I},\mathbf{R_J},\mathbf{R_K}) + \ldots$$

2.3.1 Born-Oppenheimer Dinamika Molekularra

Born-Oppenheimer hurbilketan nukleoak ekuazio klasikoen bidez deskribatzen dira eta egitura elektronikoa pausu bakoitzeko Schrödingerren ekuazioa estatikoki (denboraren independienteki) askatuz gehitzen da [42]. Honen ondorioz adieraz daitekeen dinamika molekularrezko metodoa hurrengo adierazpenaren bidez definitzen da

$$M_I\ddot{\mathbf{R}}_I(t) = -\nabla_I min_{\{\Psi_0\}}\{\langle\Psi_0|\mathcal{H}_e|\Psi_0\rangle\} \tag{2.42}$$

$$E_0\Psi_0 = \mathcal{H}_e\Psi_0. \tag{2.43}$$

Pausu bakoitzero oinarrizko egoera elektronikoa eskuratu behar delarik. Hartree-Fock-en hurbilketa aplikatu ondoren,

$$\begin{aligned} M_I\ddot{\mathbf{R}}_I(t) &= -\nabla_I min_{\{\psi_i\}}\langle\Psi_0|\mathcal{H}_e^{HF}|\Psi_0\rangle \\ 0 &= -\mathcal{H}_e^{HF}\psi_i + \textstyle\sum_i \Lambda_{i,j}\psi_j. \end{aligned} \tag{2.44}$$

Hau era Langrangiarrean ere idatzia izan daiteke

$$\mathcal{L} = -\langle\Psi_0|\mathcal{H}_e|\Psi_0\rangle + \sum_{i,j}\Lambda_{i,j}(\langle\psi_i|\psi_j\rangle - \delta_{i,j}), \tag{2.45}$$

non $\Lambda_i j$ Lagrangeren biderkatzaileak diren.

Lagrangiar hau orbitalekiko deribatuz

$$\frac{\delta\mathcal{L}}{\delta\psi_i^*} = 0,$$

Hartree-Fock-en ekuazioetara garamatza

$$\mathcal{H}_e^{HF}\psi_i = \sum_j \Lambda_{ij}\psi_j.$$

2.3.2 Car-Parrinello Dinamika Molekularra

Car-Parrinello metodoak Lagrangiar berezi bat proposatzen du, zeinetan nukleoen kasuan, 2.45 ekuazioko energia potentzial eta mugaketa terminoetaz aparte, beste bi termino gehitzen dituen nukleoen eta elektroien energia zinetikoarentzat [43]. Elektroien energia zinetiko hau era pseudo-klasiko batean deskribatzen da "masa fiktizio" deritzon μ termino baten bidez. Bestalde, uhin funtzio elektronikoa denborarekiko deribatuz, nolabaiteko "abiadura" bat lortzen da

$$\mathcal{L}_{CP} = \sum_i \frac{1}{2}\mu_i \left\langle \dot{\psi}_i | \dot{\psi}_i \right\rangle + \sum_i \frac{1}{2} M_i \dot{\mathbf{R}}_\mathbf{i}^2 - \langle \Psi_0 | \mathcal{H}_e | \Psi_0 \rangle + \sum_{i,j} \Lambda_{i,j} \left(\langle \psi_i | \psi_i \rangle - \delta_{i,j} \right). \quad (2.46)$$

Eredu klasikoaren era berean, higidura ekuazioak Euler-Lagrange ekuazioen (2.32) bidez lor daitezke

$$\begin{array}{c} \frac{d}{dt}\left(\frac{\partial \mathcal{L}_{CP}}{\partial \dot{\mathbf{R}}_i}\right) - \frac{\partial \mathcal{L}_{CP}}{\partial \mathbf{R}_i} = 0 \\ \frac{d}{dt}\left(\frac{\partial \mathcal{L}_{CP}}{\partial \dot{\psi}_i^*}\right) - \frac{\partial \mathcal{L}_{CP}}{\partial \psi_i^*} = 0 \end{array} \quad (2.47)$$

eta askatu eta Hartree-Fock hurbilketa aplikatu ondoren, Car-Parrinelloren higidura ekuazioak hauek izango dira:

$$\begin{array}{c} M_I \ddot{\mathbf{R}}_I(t) = -\frac{\delta E}{\delta \mathbf{R_I}} \\ \mu_i \ddot{\psi}_i(t) = -\frac{\delta E}{\delta \psi_i^*} + \sum_i \Lambda_{i,j}\psi_j \end{array} \quad (2.48)$$

zeinak 2.45 ekuazioarekin konparatuta, ez duten pauso bakoitzero oinarrizko egoera elektronikoa lortzea eskatzen.

2.46 ekuazioko 2 eta 3. terminoak askatzetzeko, beharrezkoa da Schrödingerren ekuazio elektronikoa [40] askatzea, baina horren ordez DFT-a erabiltzen da.

2.4 Analisi tresnak

Hurrengo atalean emaitzen aurkezpena egiterakoan erabiliko diren analisi tresna batzuk aurkeztuko dira.

2.4.1 Wannier funtzioak

Kalkulu periodikoetan, Wannier funtzioak uhin lauen alternatiba bat dira, zenbait baldintzetan exponentzialki lokalizatuak izan daitezkeeneko abantailarekin [44] [42]. Funtzio hauek normalean Bloch-en orbitalen eraldaketa unitarioaren bidez lortzen dira

$$\Psi(\mathbf{r}) = \Psi_i(\mathbf{r}, \mathbf{k}) = e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} u_i(\mathbf{r}, \mathbf{k}) \tag{2.49}$$

non $\mathbf{k}$ Brillouin zonako lehen bektorea den

$$u_i(\mathbf{r}, \mathbf{k}) = u_i(\mathbf{r} + \mathbf{L}, \mathbf{k}) \tag{2.50}$$

non L gelaxka bektore zuzenak diren.

Maximoki lokalizaturiko Wannier Futzioak, sistema isolatuetako Boys-en lokalizaturiko orbitalen analogo periodikoak dira.

Praktikan, gure kasurako, Wannier funtzioak edo Wannier Funtzioen Zentruak (WFC) loturen zentruak non kokatzen diren esango dizkiguten puntu batzu baino ez dira izango.

WFC-ak CPMD kodearen bidez zuzenean kalkula daitezke.

2.4.2 Energiak eta tenperaturak

CPMD-n energia totala, energia zinetikoa, energia externoa (pseudopotentzial lokal eta ez lokalena), E_{XC} korrelazio-trukaketa energia eta energia E_{ES} elektrostatikoen baturaren bidez kalkulatzen da.

$$E_{osoa} = E_{zin} + E^{PP}_{lokala} + E^{PP}_{ez-lokala} + E_{XC} + E_{ES}, \tag{2.51}$$

non

$$E_{zin} = \sum_{\mathbf{k}} w_{\mathbf{k}} \sum_i \sum_{\mathbf{G}} \frac{1}{2} f_i(\mathbf{k}|\mathbf{G} + \mathbf{k}|^2 |c_i(\mathbf{G}, \mathbf{k})|^2 \tag{2.52}$$

$$E^{PP}_{lokala} = \sum_I \sum_{\mathbf{G}} \Delta V^I_{local}(\mathbf{G}) S_I(\mathbf{G}) \rho^\star(\mathbf{G}) \tag{2.53}$$

$$E^{PP}_{ez-lokala} = \sum_{\mathbf{k}} w_{\mathbf{k}} \sum_i f_i(\mathbf{k}) \sum_I \sum_{\alpha,\beta \in I} (F^\alpha_{I,i}(\mathbf{k}))^\star h^I_{\alpha\beta} F^\beta_{I,i}(\mathbf{k}) \tag{2.54}$$

$$E_{XC} = \omega \sum_{\mathbf{G}} \varphi_{XC}(\mathbf{G}) \rho^\star(\mathbf{G}) \tag{2.55}$$

$$E_{ES} = 2\pi\omega \sum_{\mathbf{G}\neq 0} \frac{|n_{tot}(\mathbf{G})|^2}{G^2} + E_{ovrl} + E_{self}. \tag{2.56}$$

Sistemaren tenperatura, zuzenean kalkula daiteke hurrengo adierazpenetik

$$\overline{E_k} = \frac{1}{2}\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} m_i \dot{\mathbf{R}}_i^{\,2} = \frac{3}{2}kT \rightarrow T = \frac{1}{3Nk}\sum_{i=1}^{N} m_i \dot{\mathbf{R}}_i^{\,2} \tag{2.57}$$

non $k = \frac{R}{N_A}$, R gas idealen konstantea izanda ($8.3144\frac{J}{K.mol}$) eta N_A Avogadro zenbakia ($6.022.10^{23}\frac{partikula}{mol}$).

2.4.3 Energia askeak

Ab-initio dinamika molekularren munduan, normalean energia askeen kalkulaketa meta-dinamikak bezalako eragiketa konplexuen bidez egiten dira, baina projektu honetan, energia askeak mekanika estadistikoan egindako hurbilketa baten bidez kalkulatuko dira [45].

Gure sistemek multzo kanonikoa (NVT) erabiltzen dutenez, era errazenean kalkula genezakeen energia aske "mota" Helmhotz energia askea (A) da, zeina ondoko eran defini daitekeen

$$A = \langle E \rangle - TS = -k_B T \ln Z, \tag{2.58}$$

non $\langle E \rangle = U$ energia totala den, S entropia, k_B Boltzmann konstaltea eta Z partizio funzioa, zeina gure kasuan honela definitzen den

$$Z = \sum_j e^{-\beta E_j}, \tag{2.59}$$

eta "alderantzizko tenperatura" bezala ezagutzen den $\beta = \frac{1}{k_B T}$.

Hemendik aurrera, Helmholtz energia askea kalkulatzeko erabiliko dugun hurbilketa.

Z-ren balioa "j"-n dauden egoera kopurua bezala hurbil genezake.

Hortik abiatuta, har dezagun atomo biren arteko R distantzia erreakzio koordenatu monodimentsional bezala, eta zatikatu dezagun Δr tartero. Har dezagun "j"-ren balioa Δr tartean dauden egoera kopurutzat (R distantzia aurkitzen deneko egoera kopuru osoa).

Ondoren, x ardatzean Δr-naka zatikaturiko r aldagaia eta y ardatzean trajektoria osoan zehar zenbatu ahal izan den Δr tartean dauden R distantzia kopurua dituen histograma bat eraiki behar da (ikus 2.4.3 irudia)

Era honetan partizio funtzioaren parekoa den funtzio bat sortu dugu, zeinak Helmholtz energia askearen ekuazioan (2.58) ordezkatuz aukeraturiko erreakzio koordenatuaren energia profila emango digun.

A energia honen irudikapen grafiko bat egiterakoan 2.4.3 irudiko grafika bezalako bat lortuko genuke.

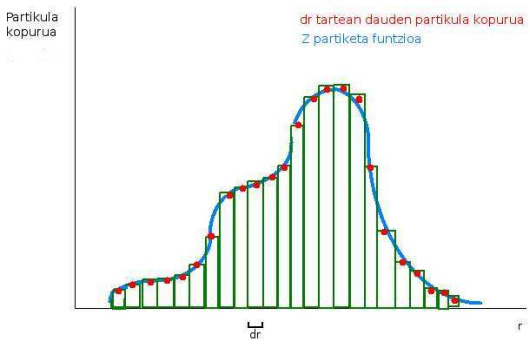


Figure 2.3: *Trajektoria batetan Δr tarte bakoitzeko R distantzia zenbat aldiz aurkitzen deneko histograma.*

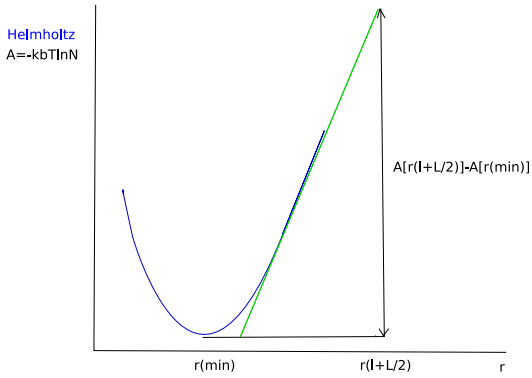


Figure 2.4: *r inguruko Helmholtz energia askearen profila. Grafikoak minimo bat erakusten du r_{min} puntuan eta lerro berdeak kurbaren tangentea infinituari dagokion distantziararte extrapolatzen du.*

2.4.3 grafikaren bidez posible da hainbat energia ezberdin estimatzea. Atomo bi horien arteko distantzia bi aukera ditzazkegu, adibidez lotura luzeera eta infinitua, eta hortik lotura distantziaren energia, edo era berean, uretan dagoen katio bat solbatatzen ari diren urek lehenengo eta bigarren geruzen arteko trukaketak egiteko beharrezko energiaren estimazioa egin daiteke.

PBC erabiltzen ari garelez, infinituko distantzia simulazio gelaxkaren (L) distantziaren erdia bezala estimatu daiteke, hau da, lotura energia bat kalkulatzeko, hasierako puntua l lotura luzeera izango da eta bukaerakoa $r = l + \frac{L}{2}$. Horrela ez izatekotan, atomek euren errepikapen periodikoak ikusiko lituzkete. Beste era batera esanda, "infinitura" heltzeko, partikula kutxaren ertzeraino eraman behar da.

Infinitu distantziara kokatuta dagoen distantzia ez da loturari dagokion Helmholtz energia diagraman adierazita egongo, beraz kurbaren extrapolazioaren bidez lortutako funtzio bat lor dezakegu, eta $r = l + \frac{L}{2}$ balio hori funtzio horretan ordezkatuta infinituzko distantziari legokiokeen energia eskuratuko genuke.

Beste alde batetik, naturan, aminoazido aromatikoen eta aluminioaren arteko interakzioak ingurune ez isolatuan gertatzen dira, beraz lotura energiak ez dute bakarrik hurbilen dauden atomoetan dependituko, baizik eta inguruneko (disolbatzaileko) atomo guztiek sortutako eragin globalaren menpe egongo da ere. Hau kristaletan Madelung konstantearen bidez neurtzen den faktorearekin aldera zitekeen. CPMD-k [31] efektu hau integralen trasformazio metodoaren bidez egiten du, zehazki Ewald metodoaren bidez [46].

Hori dela eta, gure sistemak ingurune biologikoak simulatu nahi dituztelez, Helmholtzen energia askeak solbaatzio osozko egoeran baino ez dira kalkulatuko.

Projektu honetan, Helmholtzen energia askeen kalkulua idazleak egindako kode txiki baten bidez egin da, idazlearen web horrian era askean eskuragarri dagoena.

2.4.4 Erradial Distribuzio Funtzioak

Erradial Distribuzio Funtzioak (RDF edo "g") material batean dagoen atomoen arteko distantzien dentsitatea neurtzen duen funtzio bat da.

Distribuzio hau experimentalki kalkula daiteke argi dispertsioz edo x-izpien hauts difrakzio bidez egindako neurketen bidez.

Konputazionalki, RDFak mekanika estadistikoa erabiliz kalkula daitezke,

$$g_{AB} = \frac{V}{N_B}\frac{1}{N_A}\left\langle \sum_{i}^{N_A}\sum_{ij}^{N_B}\frac{\delta(\mathbf{r}-\mathbf{r}_{ij})}{4\pi\mathbf{r}^2}\right\rangle, \tag{2.60}$$

non N zenbakia A eta B atomo moten kopurua den eta δ Dirac-en delta funtzioa.

Praktikan, RDFak grafikoki adieraziak izan daitezke (RDF vs $|\mathbf{r}|$), lotura distantzia edo distantzia aipagarriei dagozkien tokietan tontor batzuk erakutsiko dituztelarik. Tontorren altuera distantzia horretara dauden atomo (edo atomo mota) bikoteen arteko distantzia kopuruaren proportzionala izango da eta tontor edo bandaren zabalerak loturaren trinkotasunaren ideia bat emango digu.

2.60 ekuazioaren arabera, "g vs r" kurbaren azpiko azalerak A eta B partikulen kopuru osoa emango liguke, eta kurba hau zatika hartuz posiblea da distantzia jakin batetara dauden partikula kopurua lortzea, hau da, koordinazio zenbakia.

Koordinazio zenbakia ΔV bolumen jakin batetara, $G_{ij}(\mathbf{r})$ erradial distribuzio funtzioaren hiru koordenatu espazialekiko (r, φ eta θ) integrazioz emana dago

$$n_{ij}(\Delta V) = \rho_j \int_{r_i}^{r_f} \int_{\varphi_i}^{\varphi_f} \int_{\theta_i}^{\theta_f} G_{ij}(\mathbf{r}) r^2 \sin\theta d\theta d\varphi dr. \tag{2.61}$$

non, ρ_j aldagaia j-ren dentsitatea den.

2.4.4 irudiak RDF bat eta bere integralaren adibide bat erakusten du.

3 Å ingurutara dagoen lehenengo tontorra aluminiotik gertuen dagoen oxigenoari dagokio, kobalenteki lotuta dagoena, edo lehenengo solbatazio geruza alegia. Bigarren tontorra, 3.4 Å inguru, karboxilatoan kokatuta dagoen bigarren oxigenoari dagokio, eta 4 Å-tara kokatuta dagoena bigarren solbatazio geruzari dagokio.

2.4.4 irudiko puntudun lerroak ur disoluzioan dagoen Al^{+3} katioi baten RDFaren integrala adierezaten du. Lehengo solbatazio geruzari dagokion distantzian maila bat bereiz daiteke eta bigarren tontorraren gainean integralak beste maila bat erakusten du, normalizatu ezkero atomo kopurua adierazten duena

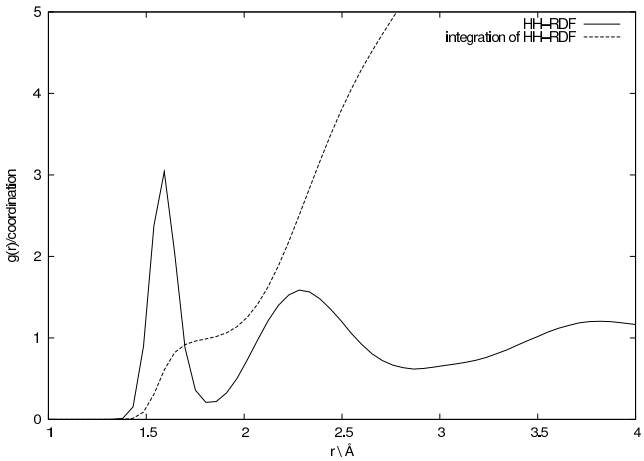


Figure 2.5: *Tyr, Al atomo bat eta 50 ur molekuladun sistema baten simulazio batetik kalkulatutako g_{HH} (edo HH-RDF)-a. Lerro jarraiak RDF-a deskribatzen du eta ez jarraiak honen integrala. RDFak H-H distantziarik laburrena (uraren hidrogenoen arteko ditantzia alegia) 1.6 Å-koa dela eta 2.3 Å-tara kokaturik dagoen tontorrak, pixka bat urrutirago dauden H-ak ere daudela (H-loturatik zeharkatuz). Integralak lehengo tontorraren erantzule diren atomo kopurua bat dela, oxigenoak hidrogeno bi lotuta dauzkala alegia, eta bigarren tontorraren atzean bi eta hiru atomore arteko kopuru bat.*

Lan honetako RDF-ak hasiera batean Ouluko unibertsitateko Kari Laasonen profesorearen taldeak idatziriko kode baten oinarritutako, norberak eraldatutako kode batez kalkulatuak izan dira.

2.4.5 Difusioa

Dinamika molekularrezko simulazio batean atomoak mugitzen dira, hortaz atomoen hasiera eta bukaerako kokapenak ez dira berdinak. Fenomeno hau difusio bezala ezagutzen da. Difusioa Desplazamenduaren Bataz Besteko Erroaren (MSD) edo difusio koefizientearen bidez kalkula daiteke.

MSD-a bere definiziotik zuzenean kalkulatua izan daiteke

$$MSD = \left\langle |\mathbf{R}(t) + \mathbf{R}(0)|^2 \right\rangle, \tag{2.62}$$

eta difusio konstantea

$$D = \lim_{t\to\infty} \frac{\left\langle |\mathbf{R}(t) + \mathbf{R}(0)|^2 \right\rangle}{6t}. \tag{2.63}$$

Gure simulazioek hutsean eginda daude, beraz sistema osoaren traslazioak ez du inongo eraginik eta horrez gain, energiak barne koordenatuetan kalkulatuak dira, errotazio eta bibrazio askatasun graduak barne parametroez baino dependitzen ez dutelarik.

Tesi honetako simulazioetan difusioa sistemaren masa zentrua simulazioan zehar zenbateraino mugitu den zehazteko erabil daiteke.

3. Kapitulua

Aurretik AAA eta Al^{+3}-aren inguruan egindako ikerketa

Katioi-π interakzio ez kobalenteak izanik, natura bereziki indartsua dute. Bestalde, beraien egitura proteinikoak egonkortzeko eragina [25] dela eta, kimika eta biologia arloetan interes berezikotzat hartuak izan dira.

Projektu hau, aluminioak amino azido aromatikoengan duen eragina aztertzera zuzenduta dago, baina emaitzak aurkeztu baino lehen, gai honen inguruan aurretik egin izan diren beste ikerketa batzuen emaitzak aurkeztuko dira.

3.1 Al^{+3} Solbatazioa uretan

Projektu honetan katioi-π interakzioak aluminio eta aminoazido aromatikoen artean ikertuko dire lez, eta ingurune biologikoa ingurune aquosoa izan ohi denez, interesgarria da lehenengo eta behin Al^{+3} katioiak uretan duen jokabidea aztertzea. Beraz, hasierako pausua, Al^{+3} ur puruan duen jokabidea ulertzea da, baina lan hau dagoeneko aski ikertua izan da dagoeneko, ikus adibidez: Thomas W. Swaddle [47] edo Takashi Ikeda [48] lanak, zeinetan CPMD-ren bidez lorturiko konformazio posibleak era zehaztu batean azaltzen diren.

Ikerketa hauen arabera, Al^{+3}-ren koordinazioa ur disoluzioan pH-aren menpekoa da. Era honetan, pH = 3.0 disoluzio azidoetan Al^{+3}-a sei-koordinatuta (hexakoordinatua) dago, beraz, lehenengo solbatazio geruza oktahedrikoa da. Kontrara, pH $>$ 7 duten disoluzio basikoetan koordinazioa argi eta garbi laukoa da (tetrakoordinatua), eta ondorioz lehenengo solbatazio geruza egitura tetrahedrikoa du. Bestalde, pH = 5.0-ko disoluzioan Al^{+3}-aren koordiazioa bost (pentakoordinatua) dela aurkitu izan da [47] [49] zeina lan honetan ongi deskribatua izango den. Heptakoorinazioa ez da posiblea, mugapen geometrikoak direla medio [50].

Eskala mikroskopikoan, sistema txikietan koordinazioa eta pH-aren arteko lotura lehen geruzako -OH taldeen presentziaren arabera egin daiteke [51], honela $[Al(H_2O)_6]^{+3}$ hexakoordinatua litzateke, eta $[Al(OH)_4]^{-}$ tetrakoordinatua.

Bestalde, -OH ligandoen bidezko Al^{+3}-aren karga neutralizazioa eta koordinazio zenbakiaren arteko erlazio biuniboko bat dago ere. Izan ere, Mg^{+2} katioaren ka-

su beretsurako, aurkitua izan da -OH_2 bat -OH batez ordezkatzeak Mg^{+2} katioaren koordinazioa seitik bostera jeitsi dezakeela, eta bostetik laura bi -OH lingando ordezkatzekotan [52].

Al^{+3}-ur konplexuen egiturari buruz, eredu sinpleenetik ere distantzia eta angelu asko neur zitezkeen, eta hori azidotasun egoera, tenperatura, teoria maila,... ezberdinetarako [53]. Lan honetan, datu horietako gutxi batzuk baino ez ditugu kontutan hartuko, aztertu diren fenomenoak hobeto ulertzen laguntzen gaituztenak, alegia. Distantzia horietako garrantzitsuenetariko bat Al-O lehenengo eta bigarren solbatazio geruzetarainoko distantzia da, eta beste ikerkuntza batzuek lortu dituzten balioak bataz beste 1.9 eta 3.9 Å-ekoak [54] izan dira hurrenez hurren. Datu hauek lan honetan lortutakoekin bat datoz.

3.1 irudiak geometria optimizazio[1] baten ondoren jazotako solbatazio geruzen parametroen estimazio bat erakusten du. Lehenengo solbatazio geruzak koordinazio oktahedrikoa erakusten du, koordinazio maximoarekin (6) eta bigarren koordinazio geruza ur posible guztietatik batzu baino ez ditu erakusten (gogoratu egoera likidoa dela, ez kristala).

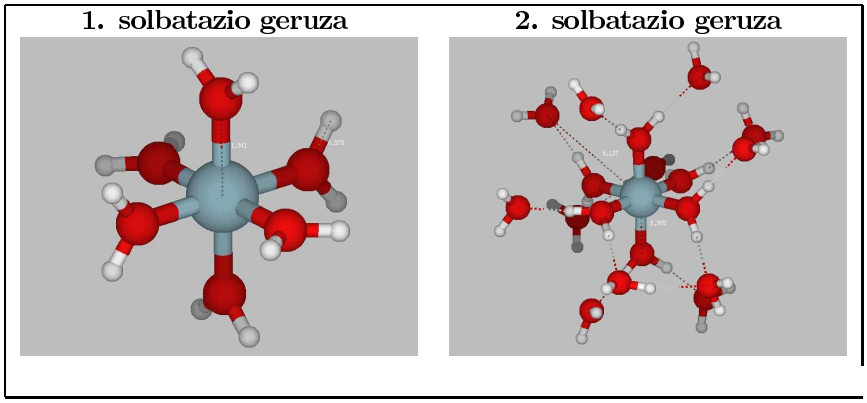


Figure 3.1: *Gaussian 03 [55] bidez egindako B3LYP/6-31++G(d,p) mailako geometri optimizazio batetatik jazotako Al^{+3}-aren inguruko lehenengo eta lehenengo bi solbatazio geruzak.*

3.2 AAA eta Al^{+3}

Projektu honetan aztertuak izango diren sistemak amino azido aromatikoez eta aluminioz osatatuta daude, beraz, gutxienez aluminioaren lehenego koordinazio geruza-

[1] "Gaussian 03" [55] bidezko geometria optimizazioa, B3LYP/6-31++G(d,p) mailan. Irudiak Molden-ekin [56] sortuak.

ko ligandoetako bat amino azidoren bateko zatiren bat izan behar du.

Simulazioak egiteko orduan, egonkortasun egoki bat erakusten duen egituretatik abiatu behar gara, eta kasu hauetan, bereziki interesgarria litzateke Al^{+3}-a hoberen egonkortzen den gunean kokatzea, hori baita errealitatean sarrien ekupatuko duen tokia. Al^{+3}-a erosoen lotuko litzatekeen tokiaren hasierako ideia bat egiteko, egokia da isolaturiko amino azidoen karga banaketaren ideia bat hartzea.

Badago kontutan hartu beharreko gauza bat: gas egoerako amino azido hutsak eta ur disoluzioan (katioirik gabe) disolbaturikoak karga solbatatuzko egitura dute [57] [58] [59], baina gure kalkuluek hiru karga ordenamendu ezberdin erakusten dituzte:

- Karga Solbatatua (**CS**): forma nominala edo ez-ionizatua, karga banaketa uniformea. Normalean honek -NH_2 eta -COOH taldeak daudela esan nahi du.
- Zwitterionikoa (**ZW**): nahiz ta karga totala neutroa izaten jarraitu, atomo ezberdinetan karga formal positibo eta negatiboak daude. Amino azido Zwitterionikoak, normalean -COO^- eta -NH_3^+ taldeak dauzkate.
- Zwitterioniko Inbertitua (**IZW**): kasu hau karga banaketa Zwitterionikoaren kasu partikular bat izan zitekeen, baina hidrogeno batzuk mugituz eta O eta N-ren seinuak aldatuz. Era honetan, N-ak karga negatiboa jazotzen du, eta -COO taldeak positiboa (ikus 3.2 irudia). Kasu hau, Al^{+3} katioiak nitrogenoaren gainean sortzen duen polarizazio handia dela eta gertatzen da.

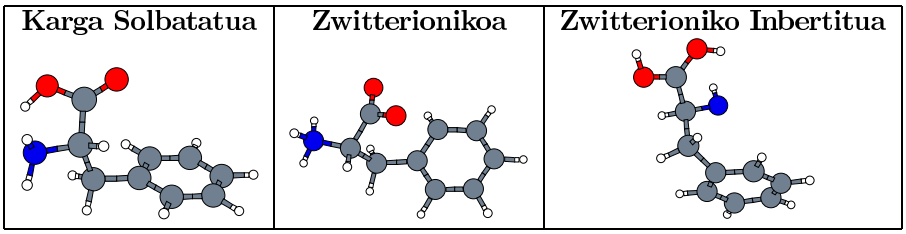


Figure 3.2: *Amino azidoetako karga banaketa ezberdinak (Irudiak xmakemol [60]-en bidez).*

Al^{+3}-aren kokalekuarentzako hasierako proposamen bat, karga elektrostatikoaren banaketan oinarrituz egin zitekeen. Era honetan, Al^{+3}-a potentzial elektrostatiko negatiboenena duten guneetan lotuko litzateke. 3.3 irudiak potentzial elektrostatikoaren ideia bat ematen digu.

Mapa hauen arabera, lotura gune probableena amino (-NH_2) eta karbonilo (-COOH) taldeetan legoke.

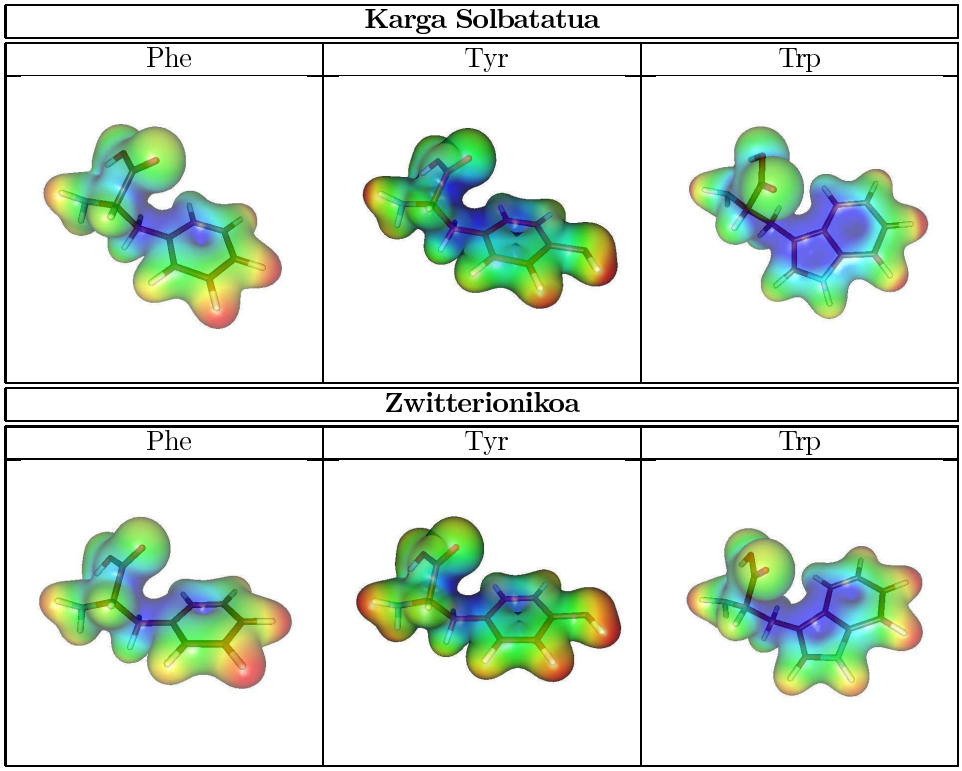


Figure 3.3: *Karga Solbatatu eta karga banaketa Zwitterionikodun amino azido hutsen kolorez kodeturiko isodentsitatezko gainazalaren bidez lorturiko potentzial elektrostatikoa. Urdina negatiboa da, orlegia neutroa eta gorria positiboa.*

Betalde, beraien natura gogorra dela eta katioi-π elkarrekintzen garrantzia kontutan hartu behar da [25] eta ondorioz Al^{+3}-ak amino eta karbonilo taldeekin duen elkarrekintzetaz gain, eraztun aromatikoarekin duen interakzioan ere kontu berezia jarriko da.

Ideia hauek, bibliografia konputazional [61] [62] eta experimentaleko [63] ikerkuntzetan aurkitutakoekin bat eginak izan dira, hasierako geometria optimoak aurkitzeko asmoarekin.

Horretaz gain, MD simulazio gehienetan, Al^{+3}-aren inguruko -OH_2 ligando kopurua konstante dihardu [64] eta ez dago ur elkartrukaketarik lehenengo eta bigarren solbatazio geruzen artean.

Al-O loturaren erdibizitza, momentuan eskuragarri dugun azpiegitura konputazionalean CPMD simulazioek iraun dezaketen denbora baino askoz luzeagoa da, beraz printzi-

pioz ez da inongo lehenego eta bigarren soatazio geruzen arteko ur elkartrukaketarik espero.

4. Kapitulua

Al^{+3} ur disoluzioan: deskribapen zehaztua

Aluminioa lur azaleko hirugarren elementu ugariena da. 1825-ean lehen aldiz isolatua izan zenetik, aluminioa hainbat erabilpen teknologikotan erabilia izan da eta ondorioz beronen presentzia gure inguruneetan arrunta bihurtu da.

Ioien inguruko solbatazio geruzetako ur molekulen egitura eta dinamika ulertzea, funtsezko zeregin bat da ur disoluzioko hainbat prozesuen interpretaziorako.

Kapitulo honek Al^{+3}-aren solbatazio geruza ezberdinen egitura eta portaera aztertzera bideratuta dago, honen bidez amino azidoekin duen erlazioa hobeto ulertzeko helburuarekin.

Al^{+3}-aren inguruko ingurunea hain bat kalkulu estatiko zein dinamiko eginez ikertua izan da.

Lehenengo eta behin, erreferentzizko datuak izatearren solbatazio geruzaren irudi bat eraiki izan da kalkulu estatikoak erabiliaz. Ondoren CPMD [31] bidezko dinamika molekularrezko simulazioak egin izan dira, Al^{+3}-aren ur disoluziozko koordinazio ezberdinak simulatuz.

Aluminioaren solbatazio geruzen inguruan egin izan diren ikerketa gehienak estatikoki burutuak izan dira edota gas faseko ideia erabiliaz eta aluminioak $Al(H_2O)_m(OH)_n^{3-n}$ itxurako egiturak sortuko dituela suposatuz, ikuspuntu kimiko batetatik sentzuzkoa izango litzatekeena [65][66][67]. Kapitulu honetako kalkuluetan, Al^{+3}-aren inguruko urak H_2O bezala mantendu dira eta dinamika molekularrezko simulazioek gas faseko hurbilketa hau nahi eta nahiez bete behar ez dela erakutsi dute.

4.1 Al^{+3}-aren inguruko 1. eta 2. solbatazio geruzuak

4.1.1 Kalkulu Estatikoak

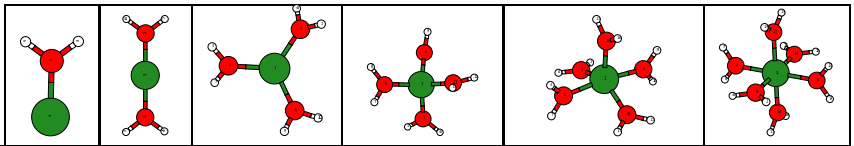
Al^{+3} katioiaren inguruko ligandoekiko erakarpen indarra finkatua dagoelez, lehenengo eta bigarren solbatazio geruzetarainoko distantzia geruza bakoitzeko koordinazioaren araberakoa izango da.

Zenbait kalkulu estatiko egin izan ditugu RDFetako emaitzekin konparazioak egin ahal izateko. 4.1 taulako irudi eta datuak Gaussian 03[55]-rekin B3LYP/6-311++G(d,p) funtzionala/oinarria teori mailan egindako geometria optimizazioen

emaitza da. Hasierako egiturak Al^{+3} atomo bat eta batetik zazpirainoko ur molekula kopuruak erabiliz sortuak izan dira. Zazpi ur molekula dituen kasua ez da hemen kontutan hartuko, espero genezakeen bezala [50], geometria optimizaziozko prozesuan ur molekuletako bat bigarren solbatazio geruzara jauzi egiten duela ikusten bait da, sistema hexahidratatuaren baliokide bat sortzen delarik (ur batekin gehiago).

Emaitzei lehen begirada bat emanez, suposa genezakeen bezala, Al eta O-ren arteko distantzia handitu egiten da solbatazio geruzari ur molekulak gehitu ahala, baina bestalde, Al^{+3}-k zenbat eta bere karga gehiago konpartitu, O bakoitzak parte txikiagoa jasoko du, eta ondorioz indar gehiagorekin erakarriko ditu bere H-ak (fenomeno hau 4.1 irudian ikus daiteke).

Gainontzeko datuek ez daukate joera argirik, O-Al-O angelua kenduta, zeina arrazoi geometriko argiengatik koordinazoarekin txikitzen den.



n	1	2	3	4	5	6
r_{AlO}	1.76	1.76	1.79	1.83	1.87-1.93	1.91-1.96
r_{OH}	1.02	1.00	0.99	0.98	0.79-0.81	0.97
r_{AlH}	2.50	2.50	2.52	2.54-2.55	2.58-2.65	2.63-2.64
α_{HOH}	107.5	106.3	106.3	106.3-106.4	106-107	106-107
α_{OAlO}		179.9	119.8	107.8-110.0	94,110,139,170	89-90

Table 4.1: *Al^{+3} + nH_2O konplexuentzako parametro ezberdinak: koordinazioa handitu heinean r_{AlO}-a handitu eta r_{OH} txikitu egiten da.*

4.1.2 Erradial Distribuzio Funtzioak

Kalkulu estatikoen bidezko hasierako ikuspegiaren ondoren, dinamika molekularraren bidezko espazio konfigurazionalaren laginketa hobeago bat egin da.

Dinamika molekularrezko simulazioak Car-Parrinello Dinamika Molekularrezko metodoa [43] erabiliz egin dira, CPMD [31] kodearen bidez.

Sistemaren tenperatura totala, 300 K inguru mantendu da Nose[37]-Hoover[38] termostatoa [39] erabiliz.

Elektroiak DFT bidez deskribatuak izan dira, zehazki PBD [29] dentsitatearen funtzionala erabiliz, CPMD-rako bereziki garaturiko[33][68] Vanderbilt pseudopotentzial ultraleunenkin [32] batera. 30 Ry-tako uhin lauen mozketa erradioa, 900 a.m.u.-zko masa elektroniko fiktizioa (μ) eta 7 u.a.-kozko urrats denborarekin.

Hidrogenoak (protioak) deuterioez ordezkatuak izan dira, urrats denbora erabilgarriaren luzeera luzatzearen helburuarekin, experimentalki ur astunaz egin diren

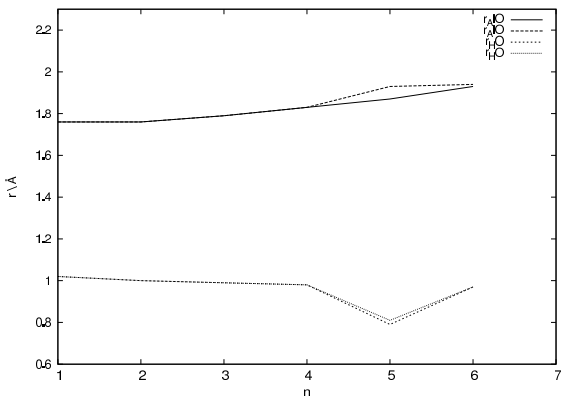


Figure 4.1: *Koordinazio zenbaki ezberdinetarako (1etik 6rako)* $r_{Al^{+3}O}$ *eta* r_{OH}*-ak irudikatzen dituen grafika. Zenbat eta koordinazio altuagoa, orduan eta* $r_{Al^{+3}O}$ *altuagoa eta* r_{OH} *baxuagoa.*

propietate eta kimikaren neurketak emaitz beretsuak ematen baitituzte. Deuterioen jokabidea hidrogenoenarekin konparatua izan da RDFen konparaketaren bidez emaitz parekoak emanez [69].

Sistemaren karga totala (+3 Al^{+3}-ren karga dela eta) jellium-a [70][71] erabiliz neutralizatua izan da. Simulazioak 100 ps-tik gorako denboraz kalkulatuak izan dira, estatistiken zehaztasuna handitzearen helburuarekin. Bataz besteko ioi desplazamenduak 22.62 (n=4), 28.84 (n=5) eta 35.61 (n=6) suertatu dira, simulazioan zeharreko sistemen egonkortazuna adieraziz.

Simulazio gelaxkaren tamaina, sistemaren dentsitatea uraren dentsitatearen berdina izan zedin kalkulatua izan zen, hau da 1 gr zentrimetro kubikoko. Unitate atomikoekin lan egin ahal izateko ekuazio bat garatu daiteke:

$$dentsitatea = 1\,\frac{\cancel{gr}}{\cancel{cm^3}} \times \frac{6.022.10^{23}\ a.m.u.}{1\,\cancel{gr}} \times \frac{1\,\cancel{cm^3}}{10^{-24}\ \mathring{A}^3} = 6.022.10^{-1}\ \frac{a.m.u.}{\mathring{A}^3} \tag{4.1}$$

$$L = \sqrt[3]{\frac{masa\ osoa}{dentsitate}} = \sqrt[3]{\frac{\sum n_{atomo} \times M_{masa\ molarra}}{0.06022}}$$

Gure kasuan, simulazio kutxa kubiko batentzako gelaxkaren sare parametroa 12.62 Å-tan zehaztua izan da.

Simulaturiko sistemek tamaina eta atomo kopuru berdina dute, baina hasierako egitura ezberdinak. Hiru hasierako egitura ezberdin sortu izan ziren Al^{+3} katioiak tetra, penta eta hexa-koordinazio izanez, alegia. Erradial Distribuzio Funtzioak 100 ps-tako trajektorietatik kalkulatuak izan ziren eta pentakoordinatuaren kasuan,

Al^{+3}-ak hexakoordinaziora jauzi egiten dueneko azkeneko tartea arbuiatua izan da. Tri- eta hepta-koordinaturiko Al^{+3}-a simulatzeko saiakerak egin izan ziren ere, baina geometria optimizazioan bertan egiturak berehala tetra edo hexakoordinatura jauzi egin izan dute.

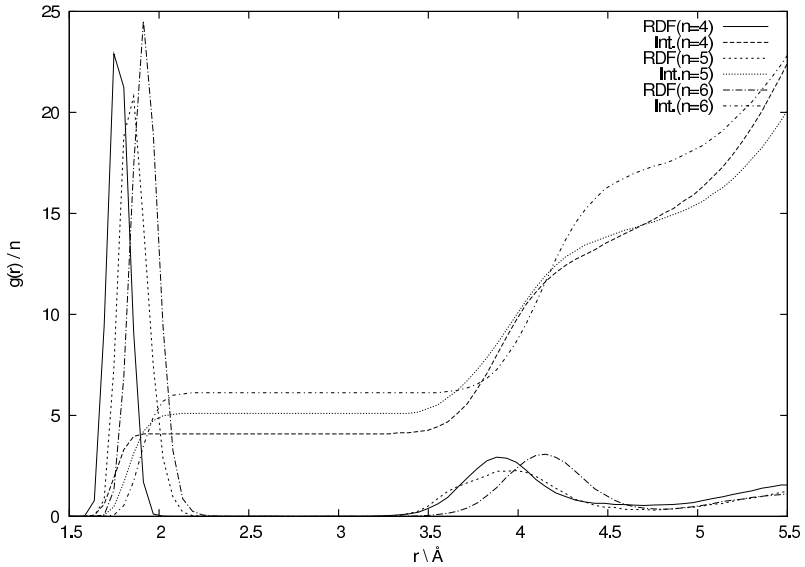


Figure 4.2: *50 H_2O + Tyr + Al^{+3} dituzten tetra-, penta- eta hexakoordinaturiko sistemen g_{AlO} eta beroni dagokien integralak.*

4.3 irudiko RDFen itxurari erreparatuz gero, koodinazioaren lotura distantziren gaineko eragina aski argi gelditzen da tontorren desplazamenduaren bidez.

Lehen tontorraren azterketa zehatzago bat eginda (ikus 4.3 **a)** irudia) lehenengo solbatazio geruzaren Al-O distantzia aztertu daiteke. Tetrakoordinazioaren kasuan, lehen tontorrak nolabaiteko alaka aurkezten du zeina mota ezberdinetako O-en presentzia adierazten duen. Era honetan -**O**H-a ezker muturraren bidez deskribatzen da eta lotura luzeera pixka bat luzeagoarekin, eskuin muturrean, -**O**H_2-a bidez. Efektu hau gehien bat tetra- eta pentakoordinazioaren kasuan ikusia izan da, eta ondorioz -OH-en presentzia tetra- eta penta-koordinazioaren kasuan baino ez da ikusia izan.

RDFan nabari daitekeen bezala, tetrakoodinaturiko egiturak -**O**H-a 1.74 Å-tara erakusten du eta -**O**H_2-rena 1.80 Å-etara eta pentakoordinatuan 1.80 eta 1.86 Å hurrenez hurren. Bestalde, tontorren altuerek tetrakoordinatuean -OH-ren lehenengo geruzako presentzia -OH_2-rena baino nabarmenagoa dela adierazten du eta pentakoordinatuan ordea -OH_2 nagusitzen da -OH-ren aldean.

Tetra- eta penta-koordinaturiko sistemetan ikusten den -OH ligandoen presentziaren

zergatia Al^{+3}-ren kargan aurkitu daiteke, Al^{+3}-ren karga inguruko ur molekula neutroen polarizaturiko karga negatiboen kontribuzia baino askoz haundiagoa bait da, eta ondorioz O-etatik tiratu eta zenbaiten H-ak askatzen direlarik.

Hexakoordinazioaren kasuan, Al^{+3}-ren inguruko uren banakako kontribuzioek Al^{+3}-aren karga neutralizatzeko gai ei dira, eta ondorioz ez dago -OH ligandoen presentzia egonkor nabarmenik eta -OH_2-ko O-a 1.93 Å-etako distantziara ageri da.

Emaitz hauek 4.1 taulan agertzen direnekin konparatuta (1.83, 1.87-1.93, 1.91-1.97 Å) distantzia pixka bat laburragoak erakusten dituzte, simulazioan zehar gertatutako uren deprotonazioa dela eta.

Aurretik Mg^{+2}-aren inguruan egindako ikerketen arabera, -OH_2 bat -OH batekin ordezkatuz gero seitik bosterako koordinazio murrizketa bat eragin dezake eta bostetik laura bi -OH ligando ordezkatzekotan [52].

Gaussian 03 [55] eta B3LYP/6-31+G**-tan egindako egitura hexakoordinatuaren beste ikerketa estrukturalen datuekin konparatuta, lehenengo solbatazio geruza 1.92 Å-tara kokaturik legoke [54], gure emaitzetan baino pixka bat gertuago.

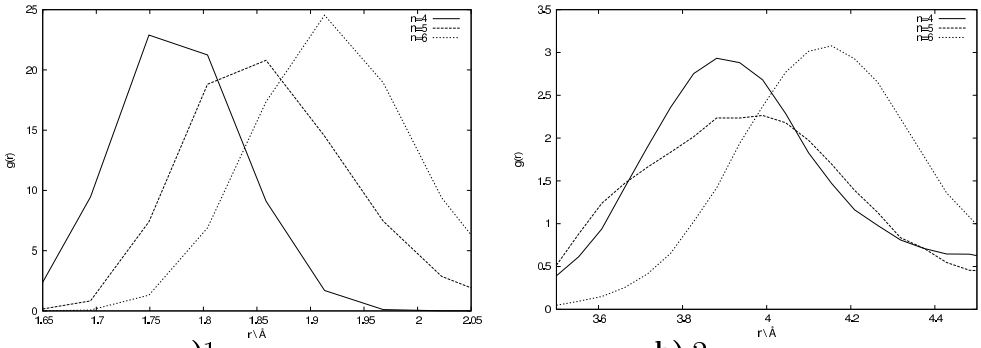
Solbatazio geruza	1.	2.
G03	1.93-1.94	3.96
RDF	1.91-1-96	4.14
Ref.[54]	1.92	3.97-3.99
Ref.[72]	1.94	4.08-4.12
Ref.[73]	1.85-2.0	4.01
Ref.[74] (Exp)	1.87-1.90	
Ref.[74][75][76](Exp)		4.01-4.15

Table 4.2: *Metodo ezberdinekin lorturiko Al-O distantziak eta konparaketa beste ikerkuntza batzuetan lortutakoenekin.*

	r_{AlO} (Å)	
Geruza	**1.**	**2.**
n=4	1.75-1.80	3.87
n=5	1.85	3.99
n=6	1.91	4.15

Table 4.3: *RDFetatik lorturiko Al-O distantzien bidezko Al^{+3}-ren inguruko lehenengo eta bigarren solbatazio geruzen deskripzioa.*

4.4 **a)** irudian koordinazioaren Al-H distantziaren gaineko influentzia argi bat ikusten da, influentzia hau Al-O-ren kasuan lortutakoaren antzekoa izanik. Tontorrak 2.51 (n=4), 2.57 (n=5) eta 2.62 (n=6) Å-etako distantzietara kokaturik daude lehenengo solbatazio geruzako H-entzat. 4.1 taulako datuekin konparatuta (2.54-2.55, 2.58-2.65 and 2.63-2.64 Å) balioak zertxobait txikiagoak dira, hydrogenoen ordez deuterioak erabiltzearen ondorioz seguruenik.



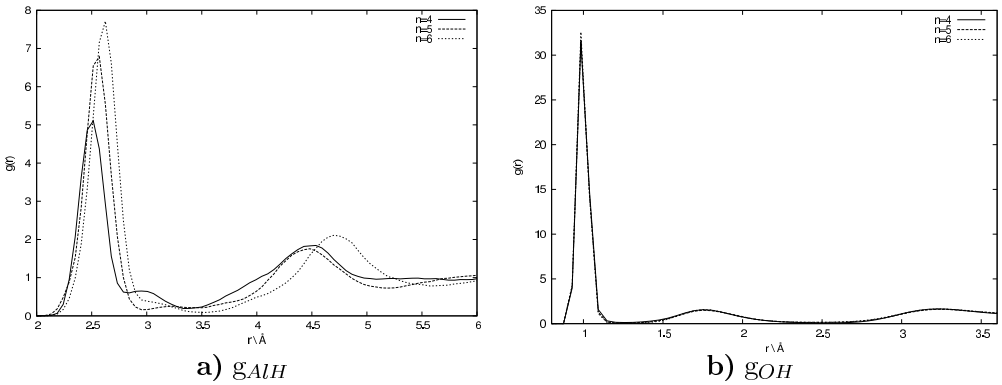
a)1. geruza **b)** 2. geruza

Figure 4.3: *Gustiz disolbaturiko Al^{+3} katioi batean, koordinazio zenbaki ezberdinetarako lorturiko g_{OAl}-ren lehenengo eta bigarren solbatazio geruzen tontorren ikuspegi zehaztua.*

Penta- eta hexa-koordinazioko kasuetan ez bezala, tetrakoordinaziozko kasuan lehen tontorraren eskuinetara 3 Å-eko distantziara albo-tontor bat ageri da, zeinak ezberdintasun aipagarri bat suposatzen duen. Albo-tontor honen jatorria aluminioaren kargaren uren gaineko eraginean dago, non zenbat eta ligando gehiagoz inguratuta egon are gehiago sakabanatzen den karga, eta ondorioz egitura tetrakoordinatuaren karga kontzentrazio altuak -OH-en presentzia bultzatzen du -OH_2-enaren ordez, eta -**OH** hauek dira hain zuzen 3 Å-n kokatuta dagoen tontorraren sortzaileak.

Bigarren solbatazio geruzako hidrogenoek bereziki kanporuntz desplazaturik daude hexakoordinatuaren kasuan. RDF-ek banda garbiago bat erakusten dute tetra- eta hexa-koordinatutako simulazioekin konparatuta. Honen arrazoia egitura oktahedrikoaren egonkortasun bereziki handian dago, hau da, geometria horretan ligandoen posizioak ez duela hain beste fluktuatzen eta ez die bigarren geruzako urei gehiago hurbiltzen uzten.

g_{OH}-ren kasuan (ikus 4.4 **b)** irudia), estadistikak sistema osoari dagozkio eta 4.1 taulako datuekin konparatuta, bataz besteko balioak zehazki berdinak dira, 0.98 Å-etara kokatuak, beste ikerketa batzuenganako adostazun onargarri bat erakutsiz [53]. Azidotasun handiko azidoen soluzioekin konparatuta [77], Al^{+3}-ren azidotasuna ez da behar bezain handia ur disoluzioan hidronio ioien presentzia sortarazteko, eta ondorioz ez da albo-tontorrik ageriko g_{OH}-ko lehenengo tontorraren alboan(ostera 1.5 Å aldera egon beharko litzateke).



a) g_{AlH} b) g_{OH}

Figure 4.4: **a)**g_{AlH}*-ak Al-H distantziak koordinazioarekin batera handitzen dela erakusten du. Lehenengo tontorrak n=4-koaren kasuan -O***H***-ari dagokion albo-tontor bat erakusten du eta bigarren geruza n=6-aren kasuan bereziki desplazatuta dago kanporantz egitura oktahedrikoaren egonkortasuna dela eta.* **b)**g_{OH}*-ak jokaera baliokide bat erakusten du koordinazio ezberdinetarako. Ez dago hidronioaren presentziaren aztarnarik.*

4.2 Deshidrataziozko Helmhotz Energia Askeak

Deshidrataziozko Helmholtz energiak 2.4.3 atalean azalduriko metodoaren bidez kalkula daitezke.

r_{AlO} distantzietatik eraikitako histograma eta bere F(r)=-K_BTln P(r) ekuazioaren bidezko Helmholtz energiarako eraldaketa 4.5 **a)** irudian ikus daitezke.

4.2 irudiko RDFen kasuan gertatzen den bezala, lehenengo solbatazio geruza 1.8 Å inguruan kokaturiko tontor estuago batengatik deskribatuta dago eta bigarren solbatazio geruza 3.9 Å inguruan kokaturiko bandaren bidez. Histograma/Helmholtz eta RDFen arteko desberdintasuna, histograma distantzia bakar bat neurtuz eraikita dagoela da, eta RDFan ordea distantzia kopuru handi baten arteko bataz besteko bat da.

4.5 **b)** irudiak Al^{+3}-aren inguruko lau oxigenoentzako Helmholtz energia askeko profila erakusten du, eta deshidrataziozko energia baliorik txikiena lortzearren kanporuntz desplazatuen dagoen oxigenoari dagokiona aukeratu da. Hau da, zenbat eta oxigenoa kanporago egon, orduan eta energia gutxiago behar da gustiz kanpora ateratzeko. Azkenik 4.5 **c)** irudian energia kurbaren lehenengo solbatazio geruzatik bigarren geruzarainoko extrapolazioa ikus daiteke, honen bitartez egoera bien arteko energia diferentzia kalkula daiteke.

Al^{+3} pentakoodinatuaren simulazioa bereziki interesgarria da, bigarren solbatazio geruzako uretako batek lehenengo solbatazio geruzara jauzi egiten baitu. 4.6 irudiak

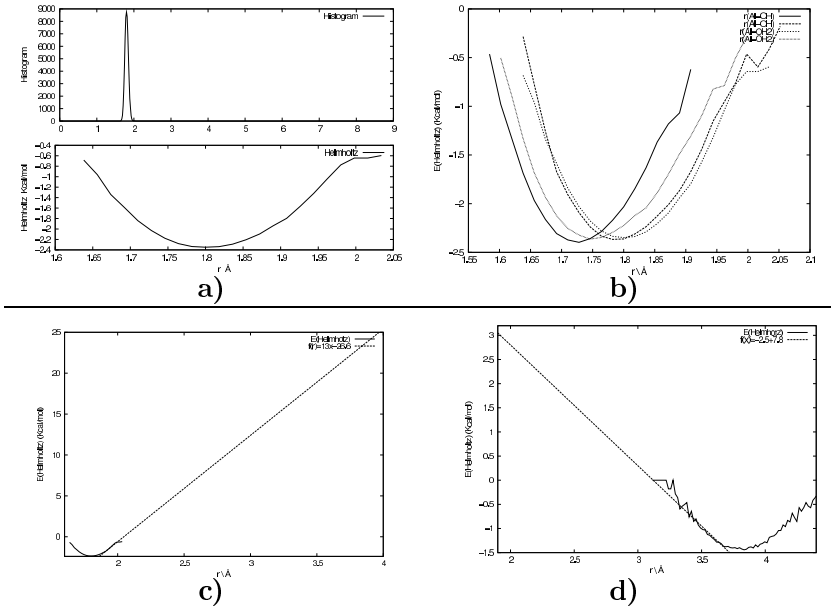


Figure 4.5: *n=4:* **a)** *Lotura distantzia (r_{AlO}) vs pausuko kasu kopurua adierazten dituen histograma eta beraren Helmholtz energia aske profilezko eraldaketa lehen solbatazio geruzako lau urentzako sistema tetrakoordinatuan. H bakarra duten O-ek Al-tik gertuago daude.* **c)** *lehenengo solbatazio geruzari dagokion kurbaren tangentearen bigarren geruzarainoko (3.9 Å) extrapolazioa.* **d)** *c) irudiaren berdina baina bigarren geruzatik lehenengora atzerantzko extrapolazioa eginez.*

lehen geruzako Al-O distantziak erakusten ditu, eta argi ikus daiteke O6-ko (lerro marroia) 5 Å ingurutik 2 Å-rainoko jauzia.

Fenomeno honek, aurretik erabili izan dugun interpolazio-extrapolazio teknika bera erabiliz, energia askeko profila era bikoitzean kalkulatzeko aukera ematen digu. Kasu honetan lehenengo eta bigarren solbatazio geruzak atomo bikote bakar bat erabiliz deskribatzeko aukera izan dugu (Ikus 4.7 **a)** irudia).

Egitura pentakoordinatuaren kasurako, solbatazio geruzak ongi deskribatuak ikus daitezke 4.7 **a)** irudian.

4.7 **b)** iruditik, lotura energia eta lehen geruzatik bigarrenera ur bat ateratzeko energia estima daitezke. Egitura pentakoordinatuaren (4.2 taulatik) 1.85 Å-tara kokaturiko lehenengo solbatazio geruzatik ur bat egoztekotan, egitura tetrakoordinatua bihurtuko litzateke, beraz ura egitura tetrakoordinatuari legokiokeen bigarren solbatazio geruzaraino, hots 3.87 Å-etaraino, bultzatu beharko litzateke.

Egitura pentakoordinatuaren energia interpolatuz lorutako kurbaren tangentearen

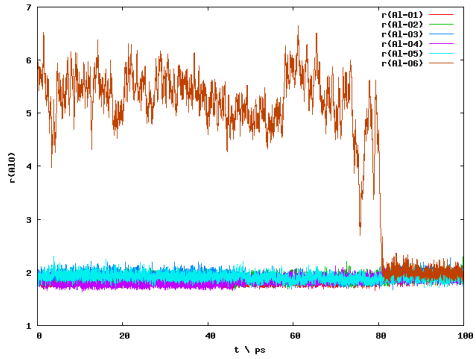


Figure 4.6: *n=5: Gustiz disolbaturiko (50 H_2O) Al^{+3} pentakoordinatuaren simulaziotik kalkulaturiko lehen geruzako r_{AlO} distantziak. O6-ak bigarren geruzatik lehenegora jauzi egiten du.*

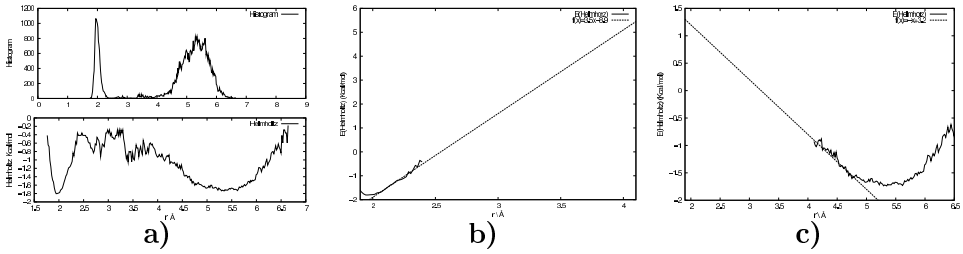


Figure 4.7: *n=5:* **a)** *Populazio histograma eta Helmholtz energia askerako konbertsiorako grafika egitura pentakoordinaturako* **b)** *Lehen solbatazio geruzako kurbaren tangentearen bigarren solbatazio geruzarainoko extrapolazioa erakusten du.* **c)** *n6-tik n5-erako alderantzizko extrapolazioa (n6-ren deshidratazioa edo n5-en hidratazioaren baliokidea).*

bigarren solbatazio geruzarainoko extrapolazioak ematen duen energiaren balioa eta lehen soltatazio geruzaren oreka puntuari dagokionaren arteko aldea, ΔE= 5.6 kcal/mol-koa da, hau da, lehen geruzatik bigarrenera ur bat ateratzeko beharko litzatekeen energiaren estimazioa.

Tetrakoordinaturiko egituran, kurbaren interpolazioaren tangentea $f(x) = 13x - 26.6$ funtzioaren bidez adierazi daiteke, eta trikoordinatuaren bigarren solbatazio geruzarainoko (≈ 3.85 Å) extrapolaturiko puntuarekiko energia diferentzia, ΔE= 25.8 kcal/mol-tzat estima daiteke. Ur molekula bera infinituraino ateratzeko 81 kcal/mol estimatu dira, zeinak sentzua duen, aluminioak ez baitu gustoko ingurune urtsuetan koordinazio hain txikirik izatea.

4.4 taulan hidratazio egoera posible guztientzako lehenengo solbatazio geruzatik

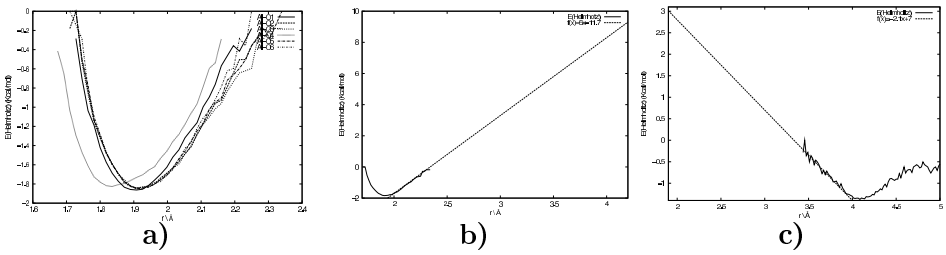


Figure 4.8: *n=6:* **a)** *Helmholtz energia askearen profila egitura hexakoordinatuaren lehen solbatazio geruzako sei urentzat. Hidrogeno bakarra duen oxigenoa Al-tik gertuago dago.* **b)** *Lehen solbatazio geruzako kurbaren tangentearen bigarren solbatazio geruzarainoko extrapolazioa.* **c)** *b)-ren berdina baina atzerantzko extrapolazia eginez.*

bigarrenera ur molekula bat ateratzeko eta lehenengotik infinitura (deshidratazioa, alegia) ateratzeko energiak ikus daitezke.

Erreakzioa			$\Delta E_{1\to2}$	$\Delta E_{1\to\infty}$
$Al(H_2O)_4$ - H_2O	$\to$	$Al(H_2O)_3$	25.9	81.0
$Al(H_2O)_5$ - H_2O	$\to$	$Al(H_2O)_4$	5.6	19.0
$Al(H_2O)_6$ - H_2O	$\to$	$Al(H_2O)_5$	10.0	31.1

Table 4.4: *Al-ur klusterrentzako 1. solbatazio geruzatik bigarren geruzara eta infinitura (deshidratazioa) ur molekula bat ateratzeko energia (kcal/mol).*

4.3 Ondorioak

- Aurretik egindako ikerketek [47][48] zioten bezala, egindako simulazioetatik, bai tetra- zein penta- edo hexa-koordinaturiko egituren egonkortasuna berresten da, egitura pentakoordinatuak tetra- edo hexakoordinaziora jauzi egiteko joera duelarik.
- Al^{+3}-ren lehen solbatazio geruzako uretan, Al-O distantzia koordinazio zenbakia igo ahala handitzen da da O-H distantzia txikitzen delarik.
- Tetra- eta pentakoordinazioaren kasuetan Al^{+3}-ak lehen solbatazio geruzako urak deprotonatzen ditu, ondorioz -OH_2 eta -OH ligandoez inguratuta gelditzen delarik.
- Hexakoordinaturiko egituran, Al^{+3}-aren karga inguruko sei uren kontribuzioarekin konpentsatzen da eta ondorioz simulazioetan ez da ur ligandoen deprotonaziorik ematen.

- Egitura tetrakoordinatuaren kasuan energia gehien behar da bai ur bat bigarren solbatazio geruzara jauzi egin dezan, zein ura gustiz kentzeko. Honek Al^{+3}-aren ligandoen beharra adierazten du.
- Egitura pentakoordinatuak energia gutxiago behar du ur molekula bat kanporatzeko, egonkorra izan arren egitura tetra- eta hexakoordinatuak are egonkorragoak direlako.

5. Kapitulua

AAAk Mikrohidrataturiko Al^{+3}-arekin

5.1 Sarrera

Katioi-π izenez ezagutzen den katioi eta eraztun aromatikoaren arteko interakzioa [25], gas faseko lotura indar ez-kobalente indartsuenetakotzat hartzen da [24]. Katioi-π interakzioak, likido egoeran ematen dira [24], non katioiak ongi solbataturik dauden eta desolbatazio energia gainditu behar den, eraztuna eta katioaren interakzioa lortzeko.

Katioi-π interakzioak proteinetan ematen dira. Izatez proteinak osatzen dituzten 20 aminoazido naturaletatik hiruk (Phe, Tyr eta Trp) ezaugarri guztiz aromatikoak dituzte, eta ondorioz katioi-π interakzioak sor ditzazkete.

Disoluzioan dauden katioiak ongi solbataturik daudenez, lotura gune posibleek desolbatazio energia gainditu behar dute katioa uretatik erauzteko, baina zoritxarrez, ingurure urtsuko lotura energia hauek ez daude oraindik gustiz ulertuak, egindako neurketa kuantitatiboak gehien bat amino azidoen arteko interakzioetan zentratuak baitaude.

Kapitulo honetan Al^{+3} katioia eta amino azido aromatikoen arteko interakzioen deskribapen zehatza egingo da talde honetan aurretik egin diren beste ikerkuntza batzuen jarraipen modura [78][79].

5.2 Energia Minimodun Konplexuak

Sistema baten energia bere erdibizitzaren alderantziz proportzionala denez, eta egitura baten erdibizitza berau aurkitzeko probabilitatearen proportzionala denez, argi dago egituren energia kontutan hartu beharreko zerbait dela.

Projektu honetan, hiru amino azido aromatikoen konfigurazio espazioa aztertuko da, konformazio ezberdin posibleen energia minimoak bilatuz eta aztertuz.

Guztira, 60 egituratik gora aztertu dira, gutxienez 4 amino azido bakoitzarentzat (2 CS (karga solbatatu) + 2 ZW (Zwitterioniko)), 12 Al^{+3}-ren lotura gune posible ezberdinentzako, eta 36 mikrohidrataziozko egoera ezberdinetarako (batetik lau ur molekuletara).

Egituren analisia, egitura bakoitzarentzako geometria optimizaziozko kalkuluen bidez egin da, eta emaitzen sinesgarritasuna bermatzeko kalkuluak bi kode ezberdin erabiliz egin dira.

Lehen geometria optimizazioa eta frekuentzia kalkulua Gaussian 03 [55] kodea erabiliz egin izan da. Teoria maila, elektroi guztiak kontutan hartzen dituen 6-31+G (d,p) oinarri estandarraren bidez egin da B3LYP (Becke3 Lee-Yang-Parr) dentsitatearen funtzionala erabiliz. Ondoren frekuentzia kalkuluak burutu izan dira, egitura desegonkortu dezaketen modu normalik ez daudela ziurtatzeko.

Bigarren geometria optimizazioa CPMD [31] kodearen bidez egin izan da, PBE [29] dentsitatearen funtzionala, CPMD-rentzat bereziki garaturiko Vanderbilt-en pseudo potentzial ultra-leunak [32][33][68] erabiliz, uhin lauen mozketa erizpidea 30 Rykoa izanik.

Hurrengo atalean hainbat taula aurkeztuko dira, egitura egonkortuak eta berauen energia minimoeneko egiturarekiko energia diferentzia (ΔE kcal/mol-eko unitateetan) erakutsiz. Honez gain erreferentziazko beste zenbait neurketa erakusten dira ere, guzti hau kode biekin lortutako emaitzetarako.

5.2.1 Katioi-π interakzioak bentzeno eta fenolaren eraztunetan

Katioi-π interakzioa amino azido aromatiko-Al^{+3} klusterretan aurki daitezkeen interakzio ez-kobalente indartsunetariko bat da. Atal labur honek katioi-π interakzioen eraztunaren gaineko eragina deskribatuko da.

Katioia eta eraztunaren arteko loturaren indarraren idea bat hartzearren Al^{+3} katioiak bentzeno eta fenolarekin dituen elkarrekintak azter ditzazkegu. Konparaketa honek erreferentzi bezala balioko digu ere aurrerago aurkeztuko diren sistemen interpretazioa egiteko, azken finean Phe eta Tyr-en eraztun aromatikoak (albo kate aromatikoa kenduta) bentzeno eta fenola baitira.

Al^{+3}-en bentzeno eta fenolarekiko lotura energia 5.2.1 eta 5.2.1 irudietan agertzen diren erreakzioen bidez kalkula daiteke. Kalkuluak Gaussian 03 [55]-ren bidez egin izan dira, B3LYP/6-311++G(d,p) funtzional/oinarria erabiliz.

5.2.1 irudiko egituretatik konproba daitekeen bezala, Al^{+3}-eraztun lotura energia 20 kcal/mol inguru handiagoa da fenolaren kasuan, fenolaren -OH-aren presentziak elektroi dentsitate handiagoa sortarazten duelako eraztunean, eta beraz Al^{+3} erakarriago sentitzen da.

Bentzenoaren erreferentzizko datuak bentzeno-Al^{+3} konplexuarenarekin konparatuz gero, eraztunaren tamainaren areagopen bat nabaritu daiteke, eta gauza bera fenolaren kasuan, zeinetan Al^{+3}-a eraztunaren zentrutik desplazatua agertzen den, -OH-rantzko norantzan.

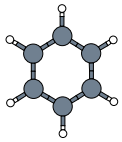
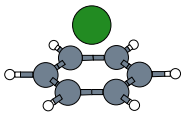
Al^{+3}	+	bentzeno	→	bentzeno-Al^{+3} konplexua
				
		d_{CC}=1.39 d_{CH}=1.08		d_{CC}=1.44 d_{CH}=1.09 d_{CAl}=2.19
-240.4048	-	-232.3113	→	-473.2970
ΔE = -0.5809 u.a. x 627.51 $\frac{kcal}{u.a.}$ = -364.52 kcal/mol				

Figure 5.1: *Al^{+3}-en bentzenoren eraztunarekiko lotura energia kalkulatzeko erreakzioa eta zenbait distantzia Å-etan.*

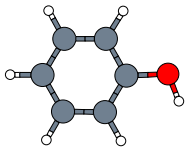
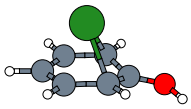
Al^{+3}	+	fenol	→	fenol-Al^{+3} konplexua
				
		d_{CC}=1.39 d_{CH}=1.08		d_{CC}=1.42-1.47 d_{CH}=1.09 d_{CAl}=2.17-2.39
-240.4048	-	-307.5587	→	-548.5794
ΔE = 0.6159 u.a. x 627.51 $\frac{kcal}{u.a.}$ = -386.48 kcal/mol				

Figure 5.2: *Al^{+3}-ren fenolaren eraztunarekiko lotura energia kalkulatzeko erreakzioa eta zenbait distantzia Å-etan.*

5.2.2 Amino Azido Hutsak

Geometri optimizaziozko kalkuluek argi erakusten dutenaren arabera, amino azido hutsek CS karga distribuzioak nahiago dituzte, zeinak bat egiten duen beste hainbat ikerketa ezberdinekin [61] [58]. Bestalde, Phe eta Tyr-entzako **a-b** eta **c-d** irudien arteko konparaketak erakusten digunaren arabera, alaninaren kasuan gertatzen den bezala [80], albo kate aromatikoaren orientazioak eragin oso txikia dauka energia osoarengan.

ZW egiturak, mugaturiko geometria optimizazioaren bidez kalkulatuak izan dira, zeren bestela zuzenean CS-ra eroriko bailirakete. Hiru kasuetan hirugarren egiturak **c** frekuentzia negatiboren bat aurkezten du (hori dela eta "*" batekin adieraziak daude), zeinak amino azido hutsak ZW egituran izateko zailtasuna erakusten duen. Egitura hauek taulan gehituak izanaren zergaitia, ZW egituren albo kate aro-

matikoaren orientazioaren eragin energetikoa konparatu ahal izatean dago.

Hurrengo tauletan agertuko diren datuetan, "Eg. Zbk." Egitura Zenbakia adierazten du, honen bidez zenbaki bereko amino azido ezberdinen egiturak konpara daitezkeelarik, hau da, hasierako egiturak sortu zireneko erizpidearen araberako zenbakia. "G03" Gaussian 03 eta "CPMD" CPMD kodeen bidez lorturiko kalkuluen emaitzak direla adierazten du.

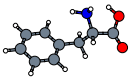
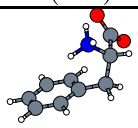
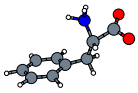
ΔE (kcal mol^{-1})	**a** (CS)	**b** (CS)	**c** (ZW)	**d** (ZW)
				
Eg. Zbk.	2	1	4	3 $*$
G03	0.00	0.01	15.76	16.47
CPMD	0.01	0.00	133.1	12.83

Figure 5.3: *Phe-rentzako energia minimodun egiturak. Energiek CS egiturenganako zaletasun argi bat erakusten dute.*

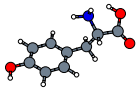
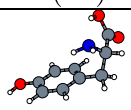
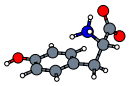
ΔE (kcal mol^{-1})	**a** (CS)	**b** (CS)	**c** (ZW)	**d** (ZW)
				
Eg. Zbk.	1	2	3 $*$	4
G03	0.00	0.06	15.81	16.48
CPMD	0.00	0.04	12.90	13.55

Figure 5.4: *Tyr-rentzako energia minimodun egiturak. Energiek CS egiturenganako zaletasun argi bat erakusten dute.*

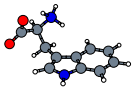
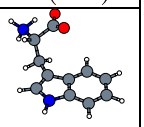
ΔE (kcal mol^{-1})	**a** (CS)	**b** (CS)	**c** (ZW)	**d** (ZW)
				
Eg. Zbk.	1	2	3 $*$	4
G03	0.00	6.41	14.88	23.79
CPMD	0.00	7.62	12.00	20.69

Figure 5.5: *Trp-rentzako energia minimodun egiturak. Energiek CS egiturenganako zaletasun argi bat erakusten dute.*

Dist. (Å)	Phe	Tyr	Trp
r_{CC}	1.40	1.40	1.40
r_{CH}	1.08	1.08	1.08
r_{CN}	1.47	1.47	1.47
r_{NH}	1.01	1.01	1.01
r_{CO}	1.21	1.21	1.21
$r_{CO(H)}$	1.33	1.34	1.34

Table 5.1: *Energia minimodun amino azido hutsen (5.2.2, 5.2.2 eta 5.2.2 irudietako* **a**)*) egituren erreferentzizko distantziak Å-etan.* r_{CC} *eta* r_{CH} *eraztun aromatikoko CC eta CH distantziei dagozkien luzeerak dira.*

5.2.2 taulak Al^{+3}-k sortarazten dituen egitura aldaketak aztertzeko erabiliko diren erreferentzi datu batzu adierazten ditu.

Lan hau Al^{+3}-ren amino azidoen gaineko eragina aztertzera bideraturik dagoelez, amino azido huts hauek erreferentzitzat erabiliko dira soilik.

5.2.3 Amino Azidoen Konplexaketa Al^{+3}-rekin

Al^{+3} katioiaren presentziak, bere karga positiboa dela eta, karga berantolaketa bat sortarazten du amino azidoengan.

Al^{+3}-rentzako lotura gune ezberdin guztiak karboxilatoa (-COOH edo -COO^- eran), nitrogenoa (-NH_2 eran) eta eraztun aromatikoarem gaineko π elektroietara mugatuta daude. Ikus 3.3 irudia karga elektrostatikoaren banaketaren isodentsitatezko maparentzako.

Emaitzak adierazten duten arabera, Al^{+3}-arentzako lotura gunerik egokiena, eraztun aromatikoa da, -COO^--z jarraiturik eta azkenik -NH_2.

Karga banaketa Al^{+3}-ren kokapenaren menpean dago, hots, konplexuak ZW egitura izango du baldin eta Al^{+3}-a -NH_2 loturik ez badago, eta egonez gero, konformazioa CS izango da, kasu honetan -COOH-ra lotuta egongo delarik ere. Al^{+3}-a -NH_2-ari loturik dagoenean baina ez -COOH-ari karga banaketazko eredu berri bat agertzen da Zwitterioniko Inbertitua (IZW) bezala izendatu duguna.

IZW egituraren kasua 5.2.3 taulako **e** egituran ikus daiteke.

5.2.3 taulako COO^--ren **d** (ZW), **e** (IZW) eta **f** (CS) egituren Mulliken kargak aztertuz, **f** egituraren karga nabarmenki altuagoa ikusten da (0.39) **e** (0.11) eta **d**-renekin (-0.16) konparatuta.

Energia minimodun egiturak ez dira baliokideak hiru amino azidoentzat. Hiru kasuetan minimoek ZW karga banaketa daukate eta Tyr eta Trp-n Al^{+3}-ak karboxilatoarekiko lotura bihortzekoaren (kelatoaren) bidez koordinazio geruza betetzea bilatzen du baina harrigarriki Phe-k, hortz bakarreko egituran erakusten du energia minimoena, koordinazio elementu bi baino ez dituelarik.

Al^{+3}-ari koordinatuta		Karga Banaketa
$-COO^-$	$-NH_2$	
$\surd$	$\surd$	CS
$\otimes$	$\otimes$	CS
$\surd$	$\otimes$	ZW
$\otimes$	$\surd$	IZW

Table 5.2: *Al^{+3}-aren lehen solbatazio geruzaren ligandoen menpeko karga banaketa.* $\surd$*-k lehen geruzan honelako elementu bat dagoela esan nahi du eta* $\otimes$ *ezentz.*

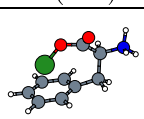
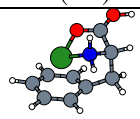
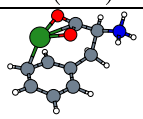
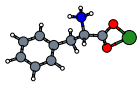
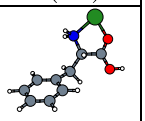
ΔE	**a** (ZW)	**b** (CS)	**c** (ZW)	**d** (ZW)	**e** (IZW)	**f** (CS)
						
	4.2	2.1	4.1	3.1	1.2	1.1
G03	0.00	0.28	1.16	16.36	18.70	22.91
CPMD	1.58	0.00	2.54	17.70	20.51	25.80

Figure 5.6: *Phe-Al^{+3} konplexua:* **e***-k IZW egitura dauka. Energia diferentzietatik katioi-π interakzio sendotasuna nabari daiteke.*

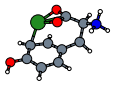
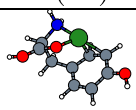
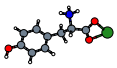
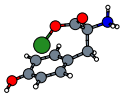
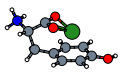
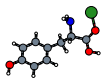
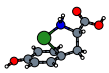
ΔE	**a** (ZW)	**b** (CS)	**c** (ZW)	**d** (ZW)	**e** (ZW)	**f** (CS)	**g** (CS)
							
	4.1	2.1	3.1	4.3	4.2	1.1	1.2
G03	0.00	0.60	2.69	2.84	5.00	7.51	36.44
CPMD	0.03	0.00	2.15	2.53	1.25	8.87	21.09

Figure 5.7: *Tyr-Al^{+3} konplexua: Energia diferentzietatik katioi-π interakzio sendotasuna nabari daiteke.*

Fenomeno honentzako erantzun posible bat 5.2.1 ataleko datuen interpretazioaren bidez bila daiteke. Izatez, oxigenoaren karga negatiboa dela eta, eraztun fenolikoak gogorrago heltzen dio Al^{+3}-ari, honen ez-neutralizaturiko karga gehiago hutsiz, eta ondorioz karboxilatoaren oxigenoak erakartzeko beharrezko indar elektrostatiko gutxiago hutsiz. Berdin gertatzen da Trp-arekin, baina oxigenoaren ordez nitrogenoarekin.

Emaitz hauek aurretik Na^+-ekin egindako ikerketen [81] emaitzekin alderatuz Al^{+3}-arenganako jokaera ezberdin bat adierazten dute, Na^+-ekin egindako ikerketa hauetan katioiak CS egitura egonkortzen zuela aurkitu bait zen. Nahiz eta 5.2.3, 5.2.3

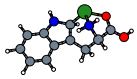
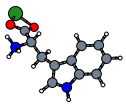
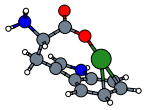
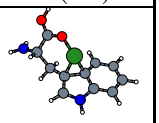
ΔE	**a** (ZW)	**b** (CS)	**c** (ZW)	**d** (ZW)	**e** (CS)
					
	4.1	1.1	3.1	4.2	2.1
G03	0.00	8.42	11.40	14.84	50.31
CPMD	0.00	9.91	17.81	11.21	45.05

Figure 5.8: *Trp-Al^{+3} konplexua: Energia diferentzietatik katioi-π interakzio sendotasuna nabari daiteke.*

eta 5.2.3 egituretako **b)** egiturek katioiaren nitrogeno eta oxigenoaren gaineko "itsasketa" efektuarengatik egonkortuak izan, **a)** egiturek energia baxuagoa daukate, eta ZW dira.

5.2.4 AAA-Al^{+3} Konplexuen Mikrohidratazioa

Monohidratazioa

Al^{+3}-ari loturiko ur molekula batek beronen karga sakabanatzera laguntzen du, gainontzeko ligandoenganako erakarpen indarra ahulagoa izango delarik.

Al^{+3}-ren koordinazio zenbakia gutxienez 4 izan behar dela suposa daiteke, hortaz, koordinazio elementuetako bat ura baldin bada beste hiru elementu gehiago behar dira lehen solbatazio geruza egonkortzeko.

5.2.4 taulan eta ondoren aurkeztuko direnetan, "Ir." koordenatu atomikoen adierazpen grafikoa da, hots egituraren irudia. "Let." egitura horri deitzeko erabiliko den letra adierazten du, "n" Al^{+3}-aren koordinazio zenbakia adierazten du, "KB" Karga Banaketa adierazten du (CS, ZW edo IZW), "ΔE" energia minimoen duen egiturarekiko energia diferentzia adierazten du kcal mol^{-1} unitateetan, eta azkenik r_{AlO}, r_{AlN} eta r_{AlC_α} Al^{+3}-tik (karboxilatoko) oxigeno, (aminoko) nitrogeno eta alfa karbonorako distantzia minimoak adierazten dituzte hurrenez hurren.

Amino azido ezberdinentzako egindako kalkuluek jokaera baliokide bat erakusten dute energia minimoeneko egiturentzat. Hiru kasuetan minimo globalak CS eta -COO$^-$, -NH$_2$, ura eta eraztun aromatikoarekiko tetrakoordinatuak agertzen dira. Trp-aren kasuan, G03 bidez kalkulaturiko "a" egitura "b" egiturarekin lehian agertzen da, zeina CPMD bidezko kalkuluetan minimo global bezala agertzen den.

Monohidrataziozko kasu honek ezberdintasun handi bat suposatzen du, Al^{+3}-AAA konplexu bakarra baita zeinetan CS karga banaketa minimo globaltzat neurtua izan den. Gainontzeko kasuetan, bai Al^{+3}-AAA, zein di-, tri- eta tetrahidrataturiko egituretan, energia minimoko egituraren karga banaketa ZW izan da.

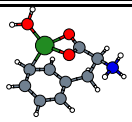
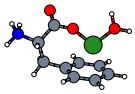
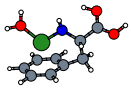
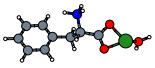
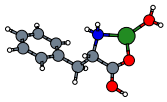
Phe + Al^{+3} + 1 H_2O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	4	CS	G03	0.00	1.82	1.99	2.03
				CPMD	0.00	1.81	1.98	2.03
	b	4	ZW	G03	4.85	1.88	4.52	2.99
				CPMD	2.35	1.87	4.49	2.91
	c	3	ZW	G03	6.94	1.70	5.01	2.50
				CPMD	5.53	1.69	4.97	2.46
	d	3	IZW	G03	33.37	4.43	1.81	2.26
				CPMD	29.93	4.43	1.80	2.24
	e	3	ZW	G03	38.99	1.89	4.55	6.08
				CPMD	33.53	1.88	4.53	6.06
	f	3	CS	G03	48.61	1.80	2.02	4.69
				CPMD	44.82	1.79	2.01	4.69

Table 5.3: *Monohidrataturiko Phe-Al^{+3} konplexua.*

Al^{+3}-ak koordinaziozko elementuen beharrean dagoelez, koordinazio zenbaki altuagoko egiturak egonkorragoak izango dira. Bestalde, karboxilatoko oxigenoek Al^{+3}-rekin bihortzeko (kelato) lotura erraz sor dezaketen arren, orokorrean esterikoki faboratuagoa dago nitrogenoari lotzea, errezagoa baita 4 atomotako kate bat tolestea 3 atomotako bat baino.

Aurretik suposa genezakeenez [82], hortz bakarreko eta bihortzekoaren arteko energia langa nahiko txikia dela aurkitu izan dugu.

Katioi-π interakziorik gabeko egiturak argi eta garbi gaitzetsita daude eta 5.2.4 **d** irudiko IZW egitura aurretik antzerako ikerketetan ikusia izan ez den zerbait da.

Kode ezberdinekin lortutako emaitzen azterketa eginez, energia aldetik orokorrean

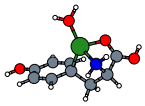
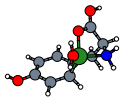
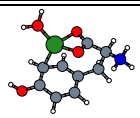
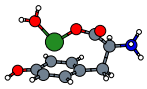
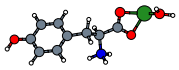
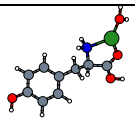
Tyr + Al^{+3} + 1 H$_2$O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	4	CS	G03	0.00	1.85	1.98	2.03
				CPMD	0.00	1.84	1.97	2.03
	b	4	ZW	G03	5.35	1.82	1.99	2.04
				CPMD	3.07	1.81	1.98	2.03
	c	4	ZW	G03	7.48	1.89	4.52	3.00
				CPMD	4.76	1.88	4.49	2.91
	d	3	ZW	G03	8.99	1.71	4.49	2.42
				CPMD	5.55	1.70	4.91	2.36
	e	3	ZW	G03	30.85	1.93	4.57	6.11
				CPMD	33.96	1.92	4.54	6.08
	f	3	CS	G03	37.09	1.87	2.11	5.45
				CPMD	31.47	1.84	2.08	5.41

Table 5.4: *Monohidrataturiko Tyr-Al^{+3} konplexua:*

CPMDk Gaussianek baino energia diferentzia baxuagoak ematen dituela ikusten da, Trp-aren **a** eta **c** egiturak salbuespen izanik.

Egiturazko datuak oso beretxuak dira. r_{AlO} distantzien balioak berdinak edo 0.01 Å txikiagoak dira CPMDaren kalkuluetan Gaussinen kalkuluein konparatuta. r_{AlN} distantziaren kasua korapilotsuagoa da konparatzeko, zuzenean loturik ez dauden kasuetan distantzia handiak izan ditzazketelako tartean, eta horrek emaitz oso ezberdinak jazotzea eragin dezakeelako. Zuzenean loturik daudeneko kasuak CS eta IZW karga banaketak dituztela dakigu, eta hauei dagozkien distantziak konparatuta, berriz ere Al-N distantziak 0.01 Å laburragoak dira CPMDaren kalkuluetan Gaussianekoekin konparaturik. Azkenik r_{AlC_α} distantzien kasurako ere Al-N kasuko

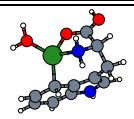
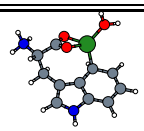
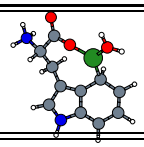
Trp + Al^{+3} + 1 H_2O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	4	CS	G03	0.00	1.84	1.99	3.27
				CPMD	1.33	1.83	1.98	3.24
	b	4	ZW	G03	0.43	1.88	4.55	3.48
				CPMD	0.00	1.86	4.54	3.46
	c	4	ZW	G03	11.95	1.68	5.12	3.34
				CPMD	13.43	1.67	5.08	3.26
	d	3	ZW	G03	44.52	1.95	4.53	5.01
				CPMD	43.36	1.95	4.52	5.15
	f	3	CS	G03	44.69	1.76	4.62	2.14
				CPMD	42.04	1.75	4.60	2.14

Table 5.5: *Monohidrataturiko Trp-Al^{+3} konplexua:*

antzeko arazo bat dugu, katioi-π interakziorik ez dauden kasuetarako distantzia diferentziak nahiko handiak izan daitezkeelako. Monohidrataziozko kasu honetan, katioi-π interakzioak nagusitzen dira zeinetan r_{AlC_α}-ren balioa aurreko kasuetan bezala 0.01 Å inguru baxuagoa da CPMDarentzako, baina hala ere egitura irekiak ere kalkulatuak izan dira, zeinetan distantzia ezberdintasuna 0.14 Å-etako ezberdintasuna izatera heldu diren.

Dihidratazioa

Al^{+3}-aren inguruko bigarren ur molekula sartzeak kasu guztietako koordinazio zenbakia 4tik gora izatea eragiten du.

Bi mikrosoltabaziozko uren kasuan, Al^{+3}-AAA egituren kasuan ikusi den bezala, energia minimoko egiturek ZW karga banaketa erakusten dute. CS egiturekiko energia diferentzia hainbat kcal mol^{-1}-ekoa da kasu guztietan, zeinak ZW egituraren nagusitasuna adierazten duen. Phe-aren kasuan IZW egituraren energia handiak,

karga banaketa hau ia arbuiagarritzat hartzeko iradokitzen digu.

Kasu honetan, 5.2.3 atalean bezala, energia minimodun konplexuak hortz bakarrekoak dira Phe eta Tyr-entzat bihortzerantzako langa txiki batekin ($\sim$ 5-7 kcal/mol), baina jokaera hau kontrakoa suertatzen da Trp-arentzat, zeinak bihortzeko egitura egonkorragotzat erakusten duen eta horrez gain energia langa esanguratsu bat duen hortz bakarreko egiturarekiko.

Koordinazio zenbakia 4 da Phe eta Tyr-en energia minimodun egiturentzako eta 5 Trp-arentzat, zeina harrigarria iruditu daiteke Phe eta Tyr-ek bihortzeko egituraruntz duten energia langa txikia ikusita. Barrera hau erraz gaindi zitekeen eta pentakoordinazioa lortu.

Katioi-π interakzioen garrantzia, egitura irekiek orokorrean daukaten energia diferentzia handiagoaren bidez ikus daiteke.

Kode ezberdinen bidez lorturiko energiaren konparaketa bat eginez gero, monohidratazioaren kasuan gertatu den bezala, egituren energia minimoeneko egiturarekiko energia diferentzia orokorrean pixka bat baxuagoa da CPMDrekin egindako kalkuluetan Gaussianekoekin alderatuta. Salbuespenak Tyr-aren **b** eta **c** eta Trp-aren **b**, **c**, **d** eta **f** izanik zeinetan energia balioak CPMDaren kasuan Gaussianen kasuan baino pixka bat altuagoak diren.

Tyr-aren **e** egituraren kasuan energia diferentzia nabarmenki handi bat neurtu izan da, G03-eko kalkuluak CPMD-koak baino 5.89 kcal mol^{-1} gehiago erakutsi ditu.

r_{AlO} distantziari buruz, balio berdintxuak jazo dira edo 0.01 Å inguru baxuagoak CPMDaren kasurako. Berdin r_{AlN} distantziaren kasurako, nahiz ta egiturak ZW izan. r_{AlC_α} distanziak 0.02 Å inguru baxuagoak izatera hel daitezke CPMDaren kasuan eta salbuespen bezala, Phe-aren **a** egituran 0.05 Å baxuago agertzen da. Lehen haipatutako tarteko atomoen kopuak sortzen dituen askatasun graduen ondorioz, eta salbuespen bezala, Phe-aren **b** egituran distantzia pixka bat luzeagoa agertzen da CPMDaren kasurako.

Trihidratazioa

Al^{+3}-aren inguruko hirugarren urak mono- eta dihidratazioarekiko aldaketa esanguratsu bat suposatzen du. Al^{+3}-ak gutxienez tetrakoordinazioa bilatzen du, eta hirugarren mikrosolbataziozko urak amino azidoarekiko esterikoki errazagoa den lotura bat sortzen laguntzen dio. Bestalde, amino azidoarekiko lotura bikoitzak (bihortzekoak edo N+O) pentakoordinazioa lortzeko aukera sortzen du.

Edozein kasutan, Tyr-aren "b" egitura salbu, hexakoordinazioa eta katioi-π interakzioak ez dute esterikoki bateragarriak ematen. Hori dela eta, trihidratazio eta tetrahidrataziorako katioi-π interakzioak desfaboratuak daude, eta interakzio hauek izateko aukera bakarra ur molekularen bat bigarren solbatazio geruzara egoztea da.

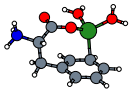
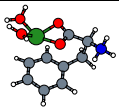
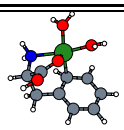
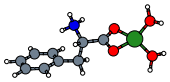
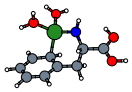
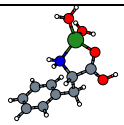
Phe + Al^{+3} + 2 H_2O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	4	ZW	G03	0.00	1.76	5.10	3.13
				CPMD	0.00	1.76	5.09	3.08
	b	5	ZW	G03	5.40	1.91	4.59	3.08
				CPMD	4.36	1.90	4.57	3.11
	c	5	CS	G03	6.25	1.86	2.08	2.10
				CPMD	7.38	1.85	2.07	2.11
	d	4	ZW	G03	15.30	1.82	4.52	5.88
				CPMD	12.65	1.81	4.49	5.85
	e	4	IZW	G03	27.19	4.45	1.81	2.60
				CPMD	26.82	4.44	1.80	2.57
	f	4	CS	G03	28.14	1.78	1.92	4.45
				CPMD	27.49	1.76	1.91	4.42

Table 5.6: *Dihidrataturiko Phe-Al^{+3} konplexua.*

Energia minimodun egituren karga banaketa, berriz ere, ZW bezala agertzen da eta CS-ekiko energia diferentziak sistema dihidratatuan baino esanguratsuagoak bihurtzen dira. Honek esan nahi du, aztertutako egitura guztietan, ZW egiturek CS dutenak baino energia diferentzia baxuagoa izango dutela. Bestalde, CS egiturak Al-N loturarekin erlazio biuniboko bat dutelez, Al^{+3}-ren koordinazioa N-rekin desfaboratua egongo da. Phe-aren IZW egituraren energia nabarmenki handia da besteekin konparatuta.

Trihidratazioaren kasuan, CPMD eta Gaussianen arteko energia diferentziaren joerak aldatzen du. Kasu honetan, Phe eta Trp-aren kasu baterako kenduta, energia berdinak edo pixka bat handiagoak agertzen diran CPMDaren kasurako.

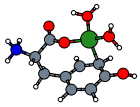
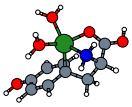
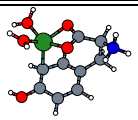
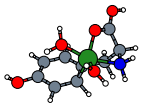
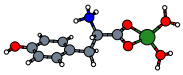
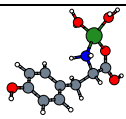
Tyr + Al^{+3} + 2 H_2O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	4	ZW	G03	0.00	1.76	5.11	3.19
				CPMD	0.00	1.75	5.10	3.13
	b	5	CS	G03	6.49	1.93	2.02	2.10
				CPMD	7.18	1.92	2.02	2.10
	c	5	ZW	G03	7.10	1.91	4.61	3.19
				CPMD	5.53	1.91	4.59	3.12
	d	5	CS	G03	9.02	1.86	2.08	2.61
				CPMD	7.75	1.85	2.07	2.55
	e	4	ZW	G03	15.80	1.82	4.50	5.86
				CPMD	9.91	1.79	4.48	5.83
	f	4	CS	G03	29.86	1.77	1.93	4.44
				CPMD	25.59	1.75	1.92	4.42

Table 5.7: *Dihidraturiko Tyr-Al^{+3} konplexua.*

r_{AlO} eta r_{AlN} distantzien balioak berriz ere beretxuak dira edo gehien jota 0.02 Åbaxuagoak CPMDaren kasuan. Phe-aren **f** egiturak distantzia nahiko luzeak erakusten ditu kode biekin Al-COO-ren artean dagoen tarte zabala dela eta (ez dago zuzenean Al-ari lotuta). r_{AlC_α} distantzien balioak orokorrean nahiko beretxuak dira ere, CPMDarentzako balioak 0.02 Å inguru baxuagoak izanik. Salbuespen bezala, Tyr-aren **e** egituran 0.05 Å-etako balio ezberdintasun izatera heltzen da, eta Trp-aren **a**, **c** eta **d** egituretan CPMDaren emaitzek 0.01 Å luzeagotzeat agertzen dira.

Tetrahidratazioa

Laugarren ur baten presentziak Al^{+3}-aren penta eta hexakoordinazioa eragiten du.

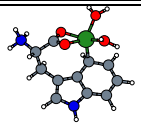
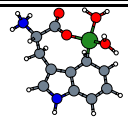
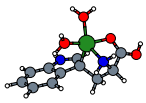
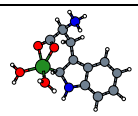
Trp + Al^{+3} + 2 H_2O								
Ir	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	5	ZW	G03	0.00	1.88	4.66	3.57
				CPMD	0.00	1.88	4.65	3.56
	b	4	ZW	G03	0.09	1.76	5.06	3.55
				CPMD	0.36	1.76	5.05	3.55
	c	5	CS	G03	13.12	1.94	2.02	2.07
				CPMD	13.83	1.93	2.01	2.08
	d	5	ZW	G03	15.08	1.93	4.41	2.97
				CPMD	15.95	1.92	4.40	2.96
	f	4	CS	G03	39.15	1.79	4.56	2.01
				CPMD	39.66	1.77	4.54	2.01

Table 5.8: *Dihidrataturiko Trp-Al^{+3} konplexua.*

Energia minimodun egiturak ZW dira era argi batean eta ZW eta CS-ren arteko energia diferentziak trihidratazioaren kasuan baino handiagoak bihurtzen dira. Kasu honetan Phe-aren IZW egiturak, energia nahiko handiena izateaz gain, G03-ren bidez egindako frekuentzia kalkuluetan frekuentzia irudikariak aurkeztu ditu, beraz, egitura honen egonkortasuna ez da kontutan hartzeko bezalakoa.

Zaila litzateke ZW eta CS egituren arteko energiaren diferentziaren estimazio bat egitea, egitura zeharo ezberdinak baitira, Al^{+3}-ak CS egitura posible egiten duen N-ra lotzen delarik, H-en posizioa ere aldatuz.

Trihidrataziozko kasuan bezala, katioi-π interakzioak posible dira baldin eta soilik baldin ur molekuletako bat bigarren solbatazio geruzara egozten bada.

Phe eta Tyr-en kasuan, energia minimodun konplexuak bihortzekoak dira eta Trp-aren kasuan hortz bakarrekoa, baina hortz bakar eta bihortzeko egituren arteko diferentzia ez da esanguratsuki handia.

Kode ezberdinekin lortutako datuen konparaketa eginez, trihidratazioaren ka-

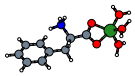
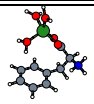
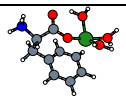
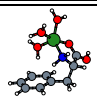
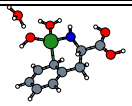
Phe + Al^{+3} + 3 H$_2$O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	5	ZW	G03	0.00	1.87	4.56	5.98
				CPMD	0.00	1.86	4.55	5.95
	b	5	ZW	G03	0.19	1.87	4.56	4.17
				CPMD	0.42	1.86	4.55	4.12
	c	4	ZW	G03	4.04	1.83	5.27	3.39
				CPMD	4.97	1.84	5.27	3.38
	d	5	CS	G03	10.77	1.88	2.11	2.73
				CPMD	10.10	1.87	2.10	2.72
	e	5	CS	G03	12.77	1.86	2.01	3.79
				CPMD	13.54	1.86	2.00	3.75
	f	4	IZW	G03	31.88	4.43	1.83	2.62
				CPMD	30.38	4.41	1.82	2.60

Table 5.9: *Trihidrataturiko Phe-Al^{+3} konplexua.*

suan gertatu den bezala, hainbat kasutan CPMDaren energiak Gaussianen bidez lortutakoak baino altuagoak agertu dira eta diferentzietako batzu hainbat kcal/mol-etakoak izatera heltzen dira, zeinak aurreko mikrohidratazio ezberdindun kalkuluekin ezberdintasun esanguratsu bat suposatzen duen.

r_{AlO}, r_{AlN} eta r_{AlC_α} distantzien kasuan ere, ezberdintasun bat dago aurreko kasuekin konparatuta. Izan ere, kasu hauetan Phe-aren CPMDaren kalkuluetatik lorturiko distantziek gehien jota 0.02 Å laburragoak izatearen joera mantentzen dute, baina Tyr eta Trp-aren kasuetan joera horretaz gain, Tyr eta Trp-arentzako hiruna kasu aurkitu dira zeinetan distantziak luzeagoak diren CPMD bidezko kalkuluetan.

5.2.5 Energia Minimodun Konplexuen Egonkortasuna

Energia minimoa erakusten zuten egituretatik abiatuta CPMD dinamika molekularrezko simulazioak burutu dira egituren giro tenperaturako egonkortasuna berrezteko helburuarekin.

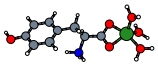
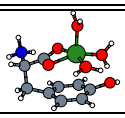
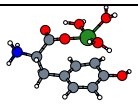
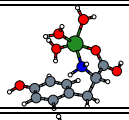
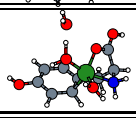
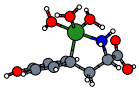
Tyr + Al^{+3} + 3 H_2O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	5	ZW	G03	0.00	1.87	4.55	5.95
				CPMD	0.00	1.85	4.53	5.93
	b	6	ZW	G03	1.69	1.92	4.57	3.94
				CPMD	4.97	1.92	4.57	3.91
	c	5	ZW	G03	7.15	1.80	5.22	3.29
				CPMD	10.69	1.80	5.20	3.26
	d	5	CS	G03	12.68	1.86	2.01	3.77
				CPMD	14.77	1.86	2.00	3.73
	e	5	CS	G03	14.62	1.87	2.11	2.64
				CPMD	14.76	1.87	2.10	2.59
	f	5	CS	G03	25.99	3.38	2.06	2.14
				CPMD	27.85	3.42	2.07	2.17

Table 5.10: *Trihidrataturiko Tyr-Al^{+3} konplexua.*

Guztira 12 egitura ezberdin simulatu dira, bakoitza 20 ps-ko denbora tartez, eta horietatik 11k beraien hasierako konformazioa mantendu izan dute, beraien egonkortasuna berretsiz.

Tetrahidrataturiko Trp-aren kasuan, hasierako **a** egiturak **c** egiturara jauzi egiten du, karboxilatoarekiko duen lotura bihortzekoko Al-O lotura bat apurtuz. Gertaera hau egitura bien arteko energia langa txikiaren ondorioz gertatu da, giro tenperaturako simulazio batean gertatzen diren energia totalaren fluktuazio txikiak eraginda.

5.3 Egitura Azterketa

5.3.1 Lotura Distantziak

5.2.5 atalerako egindako energia minimoeneko konplexuen simulazioetatik RDF-ak kalkulatuz hauen egituraren bates besteko parametroak kalkulatu dira.

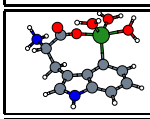
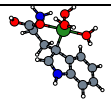
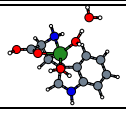
Trp + Al^{+3} + 3 H_2O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	5	ZW	G03	0.00	1.85	4.95	3.69
				CPMD	0.00	1.86	4.97	3.70
	b	5	ZW	G03	7.37	1.86	4.53	5.94
				CPMD	3.39	1.84	4.52	5.92
	c	5	ZW	G03	8.93	2.00	3.55	2.09
				CPMD	9.73	1.98	3.53	2.10
	d	5	CS	G03	9.63	1.90	2.07	2.08
				CPMD	9.74	1.90	2.06	2.09

Table 5.11: *Trihidrataturiko Trp-Al^{+3} konplexua.*

5.3.1, 5.3.1 eta 5.3.1 tauletan aurkezten diren balioetan, d_{OAl} Al^{+3}-tik gertuen dagoen karboxilatoaren O-rainoko distantzia da, zeina orokorrean Al-O distantziarik laburrena den.

d_{AlC} Al^{+3}-tik hiru C mota ezberdinetarainoko distantziak. Laburtuz, Al^{+3}-tik eraztuneko C-etarainoko distantziak, orokorrean, 2 Å ingurura egongo da katioi-π interakzioak dituzten egituretan, eta 5.9-8.7 Å tartean egitura irekietan. Karboniloaren C-arainoko distantzia, 2.6 Å inguruan dago hortz bakarreko egituretan, eta 2.3 Å bi hortzeko egituretan. Albo kate aromatikoko gainontzeko C-etarainoko distantziak nahiko arbitrarioak dira, katearen tolesdura txiki batekin asko aldatzen batira.

Al^{+3}-tik C_1 edo C_α-rainoko distantzia, katioi-π interakzioen presentziaren adierazgarri da. Orokorrean hitz eginda, d_{AlC_1} distantzia 3.5 Å-etik behera dutenak katio-*pi* interakzioak erakutsiko dituzte eta egitura irekietan ordea, distantzia hau 4-8 Å tartean kokatua egongo da.

d_{CC}-k karbonoen arteko distantziarik laburrena adierazten du, eta egindako simulazioetako kalkulu guztietan balio berdin berdina lortu izan da, 1.4 Å hain zuzen. Berdin d_{CH} eta d_{NH} distantziarako, zeinetan kalkulu guztietan zehazki 1.09 eta 1.01 Å-etako balioak lortu diren hurrenez hurren.

C-N distantziak balio ezberdinak aurkezten ditu, zeinetan Phe eta Tyr-en kasuetan, lehenengoa albo katearekin lotzen duen C-arekiko distantzia izango den (1.47 Å inguru), eta gainontzeko balioak, kateko edota eraztunaren gainonzteko C-etarainoko

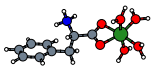
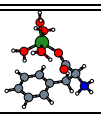
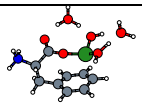
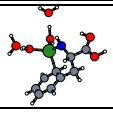
Phe + Al^{+3} + 4 H_2O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	6	ZW	G03	0.00	1.90	4.61	6.03
				CPMD	0.00	1.89	4.60	6.00
	b	5	ZW	G03	3.19	1.79	5.28	4.13
				CPMD	2.55	1.79	5.28	4.11
	c	4	ZW	G03	8.99	1.78	5.35	3.40
				CPMD	4.43	1.77	5.33	3.38
	d	6	CS	G03	16.67	1.89	2.07	2.99
				CPMD	17.79	1.89	2.07	2.99
	e	6	CS	G03	19.96	1.87	2.02	4.64
				CPMD	20.78	1.86	2.02	4.62
	f ∗	4	IZW	G03	37.21	4.32	1.83	2.66
				CPMD	32.45	4.28	1.83	2.65

Table 5.12: *Tetrahidrataturiko Phe-Al^{+3} konplexua.*

distantziak adieraziko dituzten. Trp-aren kasuan ordea, baliorik txikienek eraztunean kokatuta dagoen N-tik eraztuneko C-etarainoko distantziak neurtuko ditu (1.48-1.56 Å tartean).

C-O distantzia mota ezberdinak neurtu izan dira. 1.25 Å-etara dagoen distatzia, hortz bakarreko loturaren kasuan, gertuen dagoen oxigenoarekiko distantziari dagokio. 1.33 Å-tara dagoena, Al^{+3}-a karboxilatoaren oxigeno biei lotuta dagoen kasuko Al-O distantzia bien batez besteko distantzia da.

Bestalde, 2.40 Å aldera, monodentatuan, Al^{+3}-ari loturik ez dagoen bigarren oxigenorako distantzia da.

5.3.2 Wannier Funtzioak

Beste ikerketa batzuen erizpideak jarraituz [62], 2.4.1 atalean aurkeztu diren Wannier Funtzioen kontzeptua erabiliko da.

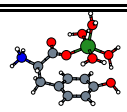
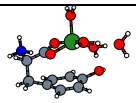
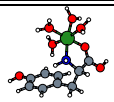
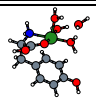
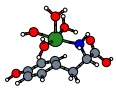
Tyr + Al^{+3} + 4 H$_2$O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	5	ZW	G03	0.00	1.81	5.32	4.20
				CPMD	0.00	1.82	5.32	4.20
	b	6	ZW	G03	3.57	1.89	4.60	6.00
				CPMD	0.97	1.88	4.59	5.98
	c	5	ZW	G03	8.22	1.90	4.56	4.18
				CPMD	6.08	1.90	4.55	4.16
	d	6	CS	G03	15.46	1.88	2.03	4.09
				CPMD	14.01	1.88	2.03	4.06
	e	5	CS	G03	22.75	1.90	2.07	2.97
				CPMD	19.93	1.90	2.06	2.96
	f	6	CS	G03	38.53	3.50	2.05	2.27
				CPMD	36.35	3.52	2.05	2.31

Table 5.13: *Tetrahidrataturiko Tyr-Al^{+3} konplexua.*

Maximoki lokalizaturiko Wannier Funtzioen Zentroen (WFC) azterketa eginez sistemaren egitura elektronikoaren eta lotura kimikoen izaeraren ideia bat har daiteke.

CPMD kodea egitura elektonikoan oinarritzen delez, CPMD bidezko kalkuluetatik zuzenean karga elektronikoaren banaketaren informazio zehaztua eskura dezakegu, esate baterako WFC-ak.

5.9 irudian maximoki lokalizaturiko WFC-ak irudikatu dira. Irudian ikus daitekeenez, lotura kimiko (kobalente) bakoitza kokatzen den puntuan WFC bat dago, eta bestalde ez loturazko elektroi bikoteak dituzten atomoen gainean ere WFC-a adierazten duen puntu beltza ikus daiteke.

Irudi hauen bidez katioi-π interakzioen natura aztertu nahi da, hots, Al^{+3} eta eraztun aromatikoaren arteko interakzioak izaera kobalentea ote duen edo ez, eta irudian ikus daitekeen bezala eraztuna eta aluminioaren artean badago puntu beltz bat, zeinak interakzioaren nolabaiteko izaera kobalentea azpimarratzen duen.

Interakzio honek printzipioz izaera elektrostatiko hutsa izan beharko luke, baina

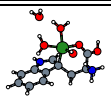
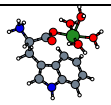
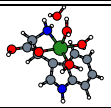
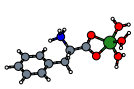
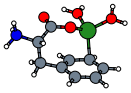
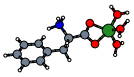
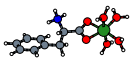
Trp + Al^{+3} + 4 H_2O								
Ir.	Let.	n	KB	Kodea	ΔE	r_{AlO}	r_{AlN}	r_{AlC_α}
	a	6	ZW	G03	0.00	1.92	4.53	4.48
				CPMD	0.00	1.92	4.53	4.42
	b	5	ZW	G03	0.85	2.02	3.53	2.12
				CPMD	2.09	1.99	3.52	2.13
	c	5	ZW	G03	1.33	1.86	4.89	3.90
				CPMD	2.41	1.87	4.91	3.93
	d	6	CS	G03	12.54	1.94	2.04	2.22
				CPMD	14.02	1.93	2.03	2.26

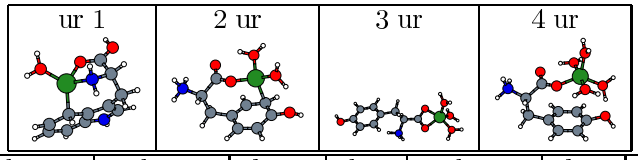
Table 5.14: *Tetrahidrataturiko Trp-Al^{+3} konplexua.*

ur 1	2 ur	3 ur	4 ur
			

Hidr.	d_{OAl}	d_{AlC}	d_{AlC_1}	d_{CC}	d_{CN}	d_{CH}	d_{CO}	d_{NH}
1× H_2O	1.79-1.87	2.03 2.57-2.65 3.05	2.60	1.40	1.47-1.57 2.40-2.50 3.04-3.12	1.09	1.25-1.32	1.01
2× H_2O	1,87	2.10-2.17 2.73 3.50-3.80	2.97	1.40	1.48 3.66 5.30-6.50	1.09	1.25-1.32	1.01
3× H_2O	1.87	2.26 3.74 4.52	5.93	1.40	1.48-1.56 2.49-2.57 2.80	1.09	1.32	1.01
4× H_2O	1.95	2.26-2.35 3.74-3.82 4.60-4.70	6.01	1.40	1.48-1.56 2.49-2.57 2.80	1.09	1.32	1.01

Table 5.15: *Phe-aren energia minimodun egituren simulazioetatik RDF-en bidez kalkulaturiko erreferentzizko distantziak Å-etan.*

Al^{+3}-aren kargak eraztun aromatikoan sortzen duen kargaren birbanaketak eraztun aromatikoaren gainean dentsitate altuko hodei elektroniko bat kokatzen du zeinak



Hidr.	d_{OAl}	d_{AlC}	d_{AlC_1}	d_{CC}	d_{CN}	d_{CH}	d_{CO}	d_{NH}
1× H_2O	1.79-1.87	2.03 2.47-2.57 3.74	2.05	1.40	1.48-1.57 2.40-2.50 2.87-2.96	1.09	1.25-1.32	1.01
2× H_2O	1,87-1.87	2.10-2.17 2.73 3.83	3.06	1.40	1.48-1.57 2.49-2.57 3.83-3.89	1.09	1.25-1.32	1.01
3× H_2O	1.87	2.26 3.74	5.94	1.40	1.48-1.56 2.49-2.57 2.80.2.90	1.09	1.32	1.01
4× H_2O	1.95	2.26-2.34 3.74-3.82	5.97	1.40	1.48-1.56 2.49-2.57 2.80-2.90	1.09	1.32	1.01

Table 5.16: *Tyr-aren energia minimodun egituren simulazioetatik RDF-en bidez kalkulaturiko erreferentzizko distantziak Å-etan.*

Al^{+3}-rekin kobalentetzat har zitekeen interakzio bat sortzen duen.

Jokaera orokor bat nabaritu daiteke simulazio guztietan. Esan bezala, Al^{+3} eta eraztun aromatikoaren artean kokatuta dagoen WFC-ak beraien arteko interakzioaren natura kobalentea adierazten digu. Aluminioaz aparte, ur molekulen kasuan O-H loturentzako WFC bana dago eta beste bi oxigeno bakoitzean gainezarrita, berauen bikote bakartiengatik. Bestalde C-C, C-H, C-N eta C-O loturen artean ere WFC-ak ikus daitezke.

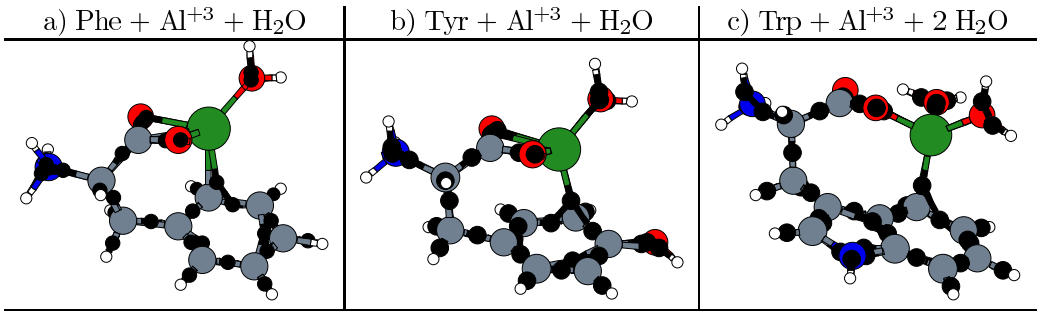
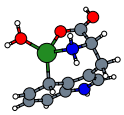
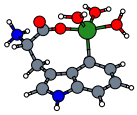
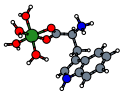


Figure 5.9: *Lagin ezberdinentzako maximoki lokalizaturiko WFC-ak esfera beltzez adieraziak.*

ur 1	2 ur	3 ur	4 ur
			

Hidr.	d_{OAl}	d_{AlC}	d_{AlC_1}	d_{CC}	d_{CN}	d_{CH}	d_{CO}	d_{NH}
1× H_2O	1.86	2.03 2.47-2.57 3.74	5.97	1.40	1.32-1.41 2.26-2.50 3.23 3.66-3.75	1.09	1.25-1.33	1.01
2× H_2O	1.86-1.95	2.10-2.17 2.73 3.83	3.59	1.40	1.32-1.41 2.49-2.50 3.66-3.75	1.09	1.25-1.33	1.01
3× H_2O	1.86-195	2.26 3.74	3.71	1.40	1.32-1.41 2.49-2.50 3.66.2.75	1.09	1.25-1.33	1.01
4× H_2O	1.72-1.95	2.26-2.34 3.74-3.82	5.47	1.40	1.32-1.48 2.35-2.50 3.66-2.75	1.09	1.25-1.33	1.01

Table 5.17: *trp-aren energia minimodun egituren simulazioetatik RDF-en bidez kalkulaturiko erreferentzizko distantziak Å-etan.*

5.4 Ondorioak

- Amino azido aromatiko hutsek CS karga banaketa dute argi eta garbi, eta albo kate aromatikoaren orientazioak ez du eragin nabarmenik energia osoarengan.

- Ez mikrosolbataturiko klusterretan, karga banaketa ZW da era argi batean eta Al^{+3}-a eraztun aromatikoa, eta karboxilatoko oxigeno bat edo biekin koordinatuta dago (bat Phe-aren eta bi Tyr eta Trp-en kasuetan).

- Monohidrataturiko klusterren energia minimoeneko egiturek CS karga banaketa daukate eta Al^{+3}-a eraztun aromatikoa, (karboxilatoko) O-a eta N-arekin koordinatuta daude.

- Dihidrataturiko klusterren energia minimoeneko egiturak ZW karga banaketa daukate, eta Al^{+3}-a eraztuna eta karboxilatoko bat (trp) edo bi (Phe/Tyr) oxigenorekin koordinaturik dago.

- Katioi-π interakzioak hiru ur molekula mikrosolbatatzaile baino gutxiago dituzten kasutan baino ez dira garrantzitsuak. Mikrohidrataziozko ur molekula kopuru handiagoetarako, katioi-π interakzioak eta interakzio elektrostatikoen

arteko lehiak Al^{+3}-ak eraztun aromatikoaren ordez ligandotzat urak aukeratzea eragiten du.

- IZW-zko karga banaketa Phe-an baino ez da aurkitu. Energia aldetik, orokorrean minimoa baino energia nahiko altuagoa daukate ($\approx$ 20-30 kcal/mol).

- Ez mikrosolbataturiko egoeran egindako AAA-Al^{+3} egituren kalkuluetan, Al^{+3}-aren partetik koordinazio zenbakia ahalik eta altuena, hots, 3 izan zitekeela espero zitekeen, baina energia minimodun egituren kasuan, Phe-aren **a** egitura biko kooordinazio baino ez izanik, bere antzekoak den **b** egiturak baino energia pixka bat baxuagoak erakusten du G03-zko kasuan. CPMD-rekin ordea, koordinazioa 3 duen egitura bat agertzen da egonkorrenatzat.

- Mikrosolbataturiko AAA-Al^{+3} klusterretan, koordinazio zenbaki altuagoa faboratzen da mikrosolbataziozko ur baten kasuan, hots, tetrakoordinatuak nagusitzen dira. Dihidrataturiko egituretan, Trp-aren kasuan bezala pentakoordinazioa lortzeko aukera izan arren, Phe eta Tyr-aren kasuetan karboniloaren oxigenoetako bat askatzeko joera du. Trihidratatuetan, eraztun aromatikoa ligandotzat izateak suposatzen duen eragozpen esterikoa dela eta, pentakoordinazioa nagusitzen da. Tetrahidratazioan, 5 eta 6 koordinazioaren arteko lehia bat agertzen da, karboniloaren oxigeno bat edo biak lotzen direneko kasuen artean.

- Lotura distantziak 0.01 Å inguru laburrago agertzen dira CPMD bidez egindako kalkuluetan Gaussian 03-ren bidez egindakoetan baino.

6. Kapitulua

AAA-Al^{+3} konplexuak disoluzio ingurunean

Aurreko kapituluan egitura mikrosolbatatuekin egindako kalkuluak, isomeroen arteko propietateak konparatzeko helburuarekin egin dira.

Hurrengo kapituluan, AAA-Al^{+3} konplexuen disoluzioko jokaera simulatuko da, eta disoluzioa nolabait kuantizatzearren 50 ur (disolbatzaile) molekulez inguratutako konplexuak sortu dira, beste antzerako ikerketa batzuen adibidea jarraituz [62].

Dinamika molekularrezko simulazioak, Car-Parrinello metodoan [43] oinarritutako CPMD kodearen [31] bidez egin dira, guztira 100 ps-tik gorako trajektoria bana lortu arte.

Sistemaren tenperatura osoa, 300 K-etan finkatu da, Nose[37]-Hoover[38] termostatoa [39] erabiliaz.

Atomoak DFT-ren bidez deskribatuak izan dira, PBE funtzionalaren [29] bidez. Guneko elektroiak, CPMD-rako bereziki [68] garaturiko [33] Vanderbilt pseudopotentzial ultraleunen [32] bidez ordezkatuak izan direlarik. Uhin lauen mozketa erizpidea 30 Ry.-tan zehaztu da, μ masa elektroniko irudikaria 900 a.m.u. eta urrats denbora 7 u.a.-koa izanik.

Simulazio gelaxkaren tamaina, dentsitate osoa ur likidoarena (hots 1 gr/zm^3) izateko kalkulatua izan da, eta gure kasuetan, gelaxka kubikoa izanik, sare parametroa 12.18 Å ingurukoa da, amino azidoek atomo ezberdinak dituztela kontutan izanik.

Disoluziozko simulazio hauen atomo kopuru erlatiboki handia dela ($\approx$ 175) kontutan izanda, eta bestalde simulazioak 100 ps-tik gora simulatu izanak, simulazio benetan garestiak bihurtzen ditu, eta zientzilari konputazionalon CPU kopuru txikiegia izatearen betiko arazoa dela eta, ezin izan dira amino azido bakoitzarentzako egitura eta koordinazio ezberdinak aztertu, ur disoluziozko Al^{+3}-aren kasuan egin zen bezala.

Ideia bat egitearren, simulazio hauetako bakoitzak 800 CPU ordu baino gehiago kontsumitu ditu, EHU-ren "Arina" [83] konputaziozko azpiegituran, lan bakoitzaren batez besteko kontsumoa 60-100 CPU ordu tartean egonik. Prezio hain garesti honek, egitura optimoenak eta hauen kopuru minimoa aukeratzeko erantzunkizuna ekartzen du.

Kalkuluak gehien bat Arinan egin diren arren, tesi honetan aurkezten diren

emaitzetako batzu i2Basque [84] eta BSC-ko Mare Nostrum-eko [85] baliabideetan kalkulatuak izan dira ere.

6.1 RDF-ak eta lotura distantziak

Simulazio hauetarako, Al^{+3}-aren inguruko koordinazio geruzetan agertuko diren elementuak karboxilaren oxigenoa(k) eta disolbatzailearen urak izango dira, Al-N elkarrekintzarik ez daudelarik.

Phe-aren simulazioa tetrakoordinaturik hasi zen, dihidrataturik, hortz bakarreko konformazioa (bi ur, eraztun aromatiko eta karboxilatoko oxigenoa), eta simulazioak trikoordinaziorantz jotzen du, eraztun aromatikoarekiko elkarrekintzak galtzen direlarik. Phe-ak hain koordinazio baxua izatearen erantzuna, disolbatzailearen eraginean egon daiteke, izan ere, disolbatzaileko ur molekulek Al^{+3}-aren karga sakabanatzen laguntzen dute, eta trikoordinazio hori, nahiz ta printzipioz desfaboratua egon, nolabait egonkortua agertzen da. Honek ez du esan nahi Phe-aren konplexuaren disoluzio egoerako egiturarik egonkorrena trikoodinatua denik, bakarrik existitzen dela eta denbora tarte nahiko luze batez ($\approx$ 100 ps) egonkor mantendu dela, baina aurretik ikusitakoaren arabera [47][48], koordinazioaren ikuspuntutik aztertuta, bigarren geruzako ur molekuletako batek bigarren geruzatik lehenengorako langa zeharkatuz gero egitura egonkorrago baten aurrean geundeke.

Dena den, nahiz eta Al^{+3}-ak Phe-aren kasuan hiru ligando baino ez izan, karga aldetik asetuta dago, -OH bien eta carboxilatoaren karga negatiboek Al^{+3}-arena konpentsatzen baitute.

Ondorioz, Phe-aren kasuan ikusi den bezala, disoluzio ingurunean, katioiaren karga errazago sakabanatzen (disipatzen) da disolbatzailearen molekulei esker, eta ondorioz katioi-π interakzioek garrantzia galtzen dute Al-ur interakzioen aldean.

Tyr eta Trp-aren kasuan, simulazioak pentakoordinaturiko eta hortz bakarreko egitura tetrahidratatuetatik abiatu ziren, eta 100 ps baino gehiagoz egonkor mantendu dira.

6.2 irudiko grafikak hiru sistemen g_{OAl}-a irudikatzen du. Tetrakoordinaturiko Phe-arentzako lehenengo tontorra 1.79-1.90 Å aldera agertzen den bitartean, Tyr eta Trp-en sistemei dagozkienak 1.9-2.0 Å-etara agertzen dira. Bigarren solbatazio geruzari dagokion banda, 4.0-4.1 Å-etara agertzen da Phe-aren kasuan, eta 4.0 Å-etara Tyr eta Trp-arentzat.

RDF-en integralek, Phe-arentzako 3-ko balioa hartzen dute lehen geruzaren gainean, hau da, Al^{+3}-ak batez beste 3 ligando dituela, hots, ur biak eta karboxilatoaren oxigenoa. Phe-aren bigarren solbatazio geruzaren oxigeno kopurua 8-10 bitartean dago. Tyr eta Trp-arentzat lehenengo koordinazio geruzako oxigeno (edo ligando) kopurua berbera da, hau da, pentakoordinatua. Bigarren solbatazio geruzan ordea, Tyr-aren

kasuan 12 ur molekula zenba daitezkeen bitartean, Trp-an 8 ur baino ez daude batez beste.

g_{HAl}en irudikapenak erakusten duen itxura, g_{OAl}-renaren antzekoa da. Kasu honetan, integralek 8 hidrogeno erakusten dituzte lehen solbatazio geruzan Tyr eta Trp-arentzako eta 4-6 Phe-arentzako. Berriz ere, Phe-aren lehenengo tontorra distantzia laburragoetara agertzen da 2.50-2.55 Å-etara, koordinazio txikiagoa dela eta. Tyr eta Trp-ari dagozkien tontorrak distantzia pixka bat luzeagotara kokatura daude, 2.61-2.70 Å-etara hain zuzen. Trp-aren tontorrak orain alaka bat erakusten du, zeinak -**O**H-en presentzia adierazten du.

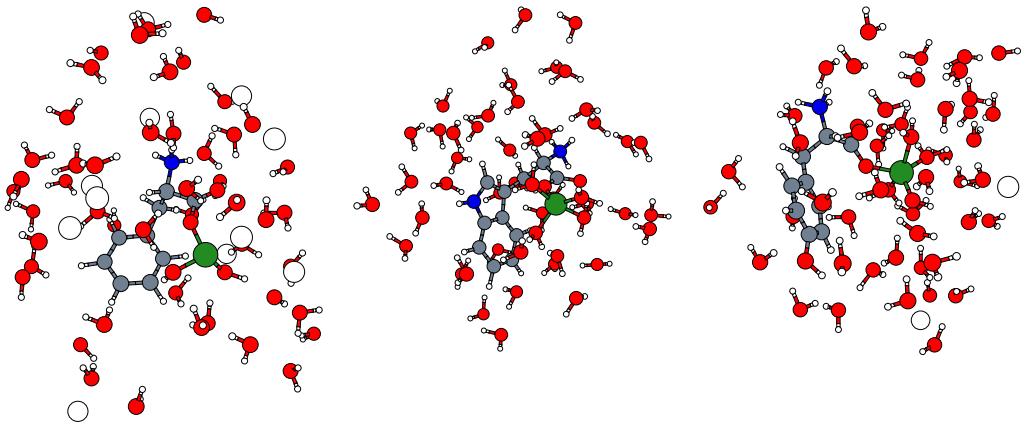


Figure 6.1: *phe, Tyr eta Trp-aren Al^{+3}-rekin sortzen duten konplexuen disoluzioaren (50 H_2O) zenbait irudi.*

RDF datu hauek 4 kapituluko Al^{+3} disoluzioetakoekin konparatuz, Al^{+3}-aren solbatazio geruzen jokaera ezberdina nabaritu daiteke.

6.4 **a)** irudiak erakusten duelez, koordinazio zenbaki berdinetan, O-Al distantzia laburragoa agertzen da amino azidoen disoluzioarekin egindako RDF-etan aluminiozko disoluzioarekin egindakoetan baino (≈ -0.1 Å Al^{+3} disoluzioan). Antzeko jokaera bat ikus daiteke H-Al distantziaren kasuan (ikus 6.4 **b)** irudia).

Al^{+3}-ak amino azidoen presentzian koordinazio geruzak distantzia handiagoetara erakustearen arrazoietako bat, amino azidoak berak sortzen duen aldarapen esterikoa da.

g_{HO} eta g_{OO}-ak disoluziorako espero genezakeen jokaera daukate. g_{HO}-ak guztiz gainezarriak daude hiru kasuetarako, 1.02 Å-etara H-O lotura distatziari dagokion tontor bat adierazten dutelarik. Tontor bakar eta argi bat dago, albo tontorrik gabe, beraz amino azido hauen disoluzietan ez da hidronioen presentziarik somatuko, edo beste era batera esanda, ez dago uraren disoziaziorik.

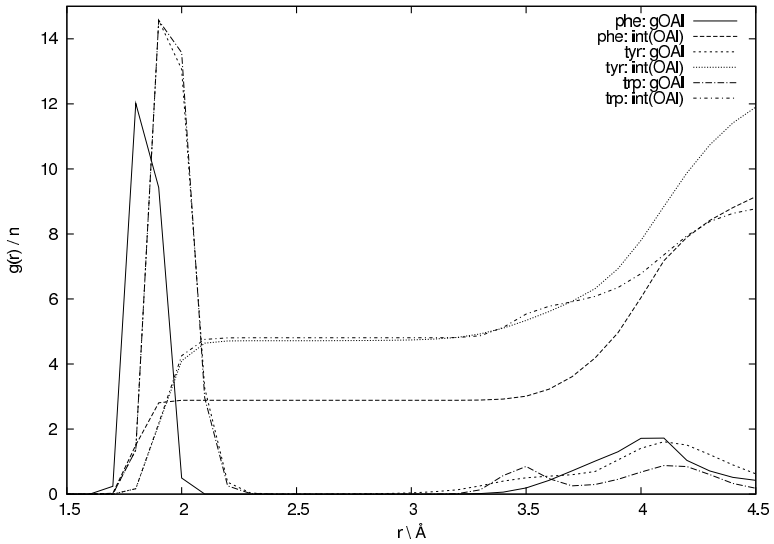


Figure 6.2: *phe, Tyr eta Trp-aren disoluzioen* g_{OAl}.

g_{OO}-en kasuan ere hiru funtzioak nolabait gainezarriak daude. Lehen tontorra 2.8 Å-tara agertzen da, zeina disoluzioko ur molekulen oxigenoei dagokien.

Bestalde, hiru sistemen g_{OO}-ak albo tontor txiki bat erakusten du 2.3 (phe) eta 2.4 (tyr eta Trp) Å-etara, karboxilatoaren oxigeno biei dagokiena.

6.2 Energia Askeak

6.2.1 Al^{+3}-ren lotura energia

MD simulazioetatik energia askeak estimatzeko metodoa 2.4.3 atalean aurkeztua izan da.

Atal honetako energia askeak, guztiz disolbaturiko sistemetan Al^{+3} katioitik C_1 (edo C_α) karbonora neurtuz estimatu dira.

Distantzia horiek trajektoria osotik erauztearen lana, hasiera batean Kari Laasonen profesorearen taldeak garatutako koden baten bertsio bermoldatu baten bidez egin izan da, eta 6.7, 6.8 and 6.9 irudiak idazleak eginiko kodeen bidez egin izan dira.

6.7 **a)** irudiak Al-C_1 distantziaren populazio histograma eta beroni dagokion Helmholtzen energia askearen profila erakusten ditu. Bi zonalde ezberdin nabarmendu daitezke. Ezkerrerago dagoenak, Al^{+3}-ak eraztun aromatikoarekin katioi-π

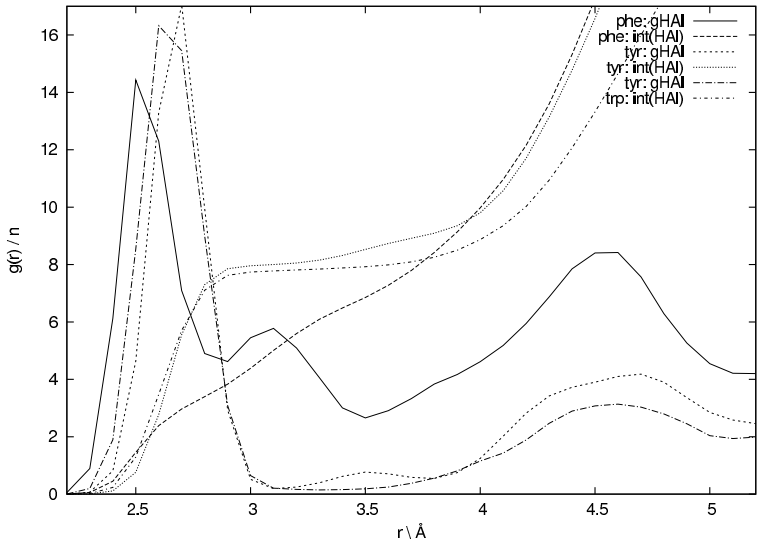
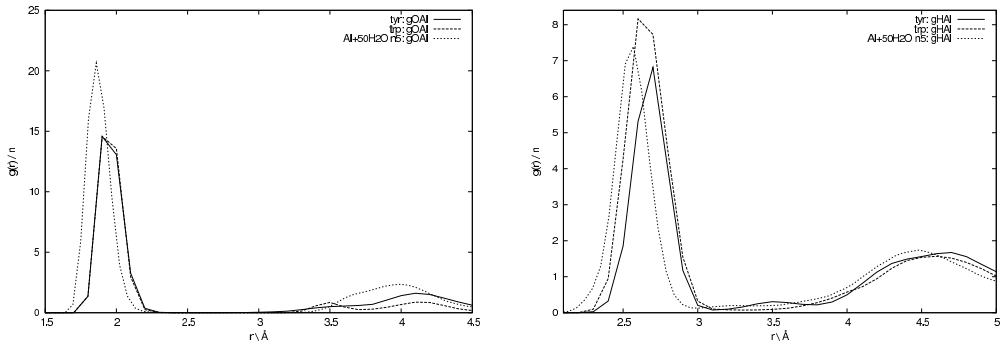


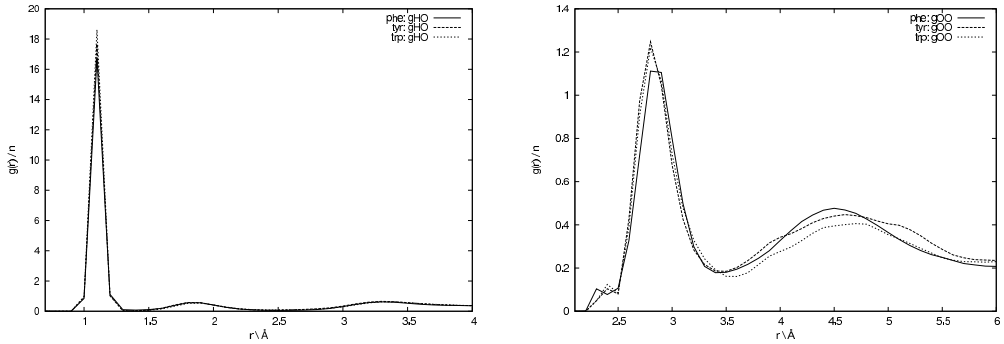
Figure 6.3: *phe, Tyr eta Trp-aren disoluzioen* g_{HAl}.



a)g_{OAl} **b)** g_{HAl}

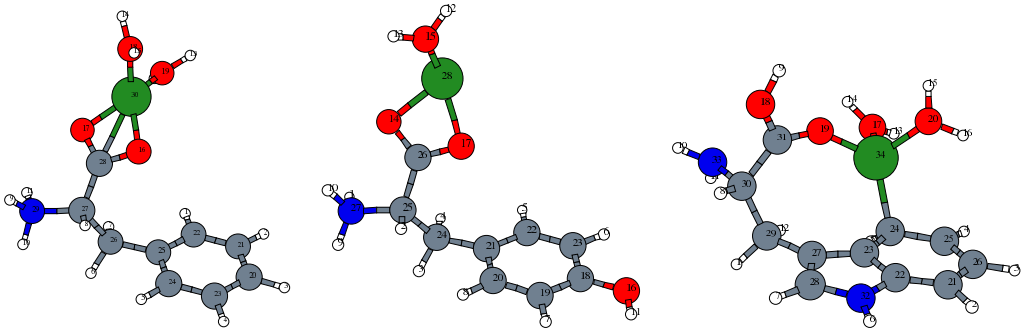
Figure 6.4: *Pentakoordinaturiko Tyr-*Al^{+3}, *Trp-*Al^{+3} *eta* Al^{+3} *hutsaren disoluziotik ateratako* g_{OAl} *eta* g_{HAl}*-en konparaketa.*

interakzioak izaten ari dituen hasierako zatiari dagokio, eta eskuinerago dagoenak ordea, egitura (albo kate aromatikoa) irekita dagoen denborari dagokio. Era honetan bai egitura ireki zein itxiarentzatko lotura energiak zein itxitik irekirako (edo alderantziz) trantsizio energiak kalkula daitezke.



a)g_{HG} b) g_{OO}

Figure 6.5: *phe, Tyr eta Trp konplexuen disoluzioaren g_{HO} eta g_{OO}.*



a) Phe C_1=25 b) Tyr C_1=21 c) Trp C_1=27

Figure 6.6: *C_1 karbonoak erakusten dituen irudia.*

6.1 taulan adierazten diren datuen arabera, tetra-/trikoordinaturiko Phe-aren egituratik Al^{+3}-a erauzteko energia Tyr eta Trp-ren kasuetan baino nabarmenki baxu-

	Nondik	Nora	ΔE	Errorea
Al-Phe	(katioi-π)	∞	4.05	$\pm$ 0.55
	(Irekita)	∞	3.05	$\pm$ 0.37
	(katioi-π)	Irekia	2.05	$\pm$ 0.25
Al-Tyr	(Irekia)	∞	9.44	$\pm$ 0.99
Al-Trp	(Irekia)	∞	22.7	$\pm$ 1.99

Table 6.1: *Disoluzio inguruneko AAA-Al^{+3} konplexuen lotura energia ezberdinak Kcal/-mol unitateetan.*

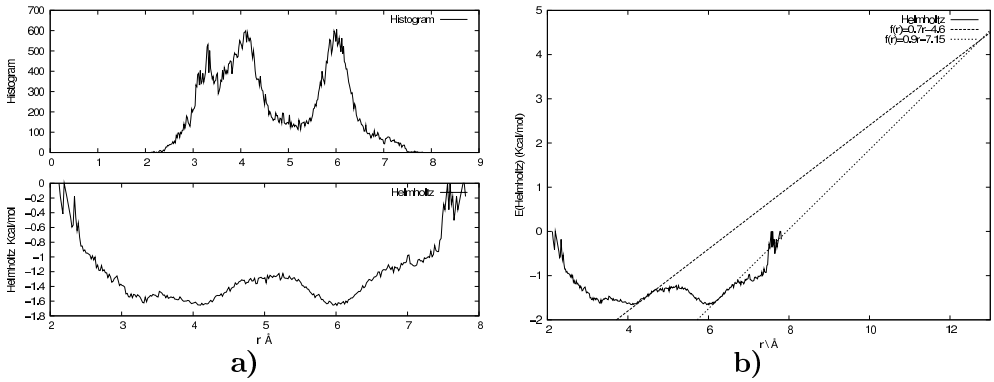


Figure 6.7: **a)** *Populazio histograma eta beroni dagokion Helmholtz energia askearen profila Phe-Al*$^{+3}$ *kasurako, eta* **b)** *Energia askeko kurbaren tangentearen oreka distantzia eta infiniturainoko extrapolazioa.*

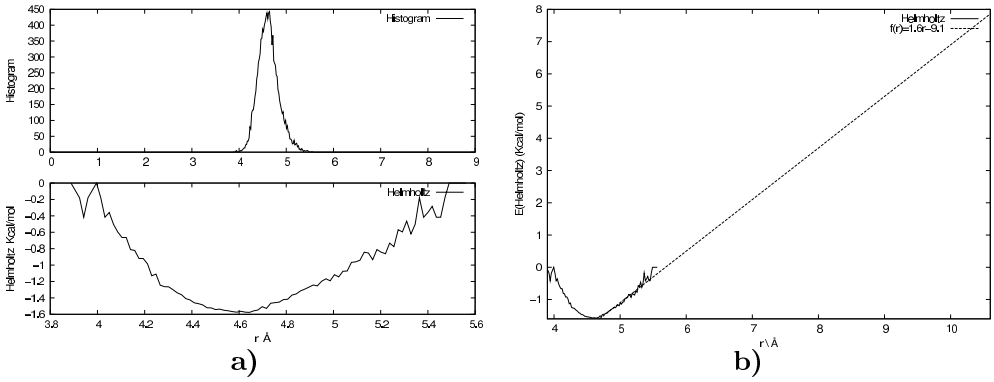


Figure 6.8: **a)** *Populazio histograma eta beroni dagokion Helmholtz energia askearen profila Tyr-Al*$^{+3}$ *kasurako, eta* **b)** *Energia askeko kurbaren tangentearen oreka distantzia eta infiniturainoko extrapolazioa.*

agoa da. Phe-ak katioi-π lotura gainditzeko behar duen energia, ia Al-eraztun lotura energiaren erdia da.

Tyr eta Trp-en kasuetako AAA-Al^{+3} lotura energiak, irekitako egiturarentzako (katioi-π interakzio gabearentzako) kalkulatu dira soilik, eta emaitzen arabera, lotura energia Phe-arekiko bikoiztu egiten da Tyr-aren kasurako, eta bost aldiz handiagoa Trp-aren kasurako. Al^{+3}-ak Phe-arekin duen lotura Tyr-arekin duena baino ahulagoa da, Tyr-ak -OH taldearen bidez eraztunean karga negatibo gehiago sortzen

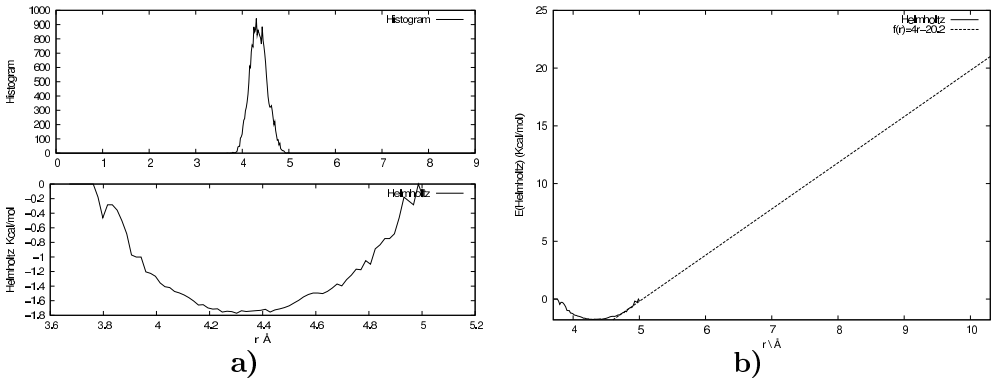


Figure 6.9: **a)** *Populazio histograma eta beroni dagokion Helmholtz energia askearen profila Trp-Al^{+3} kasurako, eta* **b)** *Energia askeko kurbaren tangentearen oreka distantzia eta infiniturainoko extrapolazioa.*

duelako eta honela Al^{+3}-a gehiago erakartzen duelako. Trp-ak eraztun bikoitza du eta eraztunetako batean nitrogeno bat, eta horren eraginez katioi-π interakzioak era esanguratsu batean indartzen direla ikusten da.

6.2.2 Deshidrataziozko energia askeak

Ur disoluziozko Al^{+3} simulazioetatik deshidratazio energia estimatu izan zen era berean, konplexu hauetan ere deshidratazio energia kalkula daiteke.

Pentakoordinaturiko Tyr eta Trp-ren egituretatik Al^{+3}-tik hurrutien dagoen lehenengo solbatazio geruzako ur molekularaino distantzia erizpidetzat hartuz, partiketa funtzioa eta Helmholtzen energia askeko kurbak kalkulatu dira (ikus 6.10 irudia) eta emaitz bezala 6.2 taulan ikus daitezkeen balioak kalkulatuak izan dira.

Datuak aztertzeko orduan, Al^{+3}-aren disoluzioarekin konparatuz gero, deshidrataziozko energia askoz altuagoen aurrean aurkitzen garela ikus daiteke. Hain zuzen, Al^{+3}-aren ligandoetako bat amino azidoetako karboxilato taldea izanik, horren ordez ur bat egongo litzatekeeneko kasuan baino energia bikoitza eta hirukoitzaren arteko balioen aurrean aurkitzen gara.

Bestalde, 6.4 irudian ikus zitekeen bezala, Al-O distantziak laburragoak dira Al^{+3} disoluzioaren kasurako, baina 6.10 irudietako kurbek erakusten dutenaren arabera, lehenengo solbatazio geruzako Al-O distantziarik handieneko urek, itxura trinkoagoa dute eta distantzia pixka bat txikiagoaetara daude.

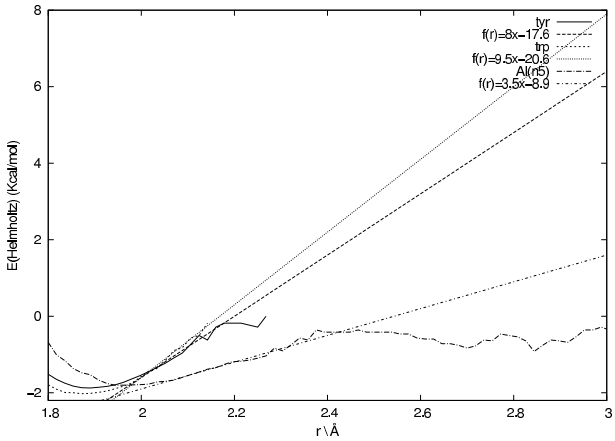


Figure 6.10: *Tyr eta Trp aminoazidoekin lotutrik eta ur disoluzioan dauden Al^{+3} katioientzako deshidratazio energiak estimatzeko Helmholtz energia askearen kurbaren extrapolazioa.*

Nondik	Nora	ΔE
Tyr-Al^{+3}-$(H_2O)_4$	Tyr-Al^{+3}-$(H_2O)_3$ + H_2O	47.5
Trp-Al^{+3}-$(H_2O)_4$	Trp-Al^{+3}-$(H_2O)_3$ + H_2O	56.1
Al^{+3}-$(H_2O)_5$	Tyr-Al^{+3}-$(H_2O)_4$ + H_2O	19.0

Table 6.2: *Pentakoordinaturiko Al^{+3} katioia ligando ezberdinak duelarik, deshidratatzeko beharrezko energiaren estimazioa kcal/mol-etan. Kalkuluak % 10 inguruko errorea du.*

6.3 Ondorioak

- Katioi-π interakzioak desfaboratuta daude disoluzio ingurunean.
- Egitura pentakoordinatuak gutxienez 100 ps-z mantentzen dira.
- Posiblea da trikoordinaturiko Al^{+3}-zko egitura bat -OH anioien presentziaren bidez gutxienez hain bat hamarka ps-z egonkor mantentzea.
- Al^{+3}-AAA konplexuen disoluzioetako Al^{+3}-arekiko deshidratazio energia, Al^{+3}-zko disoluzioaren kasuan baino bi edo hiru aldiz handiagoa izan daiteke.
- Al^{+3}-aren Trp-arekiko lotura energia, Tyr-arekiko duenaren bikoitza inguru da, eta Phe-arekiko duenaren laukoitza.

7. Kapitulua

Eztabaida

Tesi honen lehenengo hiru kapituluetan, Al eta AAA-en gairi sarrera bat eman zaio, erabilia izan den tresneria teorikoari gainbegirada bat eman eta gaiaren inguruko ikerkuntzaren textuingurua azaldu da.

4. kapituluan Al^{+3}-aren disoluziozko jokaera aztertu ondoren, tetra-, penta- edo hexakoordinazioa izan dezakeela berrestu da, baina hala ere, egitura pentakoordinatuak hexakoordinatura jauzi egiteak eta ondoren egindako ur deshidrataziozko energien kalkuluak adierazten duten bezala, egitura pentakoordinatua ez da tetra- eta hexakoordinatua bezain egonkorra.

Hau kontutan izanik, AAA-Al^{+3}-zko disoluzioan, Al^{+3}-aren inguruan 4-6 ligando egongo direla aurresan genezake.

5. kapituluan aurkeztu den egituren azterketatik mikrosolbataturiko AAA-Al^{+3} egituretan Al^{+3}-aren koordinazio zenbakia 4 eta 6 tartean kokoatuta dago. Mono- eta dihidrataturiko egituretan orokorrean Al^{+3}-ak bere koordinazioa igotzen saiatzen du, baina tri- eta tetrahidrataturiko egituretan nolabaiteko oreka lortzen dela nabaritu daiteke, zeinetan ligandoen aldarapen esterikoak direla eta, katioi-π interakzioak eragozten diren.

Hala ere, 6. kapituluan ikusi den bezala, nahiz eta koordinazioa orokorrean 4 eta 6 bitartean egongo den, posiblea da ur kopuru handia eskuragarri izatea eta ala ere Al^{+3}-ak trikoordinazioan nolabaiteko egonkorketa bat aurkitzea.

Aluminioaren AAA-enganako eragina aztertzerako orduan, amino azidoen hutseango eta ur disoluzioko egiturak beti CS karga banaketa dutela kontutan izanda, Al^{+3}-ak sortaraziko lukeen aldaketa nabarmenena ZW karga banaketa sortaraztea litzateke.

Egindako kalkuluetan, amino azido hutsek CS karga banaketa erakutsi dute argi eta garbi, AAA-Al^{+3} klusterrak ordea ZW, eta harrigarria izan arren monohidrataturiko AAA-Al^{+3} klusterretan, berriz ere CS karga banaketa ikusi da. Gainontzeko mikrohidratazio egoeretan eta disoluzioan karga banaketa ZW izan da era argi batean.

Honen arabera, ur disoluzioan legoken proteina batetara Al^{+3} katioi bat gerturatuz gero, aldiunero izango lituzkeen ur molekula kopuruaren arabera karga banaketa bat edo bestea izan lezake. Alde batetik, ur disoluzioan ez litzateke bat ere arrunta

Al^{+3}-a ur molekula bakar bati lotuta egotea, baina bestelde, proteinak dauden zenbait guneetan dagoen ur molekula kopuru eskasa dela eta ez litzateke horren zaila mikrosolbataziozko ur molekula bakarra izatea.

Aluminioaren amino azidoen karga banaketaren gaineko eragina beraz, Al^{+3}-ari loturiko ur molekula kopuruarekiko menpekotasuna du eta amino azido horiek kokaturik leudekeen ingurune proteinikoaren ur molekulen urritasunak monohidratazioa posible egingo lukeelez, printzipioz jatorrizko CS egitura mantentzea posible izango litzateke. Baina bestalde, askoz probableagoa litzateke amino azidoa beste hidratazio egoera batetan aurkitzea, zeinarekin ZW karga banaketa egongo litzateke, horrek suposatuko lukeen propietate aldaketarekin eta proteina osoaren gainean sortuko lukeen eraginarekin.

Hurrengo erronka, CS egituren ordez ZW-ak jartzeak sortuko lukeen proteina mailako eragina izango litzateke, hau da, aluminioak amino azidoetan eragindako karga banaketak proteina osoan sortaraziko lukeen aldaketa, eta honek izango lituzkeen ondorio biologikoak. Adibide bezala, bereziki interesgarria litzateke, Alzheimerraren gaixotasunaren atzean dagoen Amiloid-β proteina simulatu ahal izatea, baina proteinaren atomo kopuru handia dela eta, beharrezkoa litzateke simulazio klasiko edo semienpirikoetara jotzea, zeinak Al^{+3}-aren interakzioak deskribatzen dituen egitura elektronikoa arbuiatzen duten, edo bestela QM/MM metodoak.

Zehaztasuna galdu gabe, sistema handiago bat har zitekeen ere, amino azidoen ordez proteina zati edo peptido oso bat simulatuz. Sistema honen simulazio labur baten kostu konputazionala, 500 atomo inguruko peptidoa harturik milaka ordutakoa izango litzateke CPMD bezalako kode bat erabiliz. Zorionez, honelako simulazio bat, gaur egungo azpiegitura superkonputazional batean, milla bat prosezagailu erabilita, egun gutxitan burutu zitekeen.

Bibliografia

[1] Txurruka, J. M. *Eboluzioaren Inguruan.* EHU-ko argitarapen zerbitzua, 1986.

[2] Rengel, Z. Aluminum cycling in the soil-plant-human continuum. *BioMetals* **17** (2004), 669–689.

[3] Holm, R. H., Kennepohi, P., and Solomon, E. I. Structural and Functional Aspects of Metal Sites in Biology. *Chem. Rev.* **96** (1996), 2239–2314.

[4] Williams, R. What is wrong with aluminium? The J.D. Birchall memorial lecture. *J. Inorg. Biochem.* **76** (1999), 81–88.

[5] Rezabal, E., Mercero, J. M., Lopez, X., and Ugalde, J. M. A study of the coordination shell of aluminium(III) and magnesium(II) in model protein environments: Thermodynamics of the complex formation and metal exchange reactions. *Inorg. Biochem.* **100** (2006), 374–384.

[6] Elixabete Rezabal, X. L., Jose M. Mercero and Ugalde, J. M. Protein Side Chains Facilitate Mg/Al Exchange in Model Protein Binding Sites. *Chem. Phys. Chem.* **8** (2007), 2119–1200.

[7] Alfredo Sanz-Medel, R. M., Ana B. Soldado Cabezuelo and Polak, T. B. The chemical speciation of aluminium in human serum. *Coord. Chem. Rev.* **228** (2002), 373–383.

[8] Nagaoka, M. H. and Maitani, T. Binding affinity of aluminium to human serum transferrin and effects of carbohydrate chain modification as studied by HPLC/high-resolution ICP-MS. *J Inorg Biochem* **99** (2005), 1887–1894.

[9] Harris, W. R. and Messori, L. A comparative study of aluminum(III), gallium(III), indium(III), and thallium(III) binding to human serum trasferrin. *Coord. Chem. Rev.* **228** (2002), 237–262.

[10] Harris, W. R. and Sheldon, J. Equilibrium Constants for the Binding of Aluminum to Human Serum Transferrin. *J Inorg Chem* **29** (1990), 119–122.

[11] Paik, S. R., Lee, J.-H., Kim, D.-H., Chang, C.-S., and Kim, J. Aluminum-Induced Structural Alterations of the Precursor of the Non-Aβ Component of Alzheimer's Disease Amyloid. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **344** (1997), 325–334.

[12] Kawahara, M. Effects of aluminum on the nervous system and its possible link with neurodegenerative diseases. *Journal of Alzheimer's Disease* **8** (2005), 171–181.

[13] Klatzo, I., Wisniewski, H., and Streicher, E. Experimental production of neurofibrillary degeneration I. Light microscopic observation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **24** (1965), 187–199.

[14] Miura, T., Suzuki, K., Kohata, N., and Takeuchi, H. Metal Binding Modes of Alzheimer's Amyloid β-Peptide in Insoluble Aggregates and Soluble Complexes. *Biochemistry* **39** (2000), 7024–7031.

[15] Ricchelli, F., Drago, D., Filippi, B., Tognon, G., and Zatta, P. Aluminum-triggered structural modifications and aggregation of β-amyloids. *Cell. Mol. Life. Sci.* **62** (2005), 1724–1733.

[16] Banks, W. A., Niehoff, M. L., Drago, D., and Zatta, P. Aluminum complexing enhances amyloid β protein penetration of blood-brain barrier. *Brain Research* **1116** (2006), 215–221.

[17] Exley, C. *Aluminium and Alzheimers's dissease: The science that describes the link.* Elsevier, 2001.

[18] Jansson, E. T. Aluminum exposure and Alzheimer's dissease. *Journal of Alzheimer's Disease* **3** (2001), 541–549.

[19] Rowatt, E., Sorensen, E. S., Triffit, J., Viess, A., and Williams, R. J. P. An Examination of the Binding of Aluminum to Protein and Mineral Components of Bone and Teeth. *J. Inorg. Biochem.* **68** (1997), 235–238.

[20] Haug, A. and Vitorello, V. Aluminium coordination to calmodulin: thermodynamic and kinetic aspects. *Coord. Chem. Rev.* **149** (1996), 113–124.

[21] Aquino, A. J. A., Tunega, D., Haberhauer, G., Gerzabek, M. H., and Lischka, H. A density-functional investigation of aluminium(III)-citrate complexes. *PCCP* **3** (2001), 1979–1985.

[22] deÑoronha, A. L. O., aes, L. G., and Duarte, H. A. Structure and Thermodynamics Analysis of the First Mononuclear Aqueous Aluminum Citrate Complex Using DFT Calculations. *J. Chem. Theor. Comp.* **3** (2007), 930–937.

[23] Rubini, P., Lakatos, A., Champmartin, D., and Kiss, T. Speciation and structural aspects of interactions of Al(III) with small biomolecules. *Coord. Chem. Rev.* **228** (2002), 137–152.

[24] Ma, J. C. and Dougherty, D. A. The Cation-π Interaction. *Chem. Rev.* **97** (1997), 1303–1324.

[25] Dougherty, D. A. Cation-π Interactions in Chemistry and Biology: A New View of Benzene, Phe, Tyr, and Trp. *Science* **271** (1996), 163–168.

[26] Allen, M. P. *Introduction to Molecular Dynamics Simulation*, vol. 23 of *NIC*. John von Neumann Institute for Computing, Jü, 2004.

[27] Hohenberg, P. and Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review* **136** (1964), B864–B871.

[28] W.Kohn and Sham, J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review* **140** (1965), A1133–A1138.

[29] Perdew, J. P., Burke, K., and Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* **77** (1996), 3865–3868.

[30] Trygve Helgaker, P. J. and Olsen, J. *Molecular Electronic-Structure Theory*. Wiley, 2000.

[31] v3.11.1, C. (Revision A11). Copyright IBM Corp 1990-2006, Copyright MPI fr Festkrperforschung Stuttgart 1997-2001. www.cpmd.org.

[32] Vanderbilt, D. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. *Physical Review B* **41** (1990), 7892–7895.

[33] Laasonen, K., Car, R., Lee, C., and Vanderbilt, D. Implementation of ultrasoft pseudopotentials in ab initio molecular dynamics. *Phys. Rev. B* **43** (1991), 6796–6799.

[34] Thomas Williams, C. K. e. a. GnuPlot.

[35] Leach, A. R. *Molecular Modelling: Principles and Applications*. Pearson Education EMA-Prentice Hall, 2001, 2 edn.

[36] Woodcock, L. V. Isothermal molecular dynamics calculations for liquid salts. *Chem. Rev. Lett.* **10** (1971), 257–261.

[37] Nos, S. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. *J. Chem. Phys.* **81** (1984), 511–.

[38] Hoover, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Phys. Rev. A* **31** (1985), 1695.

[39] Evans, D. J. and Holian, B. L. The NoseHoover thermostat. *J. Chem. Phys.* **83** (1985), 4069.

[40] Schrödinger, E. An Undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Physical Review* **28** (1926), 1049–1079.

[41] Marx, D. and Hutter, J. *Ab initio molecular dynamics:Theory and Implementation*, John von Neumann Institute for Computing, Jüulich, 2000, vol. 1 of *NIC*, pp. 3001–449.

[42] Barbara Kirchner, A. P. S. and Hutter, J. CPMD manual, Copyright IBM Corp 1990-2001, Copyright MPI für Festkörpeforschung Stuttgart 1997-2005.

[43] Car, R. and Parrinello, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. *Physical Review Letters* **55** (1985), 2471–2474.

[44] Marzari, N. and Vanderbilt, D. Maximally localized generalized Wannier functions for composite energy bands. *Phys. Rev. B* **56** (1997), 12847–12865.

[45] Sprik, M. and Ciccotti, G. Free energy from constrained molecular dynamics. *J. Chem. Phys.* **109** (1998), 7737–7744.

[46] P., E. Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale. *Ann. Phys.* **369** (1921), 253–287.

[47] Swaddle, T. W., Rosenqvist, J., Yu, P., Bylaska, E., Philips, B. L., and Casey, W. H. Kinetic Evicence for Five-Coordinatin in AlOH(aq)$^{-2}$ Ion. *Science* **308** (2005), 1450–1453.

[48] Takashi Ikeda, M. H. and Kimura, T. Hydrolysis of AlOH(aq)$^{-2}$ from constrained molecular dynamics. *J. Chem. Phys.* **124** (2006), 074503–1.

[49] Ruiz, J. M., McAdon, M. H., and Garcés, J. M. Aluminum Complexes as Moldels for Broensted Acid Sites in Zeolites: Structure and Energetics of $[Al(OH)_4]^-$, $[Al(H_2O)_6]^{3+}$, and Intermediate Monomeric Species $[Al(OH)_x(H_2O)_{n-x}\cdot mH_2O]^{3+}$ Obtained by Hydrolysis. *J. Phys. Chem. B* **101** (1997), 1733–1744.

[50] Kowall, T., Caravan, P., Hourgeois, H., Helm, L., Rotzinger, F., and Merbach, A. Interpretation of Activation Volumes for Water Exchange Reactions Revised: Ab Initio Calculations for Al^{+3},Ga^{+3} and In^{+3}, and New Experimental Data. *JACS* **120** (1998), 6569–6577.

[51] Yang, W., Qian, Z., Miao, Q., Wang, Y., and Bi, S. Density functional theory study of the aluminium (III) hydrolysis in aqueous solution. *PCCP* **11** (2009), 2396–2401.

[52] Kluge, S. and Weston, J. Can a Hydroxide Ligand Trigger a Change in the Coordination Number of Magnesium Ions in Biological Systems? *Biochemistry* **44** (2005), 4877–4885.

[53] Sillanpää, A., Päivärinta, J. T., Hotokka, M. J., Rosenholm, J. B., and Laasonen, K. A Computational Study of Aluminium Hydroxide Solvation. *J. Phys. Chem* **105** (2001), 10111–10122.

[54] Charles W. Bock, A. K. K., George D. Markham and Glusker, J. P. The arrangement of first- and second-shell water molecules around metal ions: effects of charge and size. *Theor. Chem. Acc.* **115** (2006), 100–112.

[55] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, J. A., Jr., Vreven, T., Kudin, K.Ñ., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain,

M. C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C., and Pople, J. A. Gaussian 03, Revision C.02. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.

[56] G.Schaftenaar and Noordik, J. Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures. *J. Comput.-Aided Mol. Design* **14** (2000), 123–134.

[57] Rodziewicz, P. and Doltsinis, N. L. Ab Initio Molecular Dynamics Free-Energy Study of Microhydration Effects on the Neutral-Zwitterion Equilivrium of Phenylalanine. *ChemPhysChem* **8** (2007), 1959–1968.

[58] Lavina C. Snoek, R. T. K. and Simons, J. P. A spectroscopic and computational exploration of tryptophan-water cluster structures in the gas phase. *PCCP* **4** (2002), 2130–2139.

[59] Ding, Y. and Krogh-Jespersen, K. The glycine zwitterion does not exist in the gas phase: results from a detailed ab initio electronic structure study. *Chem. Phys. Let.* **199** (1992), 261 – 266.

[60] Hodges, M. P. xmakemol, http://www.nongnu.org/xmakemol/.

[61] Dunbar, R. C. Complexation of Na and K to Aromatic Amino Acids: A density Functional Computational Study of Cation- Interactions. *J. Phys. Chem. A* **104** (2000), 8067–8074.

[62] Costanzo, F. and Valle, R. G. D. CarParrinello MD Simulations for the Na^+Phenylalanine Complex in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem.* **112** (2008), 12783–12789.

[63] Emmanuel A. Meyer, R. K. C. and cois Diederich, F. Interactions with Aromatic Rings in Chemical and Biological Recognition. *Angewandte Chemie Int. Ed.* **42** (2003), 1210–1250.

[64] Jan P.Ñordin, B. L. P., David J. Sullivan and Casey, W. H. An ^{17}O-NMR Study of the Exchange of Water on AlOH$(H_2O)_5^{2+}$ (aq). *J. Inorg. Chem.* **37** (1998), 4760–4763.

[65] Rezabal, E., Marino, T., Mercero, J., Russo, N., and Ugalde, J. Complexation of Al(III) by the aromatic aminoacids in the gas phase. *Inorg. Chem.* **46** (2007), 6413–6419.

[66] Mercero, J. M., Fowler, J. E., and Ugalde, J. M. Aluminum(III) interactions with the acidic amino acid chains. *J. Phys. Chem. A* **102** (1998), 7006–7012.

[67] Mercero, J., Fowler, J. E., and Ugalde, J. M. Aluminum(III) interactions with the acid derivative amino acid chains. *J. Phys. Chem. A* **104** (2000), 7053–7060.

[68] Laasonen, K., Pasquarello, A., Car, R., Lee, C., and Vanderbilt, D. Car-Parrinello molecular dynamics with Vanderbilt ultrasoft pseudopotentials. *Phys. Rev. B* **47** (1993), 10142–10153.

[69] Silvestrelli, P. L. and Parrinello, M. Structural, electronic, and bonding properties of liquid water from first principles. *J. Chem. Phys.* **111** (1999), 3572.

[70] Knight, W. D., Clemenger, K., de Heer, W. A., Saunders, W. A., Chou, M. Y., and Cohen, M. L. Electronic Shel Structure and Abundances of Sodium Clusters. *Phys. Rev. Let.* **52** (1984), 2141–2144.

[71] Lang, N. D. and Kohn, W. Theory of Metal Surfaces: Work Function. *Phys. Rev. B* **3** (1971), 1215–1223.

[72] Eric J. Bylaska, J. R. R., Marat Valiev and Weare, J. H. Structure and dynamics of the hydration shlls of Al^{+3} ion. *J. Chem. Phys.* **126** (2007), 104505.

[73] Hay, M. B. and Myneni, S. C. B. Geometric and Electronic Structure of the Aqueous $Al(H_2O)_6^{+3}$. *J. Phys. Chem. B* **112** (2008), 10595–10603.

[74] Bol, W. and Welzen, T. The interpretation of X-ray diffraction by aqueous solutions of aluminum(III) nitrate and chromium(III) nitrate. *Chem. Phys. Lett.* **49** (1977), 189.

[75] Caminiti, R., Licheri, G., Piccaluga, G., Pinna, G., and Radnai, T. Order phenomena in aqueous $AlCl_3$ solutions. *J. Chem. Phys.* **71** (1979), 2473–2476.

[76] Carminiti, R. and Radnai, T. *Z. Naturforsch. A* **35** (1980), 1368.

[77] Laasonen, K., Larrucea, J., and Sillapää, A. Ab Initio Molecular Dynamics Study of a Mixture of HF(aq) and HCl(aq). *J. Phys. Chem. B* **110** (2006), 12699.

[78] Mercero, J. *Aluminum (III) interactions with aminoacid chains.* Ph.D. thesis, UPV/EHU (2001).

[79] Rezabal, E. *Binding and specificity of Aluminium in proteins.* Ph.D. thesis, UPV/EHU (2007).

[80] Stepanian, S. G., I. D. Reva, E. D. R., and Adamowicz, L. Conformational Behavior of α-Alanine. Matrix-Isolation Infrared and Theoretical DFT and ab Initio Study. *J. Phys. Chem.* **102** (1998), 4623.

[81] Siu, F. M., Ma, N. L., and Tsang, W. Cation-π interactions in Soldiated Phenylalanine Complexes: Is Phenylalanine in the Charge-Solvated or Zwitterionic Form? *JACS* **123** (2001), 3397.

[82] Dudev, T. and Lim, C. Monodentate versus Bidentate Carboxylate Binding in Magnesium and Calcium Proteins: What Are the Basic Principles? *J. Phys. Chem. B* **108** (2003), 4546–4557.

[83] EHU-ko. (Garapen eta berrikuntza - Europarrerako fondo soziala, MCyT eta Eusko Jaurlaritzak finantziaturiko) SGI/IZO-SGIker haipatu beharra dago azpiegitura konputazionalaren eskeintza eskuzabalarengatik.

[84] Egileak i2Basque-ri haipamen bat egin nahi dio konputaziozko baliabide eta laguntza serbitzuengatik.

[85] Egileak haipamen bat egin nahi dio Barcelona Supercomputing Center - Centro Nacional de Supercomputación entitateak eskeinitako konputaziozko baliabide eta laguntza serbitzuarengatik.