



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO



FACULTAD DE CIENCIAS

***Interacciones moleculares en sistemas
nanoencapsulados de Quitosano-Capsaicina. Estudio
teórico usando la Teoría de Funcionales de la Densidad.***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN BIOTECNOLOGÍA

PRESENTA:

VÍCTOR AGUSTÍN LEDEZMA RUBILAR

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

DR. ROBERTO LÓPEZ RENDÓN

M. EN C. EVELIN MARTÍNEZ BENAVIDEZ

REVISOR:

DR. MIGUEL MAYORGA ROJAS

DR. DANIEL OSORIO GONZÁLEZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO; ABRIL, 2018.

Dedicatoria y Agradecimientos.

Dedico mi tesis con todo mi amor a mis padres por el apoyo que se me ha dado a lo largo de mi vida, a mi madre Carola Tatiana Rubilar Mella que siempre ha estado a mi lado brindándome un gran apoyo emocional, incentivándome a ser mejor y a esforzarme cada día más, gracias por enseñarme a ser tenaz en la vida y que todo lo que realice en mi vida pese al esfuerzo y dedicación siempre tendrá una recompensa, eres una mujer sin igual, me llenas de orgullo, te amo madre. A mi padre Agustín Ledezma Oran, que siempre me apoyo para continuar con mis estudios y es un ejemplo del cómo salir adelante esforzándose diariamente.

A mi amado hermano Christian Isaac Ledezma Rubilar que espero ser un ejemplo en su vida ahora y siempre.

A mis hermanos Diego Marambio Rubilar y Jonathan Marambio Rubilar, espero logren todas sus metas.

A mi novia María José Cuevas Jaramillo que me apoyó y acompañó a lo largo de mi proceso de titulación y me alentaba a seguir adelante.

A mi director de tesis, el Dr. Roberto López Rendón, que me acepto en la elaboración de este trabajo y me ayudó a vincularme con el centro de investigación CIATEJ. A mi asesora de tesis M. en C. Evelin Martínez Benavidez, por él apoyo y conocimiento brindado en Guadalajara, Jalisco, en el Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y al Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ). Al Director del CIATEJ, Dr. Inocencio Higuera Ciapara, por las facilidades otorgadas en la realización de las Practicas Profesionales en sus Instalaciones.

Al proyecto de investigación CONACyT Fronteras de la Ciencia 2015-1 “Interacciones moleculares en sistemas nanoencapsulados”. Clave del proyecto: FON.INST./44/201.

A la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma del Estado de México, mi casa de estudios, donde me desarrolle estos últimos años.

Índice

Resumen	6
Objetivos	7
1. Introducción	8
1.1. Quitina	8
1.2. Quitosano	10
1.2.1. Aplicaciones de Quitosano	11
1.2.2. Grado de Desacetilación de Quitosano	13
1.2.3. Estructura química Quitina-Quitosano	14
1.2.4. Obtención de Quitina/Quitosano	16
1.3. Capsaicina	19
1.3.1. Estructura química de la Capsaicina	19
1.3.2. Aplicaciones de la Capsaicina	20
1.3.3. Biosíntesis de la Capsaicina	21
2. Metodología	22
2.1. Teoría Funcional De la Densidad.	22
2.1.1. Breve presentación de la teoría del funcional de la densidad.	23
2.1.1.1. Teorema de Hombler-Kohn.	23
2.1.1.2. Desarrollo teórico de la DFT	23
2.1.1.3. Primer teorema de hohenberg-Kohn	23
2.1.1.4. Segundo teorema de hohenberg-Kohn	26
2.1.1.5. Ecuaciones de Kohn-sham	27
2.1.2. Correcciones empíricas para las interacciones de Van der Waals	29
2.1.2.1. Modelo de los orbitales moleculares de Kohn-sham	31
3. Resultados.	33
3.1. Creación de los sistemas.	33
3.2. Procesamiento de los sistemas	36
3.3. Optimización de los sistemas	38
3.4. Corrección TS de los sistemas	39
3.5. Re-optimización y corrección TS, interacción entre vecinos	41
3.6. Mapas de Potencial Electrostático. MEP'S	42
4. Discusión de Resultados.	44
4.1. Obteniendo el estado de relajación de los sistemas.	44
4.2. Cambios en la geometría de los sistemas, procesos de optimización y corrección TS.	45
4.3. Puentes de Hidrógeno	48
4.4. Análisis de los mapas de potencial electrostático MEP's	51

5. Conclusiones generales.	55
6. Bibliografía.	56
Apéndice: Introducción al procesamiento en VASP	62

Resumen.

En el presente trabajo se realizó un estudio de las interacciones moleculares presentes en sistemas formados por trímeros de Quitosano con moléculas de Capsaicina, usando herramientas de modelación molecular como lo son *GaussView*, *Molden*, *BIOVIA Discovery Studio*, *Vesta* y software de procesamiento de moléculas como lo es *VASP*.

El Quitosano es un biopolímero derivado de la desacetilación de la Quitina, el segundo biopolímero más abundante en la naturaleza después de la celulosa con la cual comparte una similitud estructural, la Quitina se encuentra en los exoesqueletos de crustáceos e insectos y tejido esquelético de moluscos entre otros, la principal fuente de Quitina son los residuos de las industrias pesqueras. El Quitosano tiene un alto interés en diversas industrias como lo es la industria farmacéutica por su alta capacidad como excipiente lo cual lo vuelve de gran interés para la formación de nuevos fármacos ya que este ayuda a su liberación en el organismo.

Objetivos.

Objetivo General.

El objetivo principal de la Tesis es mediante el uso de programas de modelación molecular, generar un modelo computacional de Quitosano y Capsaicina para observar, determinar y estudiar las interacciones electrostáticas y de Van der Waals existentes en nanopartículas de Quitosano y Capsaicina, mediante el uso de la Teoría de Funcionales de la Densidad.

Objetivos Particulares.

1. Crear computacionalmente los sistemas moleculares conformados por Quitosano y Capsaicina.
2. Mediante el uso de softwares especializados, *Molden* y *Gaussview*, orientar los sistemas Quitosano-Capsaicina para que estos se encuentren dentro de su celda permitiendo proceder a la optimización de estos.
3. Optimizar los sistemas de Quitosano-Capsaicina creados para obtener su estado de mínima energía.
4. Agregar la corrección TS (método de Tkatchenko-Scheffler) para calcular las correcciones de dispersión en las fuerzas de Van der Waals de los sistemas de Quitosano-Capsaicina previamente optimizados.
5. Realizar una re-optimización y re-corrección TS a los sistemas de Quitosano-Capsaicina.
6. Mediante el uso de los archivos de salida generar los sistemas singlepoint para obtener los mapas de potencial electrostático (MEP's) para los sistemas Quitosano-Capsaicina.

Capítulo 1

1. Introducción.

1.1. Quitina.

El químico francés Henri Braconnot fue el primero en describir el uso de la Quitina en 1811 [1]. La Quitina, poli $\beta(1-4)$ -2-acetamido-D-glucano, es el segundo biopolímero más abundante en la naturaleza después de la celulosa, tiene la capacidad de absorber aniones metálicos y es encontrado en variedad de sistemas biológicos, como lo son hongos, en los que actúa como componente de su pared celular, exoesqueletos de crustáceos, tejido esquelético de moluscos y exoesqueletos de insectos. Igualmente, es un componente fundamental de los tendones y los revestimientos de los sistemas respiratorio, excretor y digestivo de los artrópodos. Es estructuralmente semejante a la celulosa, pero difiere de esta debido a la presencia del grupo acetilamina en el Carbono α [2, 3, 4, 5, 6]. En exoesqueletos, la Quitina forma una matriz sobre la que se produce la mineralización, actúa de manera muy parecida al colágeno [7, 8]. La Quitina tiene propiedades de gran importancia médica por su biocompatibilidad, biodegradabilidad, propiedad antibacteriana, esto aunado a su baja inmunogenicidad le proporciona una propiedad curativa; además de contar con otras funciones como la formación de sistemas para la liberación de fármacos, ingeniería de tejidos, microbiología. [9, 10]

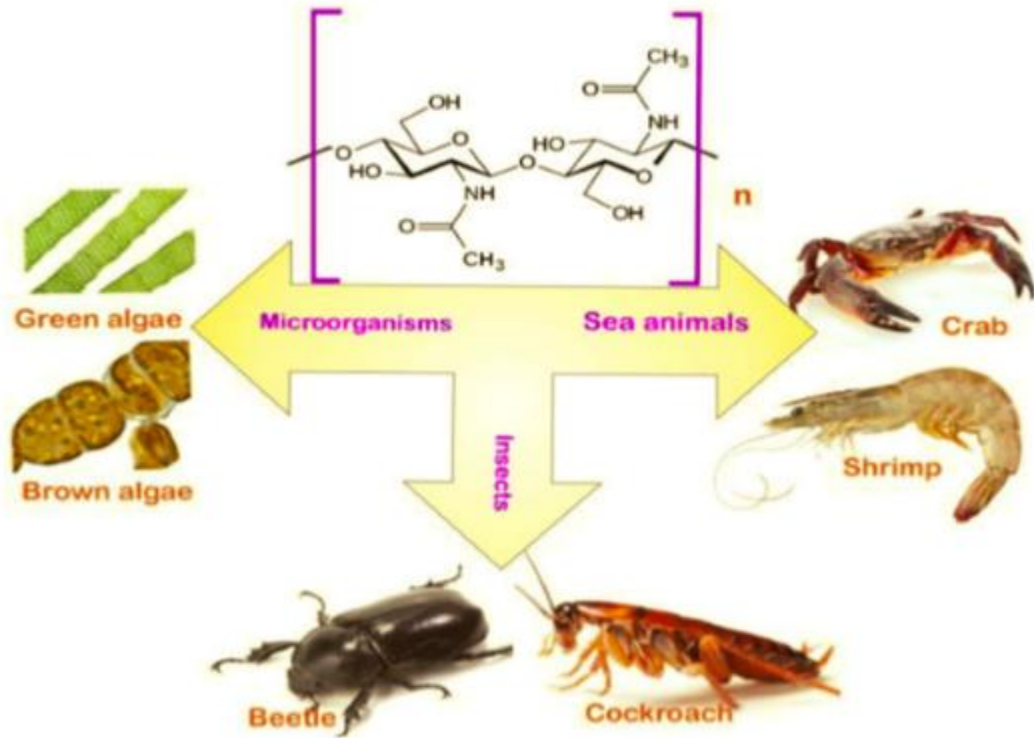


Fig.1. Organismos donde la Quitina se presenta como un componente que integra su estructura, principalmente su exoesqueleto en ciertos organismos; imagen tomada de [21]

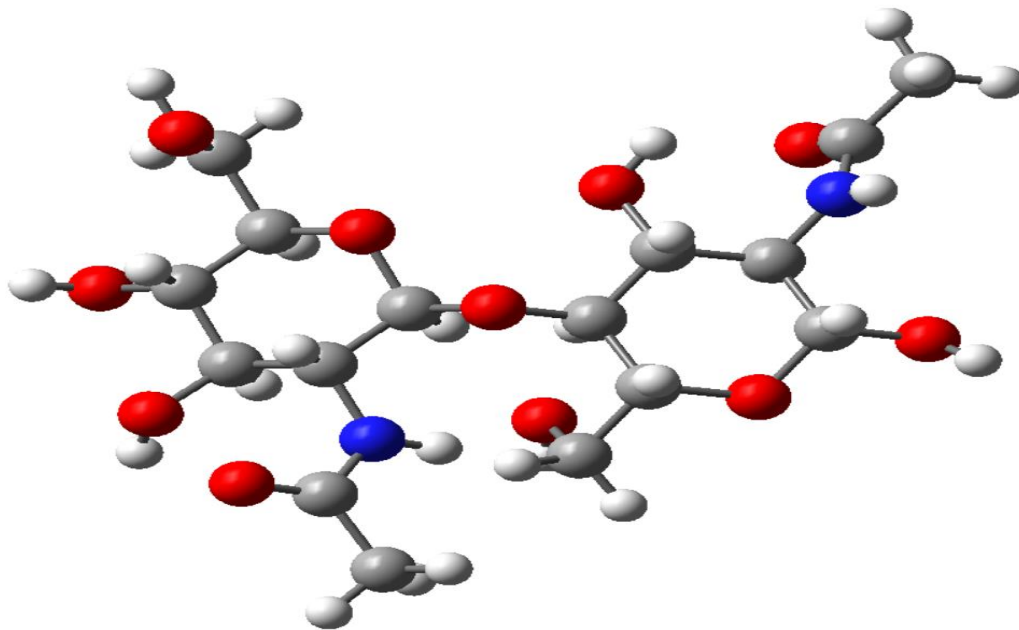


Fig.2. Estructura de la Quitina.

1.2. Quitosano.

El Quitosano, poli $\beta(1-4)$ -2-amino-2-deoxy-D-glucano, es un polisacárido, de carácter catiónico derivado de la desacetilación alcalina de la Quitina, dejando libre el grupo amino del Carbono 2, ocasionando la conversión de N-Acetilglucosamina (GlcNac) a glucosamina (GlcN), esta conversión se encuentra aleatoriamente a lo largo de la cadena lineal de Quitina, sin embargo se considera como Quitosano cuando existe más de un 50% de unidades de GlcN a lo largo de la cadena [11]. El Quitosano es encontrado naturalmente en algunos hongos, es utilizado en diversos campos de investigación debido a sus propiedades, biocompatibilidad, biodegradabilidad, mucoadhesividad, propiedad hemostática, actividad antimicrobiana, propiedad antioxidante, propiedad anticolesterolémica y tiene la capacidad de formar membranas, nanofibras, geles, micropartículas y nanopartículas, entre otras propiedades [12]. El Quitosano tiene características estructurales similares a los glicosaminoglicanos, es soluble en algunos ácidos diluidos, e insoluble en agua, aunque a pH bajos puede ser soluble en agua [13]. Diversos estudios indican que el Quitosano es bioadhesivo y tiene afinidad para las células nerviosas [14, 33].

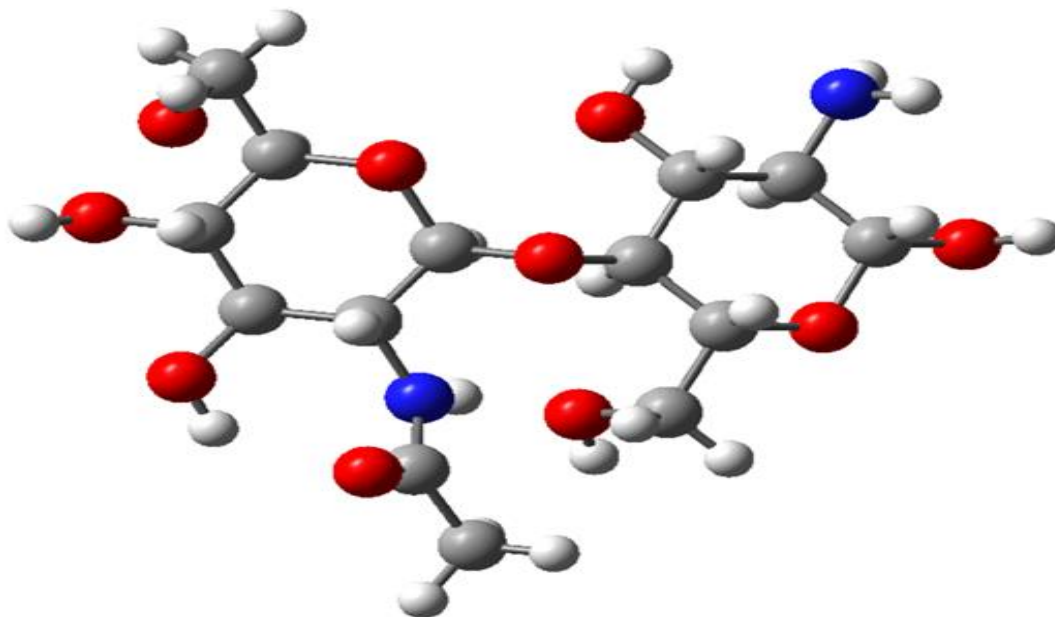


Fig.2. Estructura del Quitosano.

1.2.1. Aplicaciones de Quitosano.

El Quitosano tiene una estructura hidrofílica helicoidal flexible, los grupos amino permiten interacciones intra- e inter- moleculares. Se ha revelado que el Quitosano promueve la regeneración de tejidos ya que presenta actividad inmunoestimuladora y propiedad anticoagulante, funciones muy importantes para terapia celular [15]. El Quitosano también es utilizado para la formación de hidrogeles con aplicaciones cosméticas y biomédicas muy útiles, también se han aprovechado sus propiedades en distintas áreas como la agricultura, la industria (papelera, textil, etc.), la medicina, la industria farmacéutica, química verde, alimentaria y biotecnología. [16, 17]

Las principales aplicaciones que han sido estudiadas del Quitosano son como antibacterial, antifúngico, antitumoral, para la disminución del colesterol, tratamiento de quemaduras, remoción de pesticidas, estabilización de biomateria, soporte de catálisis, emulsificación de alimentos, transportador de fármacos, entre otros como se muestra en la Fig.3. [18, 19]

Se ha reportado que el Quitosano tiene grandes propiedades como excipiente debido a sus propiedades antibacterianas, biocompatibilidad y no toxicidad, para el encapsulado de fármacos, ya que lo protege, libera de manera controlada y es absorbido por el cuerpo por el epitelio, esta absorción es dependiente del grado de desacetilación, por lo que la liberación del fármaco es controlada dependiendo de este parámetro. [20].

Las nanopartículas son los sistemas liberadores (excipientes) más prometedores, demostrando su potencial en la liberación de fármacos y antígenos en la mucosa [21]. Acarreadores nanoestructurados con una carga y tamaño apropiados pueden ser capaces de proteger al fármaco de la degradación enzimática para mejorar su penetración a través de la mucosa del epitelio y regular la farmacocinética del mismo fármaco, para así mejorar su eficiencia y reducir su toxicidad [22, 23, 24].

El uso de nano-acarreadores basados en biopolímeros sintéticos y naturales, lípidos y surfactantes son los más empleados [25] sin embargo el uso de polisacáridos ha

sido foco de atención en los últimos años debido a sus propiedades físicas y biológicas [26], principalmente en polisacáridos catiónicos como el Quitosano ya que este ofrece muchas propiedades (previamente descritas), que son de gran utilidad para la liberación de los fármacos en la mucosa [27]. El Quitosano ha sido utilizado como excipiente en diferentes formulaciones como tabletas, matrices, micropartículas y nanopartículas [28]. La formación de nanopartículas mediante el método de gelación iónica para la formación de excipientes farmacéuticos presenta una alta estabilidad [29, 30]

- No es toxico
- Biodegradable
- Biocompatibilidad
- Citocompatibilidad
- Actividad antimicrobiana
- Actividad antioxidante
- Actividad antiinflamatoria
- Acción analgésica
- Acción homeostática
- Mucoadhesividad
- Afinidad a células nerviosas

Fig.3. Propiedades biológicas de la Quitina y Quitosano, resaltando que presentan más propiedades que los vuelven útiles como excipientes para fármacos [33]

Estas propiedades pueden depender de la cristalinidad posición y distribución de los grupos GlcNAc y GlcN a lo largo de la cadena polimérica, además su uso en productos médicos puede influenciar en la actividad biomédica.

1.2.2. Grado de Desacetilación de Quitosano.

La Quitina se puede encontrar parcialmente desacetilada en la naturaleza, lo que forma cadenas de Quitina-Quitosano en diferentes proporciones [31]. Se denomina grado de desacetilación (DD) al porcentaje de grupos amino que quedan libres en la cadena de Quitosano después del proceso de desacetilación y grado de acetilación (DA) al porcentaje de grupos acetilamina presentes en la cadena. La relación existente entre la DA y DD es inversamente proporcional y se puede ejemplificar de la siguiente manera.

$$DD + DA = 100\%$$

$$DD = 100\% - DA$$

$$DA = 100\% - DD$$

Donde:

DA= grado de acetilación

DD= grado de desateilación

El grupo amino del Quitosano es fundamental para sus propiedades permitiendo que este positivamente cargada a rangos de pH definidos; la desacetilación completa de la Quitina es difícil de lograr por lo que es más común definir al Quitosano como un copolímero formado por β -D-Glucosamina y β -D-Acetilglucosamina, debido a esto el grado de desacetilación varía de 50% a 99% dependiendo del método de preparación, el método de desacetilación y la fuente de la Quitina también varía el tamaño de la cadena de Quitosano, su composición y su peso molecular, debido a esto es importante el conocimiento del grado de desacetilación (DD) del Quitosano, la solubilidad del quitosano entre otras propiedades es dependiente del grado de acetilación y/o grado de desacetilación. Los hidrogeles de Quitosano son formados mediante enlaces secundarios como puentes de Hidrógeno o interacciones de Van de Waals, que actúan como enlaces

cruzados de inter- e intra- cadenas [32] este factor influye tanto en las propiedades fisicoquímicas como en las propiedades biológicas (Fig.4.) [33].

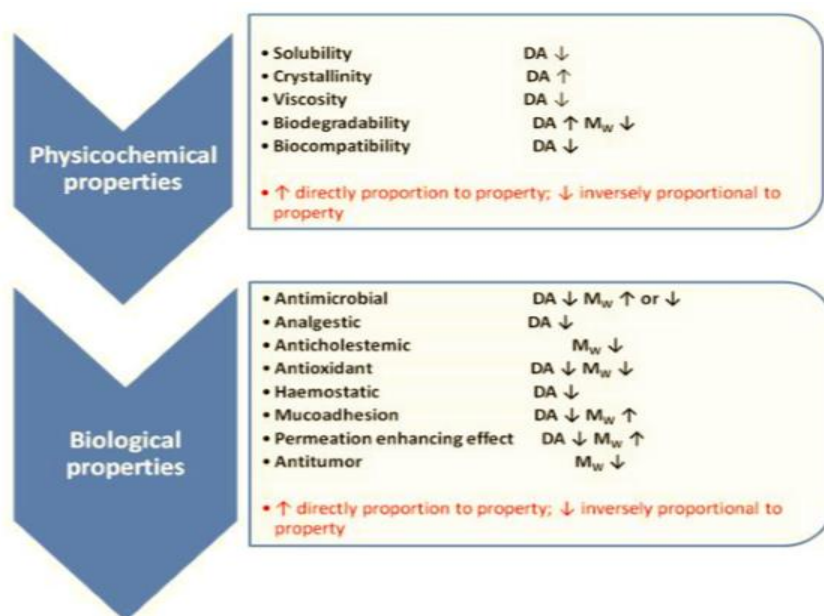


Fig.4. Influencia de DA y peso molecular (Mw) en las propiedades fisicoquímicas y biológicas de Quitina/Quitosano, diferenciando propiedades fisicoquímicas de las propiedades biológicas; esquema obtenido de [33]

Además, el grado de desacetilación afecta a la flexibilidad de las moléculas de Quitosano, esto influye en las interacciones intermoleculares del Quitosano, provocando que existan distintos arreglos de la misma molécula, esta característica afecta a las propiedades biológicas y fisicoquímicas de Quitina/Quitosano.

1.2.3. Estructura química Quitina-Quitosano.

La Quitina está formada exclusivamente por residuos de N-acetil-D- glucosamina (GlcNAc) ligados por enlaces $\beta(1-4)$, contiene de 6-7% de nitrógeno; existen tres formas polimórficas de la Quitina. α -Quitina, la más común naturalmente, β -Quitina la más reactiva, con una alta afinidad por los solventes y γ -Quitina, considera como una versión distorsionada tanto de la de α -Quitina y de la β -Quitina; la β -Quitina es

fácilmente convertida en α -Quitina mediante tratamientos alcalinos y lavados en agua. En α -Quitina las cadenas están dispuestas en pilas, las cadenas de las láminas tienen la misma dirección o sentido, en β -Quitina, las láminas adyacentes a lo largo del eje c tienen dirección opuesta, las láminas son paralelas, en γ -Quitina, cada tres laminas tiene la dirección opuesta con respecto a las dos anteriores, esto se ejemplifica en la Fig.5. [34, 35, 36, 37]

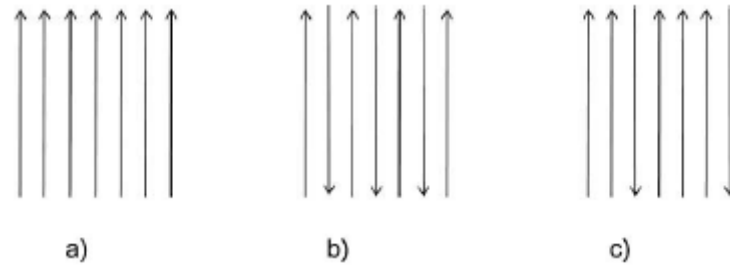


Fig.5. Configuraciones polimórficas de la Quitina; a) α -Quitina, b) β -Quitina, c) γ -Quitina.

La diferencia estructural de la Quitina y el Quitosano radica en el Carbono número 2, en la Quitina, poli $\beta(1-4)$ -2-acetamido-D-glucano, encontramos un grupo acetilamina, mientras que el Quitosano (GlcN), poli $\beta(1-4)$ -2-amino-2-deoxyb-D-glucano, tiene un grupo amina en dicho Carbono derivado de la pérdida del grupo acetil, debido a la desacetilación como se puede observar en la Fig.6. [14], el Quitosano tiene de 7-9.5% de nitrógeno, cuenta con grupos amino e hidroxilo que le confieren la capacidad de ser hidrofílico y la propiedad de ser policatiónico [15].

Cabe destacar que el grupo fundamental del Quitosano es la Glucosamina, pero estructuralmente el Quitosano no está formado al 100% por esta molécula, ya que el grado de desacetilación difícilmente alcanza el 99%, por tanto, es común encontrar cadenas combinadas de N-acetilglucosamina y glucosaminas, cerca del 60 al 80% de los grupos acetil disponibles en la Quitina son removidos en el Quitosano. [38]

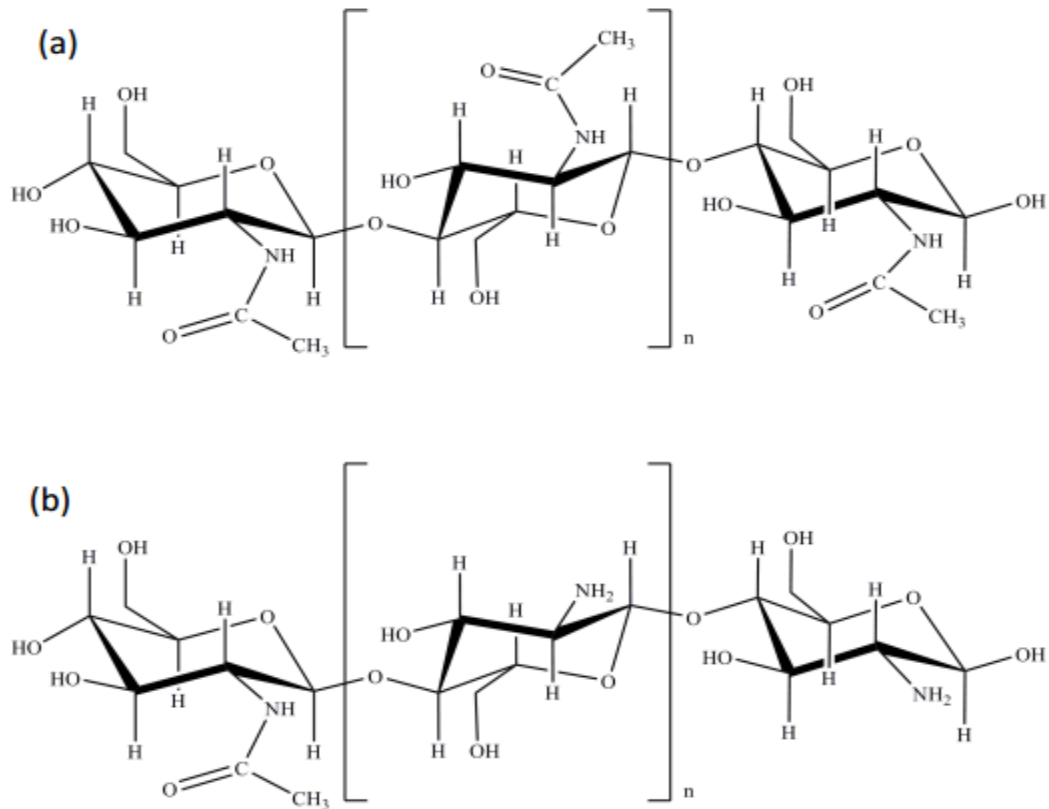


Fig.6. Estructura química de Quitina y Quitosano, (a) Quitina, (b) Quitosano.

1.2.4. Obtención de Quitina/Quitosano.

Podemos encontrar Quitina en una gran cantidad de organismos sin embargo la principal fuente de Quitina son los residuos de la industria pesquera, residuos de exoesqueletos de crustáceos como camarones y cangrejos particularmente, ya que encontramos de un 20%-30% de Quitina en su composición, siendo estos un subproducto del procesamiento de alimentos, la α -Quitina se obtiene de estos desechos, mientras que la β -Quitina se obtiene de la pluma de los calamares pluma, pese al conocimiento de la fuente de β -Quitina la α -Quitina ha sido más investigada debido a que es la forma polimórfica más común en la naturaleza. Aunque también existe una forma γ la cual es extraída de hongos y levaduras. [34, 39].

Hamblin M. y Elieh-Ali-Komi D. [56] resumen el proceso de la biosíntesis de Quitina y su procesamiento celular es un proceso altamente complejo que se lleva a cabo en varias etapas, desde lo intracelular hasta la formación de estructuras macromoleculares [40, 41, 42], los pasos generales se pueden enlistar como:

- Biotransformación de glúcidos, generalmente glucosa, a través de reacciones bioquímicas como la fosforilación y la formación de complejos enzimáticos.
- Se comienza la síntesis de las cadenas mediante la unidad enzimática Quitina sintasa que es parte de un grupo proteína/carbohidrato que incluye moléculas estrechamente empaquetadas topológicamente. Tal disposición asegura la coalescencia de los polímeros de Quitina nacientes en una fibrilla cristalina.
- Orientación de las moléculas de Quitina con cadenas largas.
- Translocación de polímero a través de la membrana plasmática.
- Cristalización y formación de microfibrillas por la formación de puentes de Hidrógeno intermoleculares.
- Asociación con proteínas cuticulares de artrópodos o con otros carbohidratos en pareces celulares de hongos

Es importante destacar que la concentración de Quitina en las fuentes antes mencionadas varía dependiendo de la especie y la temporada. Youm et al. [43] demostró que las propiedades y concentraciones de Quitosano variaban en crustáceos dependiendo de la temporada en que se obtenía y el tiempo de la muestra.

El Quitosano se prepara por hidrolisis de los grupos acetilamina de la Quitina, a través de un tratamiento alcalino de las muestras, es común el uso de NaOH o KOH en concentraciones de 30-50% w/v a altas temperaturas (100°C) [44, 45], el proceso generalizado de la obtención de Quitina y Quitosano se muestra en la Fig.7.

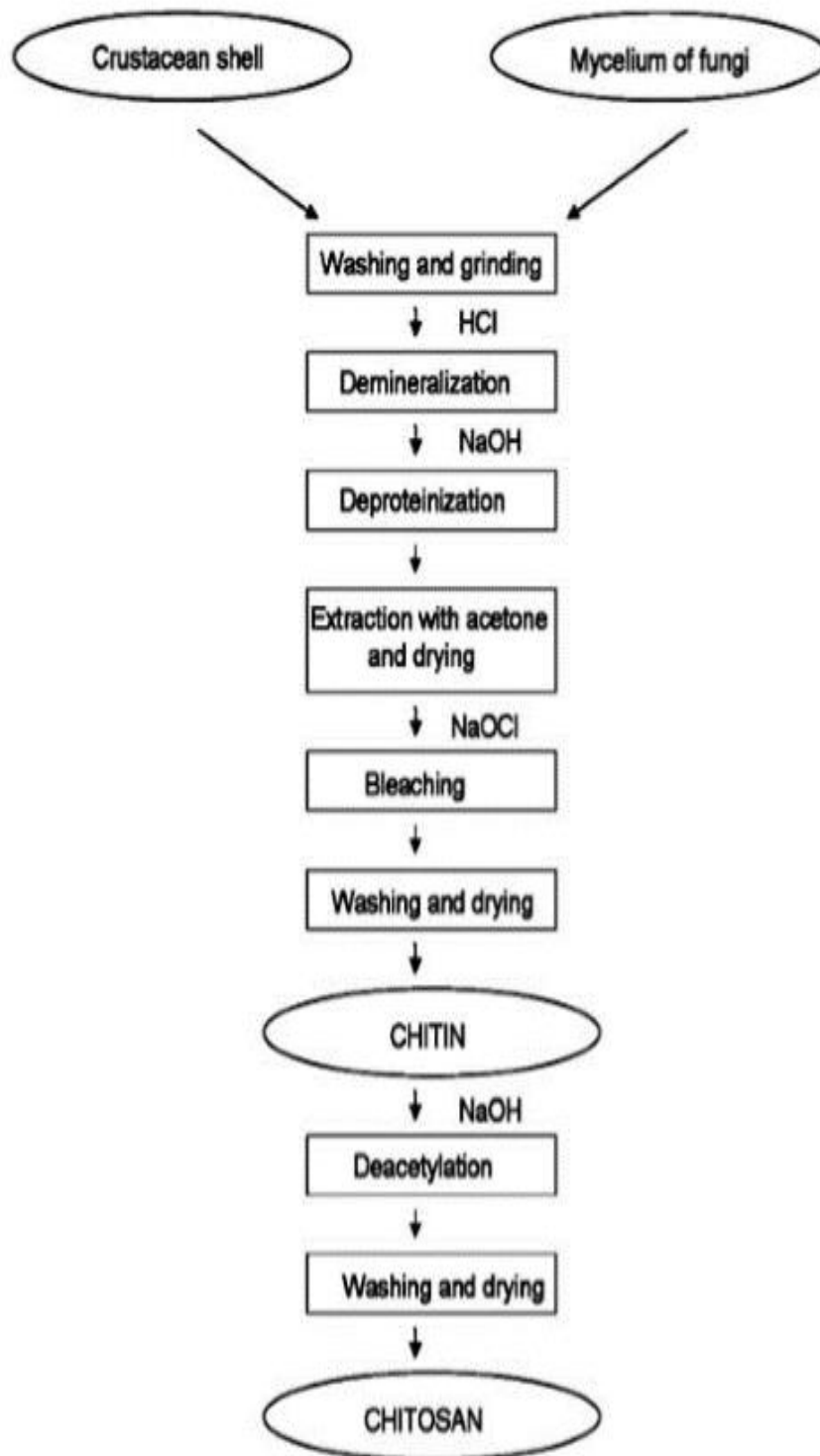


Fig.7. Obtención de Quitosano a partir de Quitina; imagen tomada de [34].

Pese a que el método químico para la desacetilación de la Quitina como proceso para la obtención de Quitosano es el método más usado, aunque también presenta desventajas [46].

- Es necesario realizar varias reacciones consecutivas, esto con el propósito de conseguir un mayor grado de desacetilación.
- Existe una baja reproducibilidad, generando una variación en las propiedades del Quitosano.
- Despolimerizaciones debido a las condiciones a las que se somete la Quitina, como las altas temperaturas (80° a 130°C), los largos tiempos de tratamiento y la alta concentración de alcálisis (>40% w/w).

Se han propuesto otros métodos alternativos como ultrasonido, tratamientos sucesivos alcalinos usando tiofenol en DMSO, entre otros [47].

1.3. Capsaicina.

La Capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) es el componente activo de pimientos picantes, es el compuesto principal que da la sensación de picor y es un alcaloide lipofílico cristalino e incoloro. La Capsaicina se une al receptor de potencial transitorio valinoide 1 (TRPV1), altamente expresado en neuronas sensoriales [48]. Usualmente es percibida como una sensación de picor, comezón o ardor, acompañado con una vasodilatación cutánea.

1.3.1. Estructura química de la Capsaicina.

La Capsaicina es una molécula hidrofóbica que se compone de tres grupos funcionales, un grupo aromático con potencial de enlace de Hidrógeno el cual se encuentra al inicio y es considerado como la cabeza de la molécula, una región de enlace con un grupo amida dipolar ubicado en el centro de la molécula y un grupo

hidrofóbico al final [49]. Estos grupos funcionales se pueden apreciar en la Fig.8. Que se presenta a continuación.

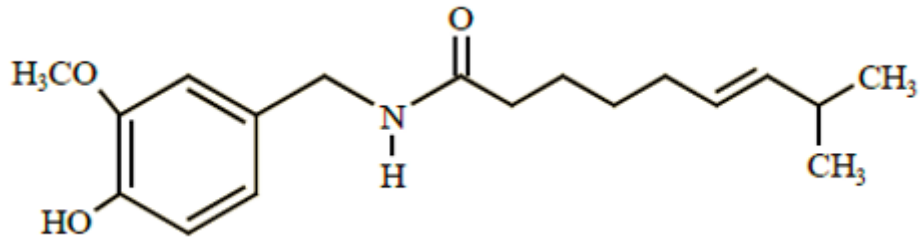


Fig.8. Estructura química de la Capsaicina.

1.3.2. Aplicaciones de la Capsaicina.

La Capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) además de ser usada en la industria alimenticia, está aprobada como un fármaco para el tratamiento de dolores crónicos como la artritis, migraña, neuropatía diabética, el uso de la Capsaicina también se ha extendido a otras áreas como cáncer, enfermedades cardiovasculares y desordenes gastrointestinales, su capacidad anticancerígena se debe a que previene la proliferación celular y la migración, además de inducir la apoptosis celular [50]. Sus beneficios cardiovasculares pueden deberse a su rol como regulador de las funciones cardiovasculares. Se sabe que bajas dosis de Capsaicina incrementa el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica basal, la secreción de la mucosa gástrica y facilita la restitución del epitelio gástrico, por lo cual mantiene la integridad de la mucosa gástrica ante lesiones [48, 51].

Desafortunadamente el empleo de la Capsaicina para el tratamiento de problemas médicos es limitado debido a su baja solubilidad en agua y su poca estabilidad, debido a esto el uso de la nanotecnología (p. ej. Nanopartículas) ha sido empleado para mantener la estabilidad de la Capsaicina y permitir que los efectos de fármacos tengan un mayor efecto.

Existen cremas tópicas con Capsaicina que se utilizan para tratar el dolor por neuralgia posthértica y neuropatía diabética, osteoartritis y artritis reumatoide,

también es usada para el tratamiento de dolores por mastectomía, trastornos de la vejiga y dolores de cabeza (cefalea en racimos). [52]

1.3.3. Biosíntesis de la Capsaicina.

Las vía de la biosíntesis de los capsaicinoides fue presentada por Bennett and Kirby [53] y Leete and Lounden [54], las enzimas que participan y su regulación no está completamente comprendida; Existen dos vías para la síntesis de los capsaicinoides, la primera es dependiente de la ruta del fenilpropanoide, la segunda ruta involucra el metabolismo de ácidos grasos ramificados, principalmente derivados de valina o leucina, finalizando en la formación de 8-metil-6-noneloide-CoA y finalmente Capsaicina. [55]

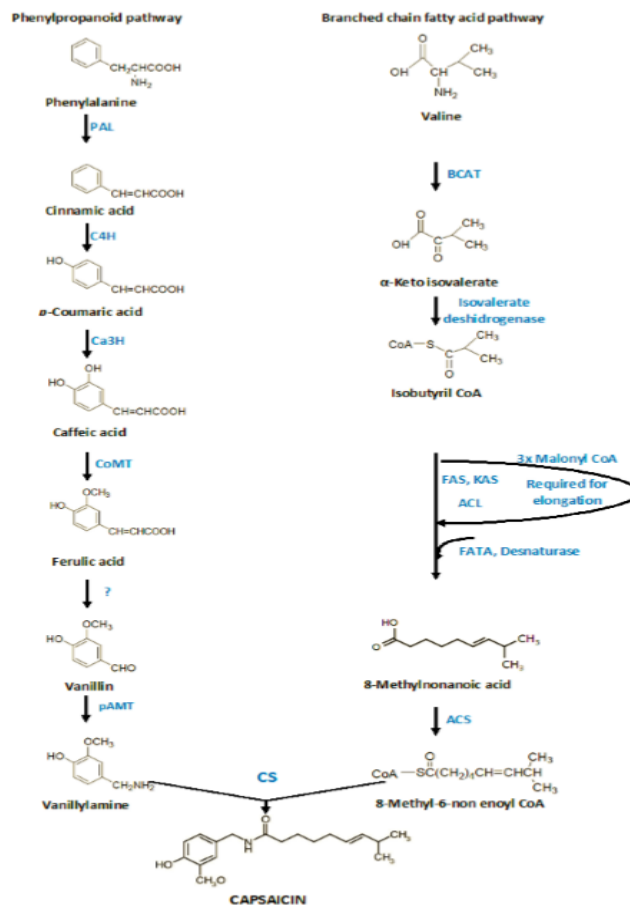


Fig.9. Ruta de la biosíntesis de la Capsaicina, detallando las enzimas participantes en el proceso, imagen tomada de [55]

Capítulo 2

2. Metodología.

VASP es un paquete complejo que permite realizar cálculos mecanocuánticos simulaciones de dinámicas moleculares (MD) ab-initio usando pseudopotenciales y el método de ondas planas. El enfoque implementado en VASP se basa en la aproximación de densidad local (temperatura-finita) con la energía libre como cantidad variable y una evaluación exacta del estado fundamental instantáneo electrónico a cada paso de tiempo de MD. VASP utiliza esquemas de diagonalización de matriz eficientes y una eficiente mezcla de densidad de carga de Pulay/Broyden.

El paquete de VASP emplea cálculos mecanocuánticos en base a la teoría funcional de la densidad (DFT), para detallar los cálculos que VASP realiza.

2.1. Teoría Funcional De la Densidad.

La función de onda electrónica de un sistema n-electrones depende de $3n$ coordenadas espaciales y n coordenadas de espín. Ya que el operador Hamiltoniano electrónico a estudiar contiene los terminos espaciales de varios electrones, la energía molecular se debe escribir en términos de integrales que

implican seis coordenadas espaciales. En este sentido, la función de onda de una molécula polielectrónica contiene más información que la que es necesaria para fines convencionales, y le falta significado físico directo. Esto ha motivado la búsqueda de funciones que impliquen menos variables para la función de onda y que se puedan utilizar para calcular la energía y otras propiedades.

2.1.1. Breve presentación de la teoría del funcional de la densidad.

2.1.1.1. Teorema de Hohenberg-Kohn.

En 1964, Pierre Hohenberg y Walter Kohn probaron que para un sistema electrónico con estado base no degenerado, la energía del estado fundamental, la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas, están determinadas unívocamente por la densidad electrónica del estado fundamental, una función de solamente tres variables. La teoría del funcional de la densidad (DFT) intenta calcular E_0 y otras propiedades moleculares del estado fundamental a partir de la densidad electrónica del estado fundamental ρ_0 .

2.1.1.2. Desarrollo teórico de la DFT.

A continuación, expresamos los teoremas básicos de Hohenberg-Kohn que dieron origen a la teoría de los funcionales de la densidad.

2.1.1.3. Primer teorema de Hohenberg-Kohn..

“toda observable de un sistema mecánico cuántico estacionario es determinado por la densidad del estado base”

En otras palabras, se encuentra a la energía del sistema como una función de la densidad, sin referencia a la función de onda. Esto establece que todas las

observables de muchos electrones son funciones únicamente de la densidad electrónica, lo cual produce las bases para el DFT (Density Functional Theory).

Considerando un sistema de N-electrones no relativista en la aproximación Born-Oppenheimer. El hamiltoniano en la ecuación de Schrödinger (SE) es

$$\hat{H} \Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \vec{x}_3 \dots) = E\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \vec{x}_3 \dots) \quad (2.1)$$

Donde se considera en \hat{H} a la energía cinética \hat{T} , la interacción núcleo-electrón \hat{V} , y la interacción electrón-electrón $\hat{V}_{e,e}$. Además, en la ecuación (2.1), \vec{x}_1 denota las variables espaciales \vec{r}_i y de spin $\vec{\sigma}_i$ de los electrones. Con el hamiltoniano dado por

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} + \hat{V}_{e,e} \quad (2.2)$$

Donde

$$\hat{T} = \sum_{i=1}^N \left(\frac{-\nabla_i^2}{2} \right) \quad (2.3)$$

$$\hat{V} = \sum_{i=1}^N v(\vec{r}_i) = \sum_{i=1}^N \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha,i}} \quad (2.4)$$

$$\hat{V}_{e,e} = \sum_{i < j}^N \left(\frac{1}{r_{ij}} \right) \quad (2.5)$$

Donde Z_{α} se define como el número atómico α y $r_{\alpha,i}$ es la distancia entre el número atómico y el electrón i-esimo.

En el teorema Hohenberg-Kohn (HK) el mapeo uno a uno entre la densidad electrónica ρ_0 está dada por:

$$\rho(\vec{r}_i) = \sum_{\sigma=1}^N \int |\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)| dx_1 dx_2 \dots dx_N \quad (2.6)$$

Si el potencial externo \hat{V} es provisto. Podemos mostrar la relación entre la densidad, la función de onda y el potencial

$$\hat{V} \rightleftharpoons \Psi \rightleftharpoons \rho \quad (2.7)$$

Por lo que es simple y preciso que cada \hat{V} relacione a la función de onda Ψ mediante la solución de la ecuación Schrödinger, (2.1), y la correspondiente densidad puede encontrarse mediante la integración en la ecuación (2.6).

La prueba del mapeo en la otra dirección (ρ se determina por \hat{V})

$$\hat{V} \leftarrow \Psi \leftarrow \rho \quad (2.8)$$

Y este se hace en dos casos

- Si \hat{V} y \hat{V}' difieren por más de una constante C, no podrán conducir a la misma función de onda Ψ
- Si el estado base de Ψ para \hat{H} y $\hat{\Psi}'$ para \hat{H}' son diferentes, no podrán conducir a la misma densidad ρ .

Para un estado base no degenerado, entonces

$$(\hat{T} + \hat{V} + \hat{V}_{e,e})|\Psi\rangle = E_{gs}|\Psi\rangle \quad (2.9)$$

$$(\hat{T} + \hat{V}' + \hat{V}_{e,e})|\Psi\rangle = E'_{gs}|\Psi\rangle \quad (2.10)$$

Y asumiendo que $\Psi = \hat{\Psi}'$, uno obtiene

$$(\hat{V} + \hat{V}')|\Psi\rangle = (E_{gs} - E'_{gs})|\Psi\rangle \quad (2.11)$$

Lo cual conduce inmediatamente a $\hat{V} = \hat{V}' + C$, en contradicción con la suposición hecha en (i).

Usando el teorema variacional, en el caso para (ii) uno prueba que Ψ es diferente a $\hat{\Psi}'$ y esto implica que $\rho(\vec{r}) \neq \rho'(\vec{r})$.

$$E_{gs} = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' + \hat{V} - \hat{V}' | \Psi' \rangle + E'_{gs} + \int \rho'(\vec{r}) [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] \quad (2.12)$$

Y similarmente

$$E_{gs} = \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle < \langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle = \langle \Psi' | \hat{H} + \hat{V}' - \hat{V} | \Psi' \rangle + E_{gs} + \int \rho(\vec{r}') [v'(\vec{r}') - v(\vec{r}')] \quad (2.13)$$

Asumiendo que $\rho(\vec{r}) \neq \rho'(\vec{r})$, la combinación de las ecuaciones (2.12) y (2.13) lleva a la siguiente contradicción

$$E_{gs} + E'_{gs} < E_{gs} + E'_{gs} \quad (2.14)$$

Por lo tanto, los mapeos entre \hat{V} , $\hat{\Psi}$ y $\rho(\vec{r})$ son biyectivos (uno a uno)

$$\hat{V} \leftrightarrow \Psi \leftrightarrow \rho(\vec{r}) \quad (2.15)$$

Y como consecuencia el mapeo biyectivo $\Psi \leftrightarrow \rho(\vec{r})$, para todas las observables \hat{O} del sistema son funciones únicamente de la densidad

$$\langle |\Psi[\rho]| \hat{O} |\Psi[\rho] \rangle = O[\rho] \quad (2.16)$$

2.1.1.4. Segundo teorema de Hohenberg-Kohn.

“la densidad exacta para el estado base de un sistema con un potencial particular externo puede encontrarse por la minimización del funcional de energía”

Como una consecuencia directa entre la relación biyectiva $\hat{V} \leftrightarrow \Psi \leftrightarrow \rho(\vec{r})$ y la relación de $\rho(\vec{r}) \rightarrow \hat{V}$ se indica que determinará el potencial externo aplicado sobre el sistema y así el hamiltoniano completo, por lo tanto, en adición al primer teorema de Hohenberg-Kohn (HK) nos dice que el funcional de energía de un sistema dentro de un potencial particular externo \hat{V}_0 debe tener la forma

$$E_{V_0}[\rho] = \langle |\Psi[\rho]\hat{T} + \hat{V}_0 + \hat{V}_{ee}|\Psi[\rho] \rangle \quad (2.17)$$

Donde la densidad exacta del estado base puede ser encontrado por la minimización de $E_{V_0}[\rho]$ en términos precisamente de ρ .

$$E_0[\rho] = \min E_{V_0}[\rho] \quad (2.18)$$

Así la parte funcional de energía $F_{HF}[\rho]$, el cual no incluye al potencial externo, se entiende como un funcional universal de la densidad

$$E_{XC}[\rho] = F_{HF}[\rho] - T_s[\rho] - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})d\vec{r}\rho(\vec{r}')d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (2.19)$$

Y donde $T_s[\rho]$ es la energía del sistema y el integrando correspondería a la interacción coulombiana respectivamente

$$F_{HK}[\rho] = \langle \Psi[\rho]|\hat{T} + \hat{V}_{ee}|\Psi[\rho] \rangle \quad (2.20)$$

Desafortunadamente el teorema de HK no puede ser aún utilizado directamente. Por lo que más tarde en 1965 Kohn y Sham proponen un esquema más práctico de resolverse bajo un método auto-consistente, dando lugar a la aproximación de las ecuaciones de KS.

2.1.1.5. Ecuaciones de Kohn-Sham.

La ecuación de Schrödinger para un sistema de electrones no interactuantes ($\hat{V}_{ee} = 0$), los cuales se mueven en un potencial externo $\hat{V}_{s,0}$

$$\left(\frac{-\nabla'^2}{2} + \hat{V}_{s,0}(\vec{r}) \right) \varphi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \varphi_i(\vec{r}) \quad (2.21)$$

Donde la densidad de tal sistema es determinada por los N orbitales ocupados en los primeros estados

$$\rho_s(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\varphi_i(\vec{r})|^2 \quad (2.22)$$

La energía cinética de este sistema KS no interactuante es dada por

$$\hat{T}_s[\rho] = \sum_{i=1} \left\langle |\varphi_i| \left| \frac{-\nabla^2}{2} \right| \varphi_i \right\rangle \quad (2.23)$$

Por otro lado, al llegar a una expresión útil del potencial $\hat{V}_{s,0}$, escribimos la energía total para la interacción del sistema molecular de la siguiente forma

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int V_0(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})d\vec{r} \rho(\vec{r}')d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + E_{XC}[\rho] \quad (2.24)$$

Introduciendo el funcional de energía de intercambio-correlación (XC)

$$E_{XC}[\rho] = F_{HF}[\rho] - T_s[\rho] - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})d\vec{r} \rho(\vec{r}')d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (2.25)$$

El teorema de HK asegura que el funcional de energía $E[\rho]$ es estacionario para que las variaciones $\delta\rho(\vec{r})$ alrededor de la densidad exacta $\rho_0(\vec{r})$

$$\frac{E[\rho]}{\rho(\vec{r})} \Big|_{\rho-\rho_0} = -V_0(\vec{r}) \quad (2.26)$$

Por lo que conduce a

$$\frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta\rho(\vec{r})} \Big|_{\rho-\rho_0} = -V_0(\vec{r}) \quad (2.27)$$

Similarmente para el sistema no interactuante podemos encontrar

$$\frac{\delta T_{HK}[\rho]}{\delta\rho(\vec{r})} \Big|_{\rho-\rho_0} = -V_{s,0}(\vec{r}) \quad (2.28)$$

Diferenciando la ecuación (2.25) tendremos

$$V_{s,0}(\vec{r}) = V_0(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (2.29)$$

El cual es denotado de una forma más corta como:

$$V_{s,0}(\vec{r}) = V_0(\vec{r}) + V_H(\vec{r}) + V_{XC}(\vec{r}) \quad (2.30)$$

Y de aquí con la ecuación (2.21) encontramos

$$\left[\frac{-\nabla'^2}{2} + \hat{V}_{s,0}(\vec{r}') + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho(\vec{r})} \right] \varphi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \varphi_i(\vec{r}) \quad (2.31)$$

El potencial de intercambio correlación está dado por

$$V_{XC}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho_i(\vec{r})} \quad (2.32)$$

Por tanto, este potencial KS depende de la densidad. Las ecuaciones de KS (2.29) y (2.31) deben poder resolverse por medio de un esquema auto-consistente. Para ello, se da una primera aproximación para la energía de intercambio-correlación (XC) E_{XC} que inicie el proceso. Las ecuaciones KS proveen un camino para el cálculo de la densidad $\rho(\vec{r})$, y así obtener la energía del sistema en su estado base.

2.1.2. Correcciones empíricas para las interacciones de Van der Waals.

Para tomar en cuenta las propiedades dispersivas de largo alcance generadas por interacciones no tomadas en cuenta en las expresiones de los funcionales DFT, se realizan correcciones empíricas con la adición de un término conveniente a la energía total del sistema.

En la metodología DFT-D [57] desarrollada en ADF [58] la corrección para la dispersión en la energía total se toma como

$$E_{MF-D} = E_{MF} + E_{disp} \quad (2.33)$$

Donde E_{MF} es la energía principal del campo (p. ej., HF o DFT) y E_{disp} es una corrección de dispersión empírica dada por

$$E_{disp} = -s_6 \sum_{i=1}^{N_{at}-1} \sum_{j=i+1}^{N_{net}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{disp}(R_{ij}) \quad (2.34)$$

Aquí N_{at} es el número de átomos en el sistema, C_6^{ij} denota el coeficiente de dispersión para el par de átomos ij , s_6 es un factor de escalamiento global y R_{ij} es la distancia interatómica, Nótese, que E_{disp} es solo un modelo sin verdadero significado físico. Para evitar singularidades para R pequeñas, la función de amortiguamiento f_{disp} esta dada por

$$f_{disp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha(\frac{R}{R_0}-1)}} \quad (2.35)$$

Donde R_0 es la suma de radios de van der Waals. La ecuación de $f_{disp}(R_{ij})$ se escoge de forma que decaiga bastante rápido para pequeñas R y por lo cual tiende a cero. Diferentes combinaciones para los coeficientes C_6^{ij} han sido probadas para varios complejos. Se utiliza un promedio simple de la forma

$$C_6^{ij} = 2 \frac{C_6^i C_6^j}{C_6^i + C_6^j} \quad (2.36)$$

Los coeficientes atómicos C_6 son tomados del trabajo de Wu y Yang, pero se han obtenido sobre un promedio de la hibridación posible de los estados atómicos.

2.1.2.1. Modelo de los orbitales moleculares de Kohn-Sham.

El postulado principal de Kohn-Sham (KS) en la DFT es tal que podemos aplicar la formulación de un electrón al sistema de N electrones interactuantes estudiando un sistema de electrones independientes, introduciendo un apropiado potencial local $V_{xc}(\vec{r})$ en adición a cualquier potencial externo $V_{ext}(\vec{r})$ he utilizar el potencial de Coulumb para la nube electrónica y resolver la ecuación de KS (2.21) o también como sigue

$$\left[\frac{-\nabla^2}{2} + V_{ext}(\vec{r}) + V_C(\vec{r}) + V_{XC}(\vec{r}) \right] \varphi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \varphi_i(\vec{r}) \quad (2.37)$$

El potencial V_{xc} que es el funcional derivado con respecto a la densidad ρ de le energía de intercambio correlación $E_{xc}(\rho)$, el funcional de energía de intercambio y correlación del orbital molecular (MO_s) φ_i para un electrón, con sus correspondientes energías del orbital ε_i detienen la densidad exacta, teniendo acceso a todas las propiedades físicas ya que estas pueden ser expresadas como funciones de la misma ρ , en particular la energía.

2.2. Método de Tkatchenko-Scheffer (TS).

La expresión para la dispersión de la energía dentro del método TS (Tkatchenko et al., 2009) (TFD-TS) es formalmente idéntica a aquella del método TFD-D2:

$$E_{disp} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_{at}} \sum_{j=1}^{N_{at}} \sum_L \frac{C_{6ij}}{r_{ij,L}^6} f_{d,6}(r_{ij,L}) \quad (2.38)$$

La diferencia importante es, sin embargo, que los coeficientes de dispersión y la función de amortiguación son carga-densidad dependiente. El método TFD-TS es por lo tanto capaz de tomar en cuenta variaciones en las contribuciones de van der Waals de los átomos debido a su ambiente químico local. En este método, la

polarizabilidad, los coeficientes de dispersión y los radios atómicos de un átomo en la molécula o sólido son calculados desde sus valores atómicos libres utilizando las relaciones siguientes:

$$\alpha_i = v_i \alpha_i^{libre} \quad (2.39)$$

$$C_{6ii} = v_i^2 C_{6ii}^{libre} \quad (2.40)$$

$$R_{0i} = \left(\frac{\alpha_i}{\alpha_i^{libre}} \right)^{\frac{1}{3}} R_{0i}^{libre} \quad (2.41)$$

Las cantidades atómicas libres α_i^{libre} , C_{6ii}^{libre} y R_{0i}^{libre} son contabilizadas para todos los elementos desde las seis primeras filas de la tabla periódica a excepción de los lantánidos.

Los valores atómicos efectivos v_i son determinados utilizando el particionamiento de Hirshfeld de la densidad de todos los electrones:

$$v_i = \frac{\int r^3 w_i(r) n(r) d^3 r}{\int r^3 n_i^{libre}(r) d^3 r} \quad (2.42)$$

Donde $n(r)$ es la densidad de electrones, y n_i^{libre} es la densidad de electrones promediada esféricamente de las especies atómicas libres neutras i . El peso de Hirshfeld $w_i(r)$ está definido por las densidades atómicas libres de la siguiente manera:

$$w_i(r) = \frac{n_i^{libre}(r)}{\int_{j=1}^{Nat} n_j^{libre}(r)} \quad (2.43)$$

La regla de combinación para definir la fuerza de la interacción de dispersión dipolo-dipolo entre especies diferentes es:

$$C_{6ij} = \frac{2C_{6ii}C_{6jj}}{\left[\frac{\alpha_j}{\alpha_i} C_{6ii} + \frac{\alpha_i}{\alpha_j} C_{6jj} \right]} \quad (2.44)$$

Capítulo 3.

3. Resultados.

3.1. Creación de los sistemas.

Se comenzó dibujando los sistemas formados por los trímeros de Quitosano en distintas combinaciones, como se muestra en la Tab.1. Para esto se utilizó la herramienta *GaussView 5.0.8* herramienta disponible para el sistema operativo *Windows*. Esta herramienta nos permite crear una molécula con las características deseadas.

A-G-A
A-G-G
A-A-G
G-A-G

Tab.1. Trímeros de Quitina/Quitano utilizados para el estudio, donde A es GlcNAc y GlcN es representado por G.

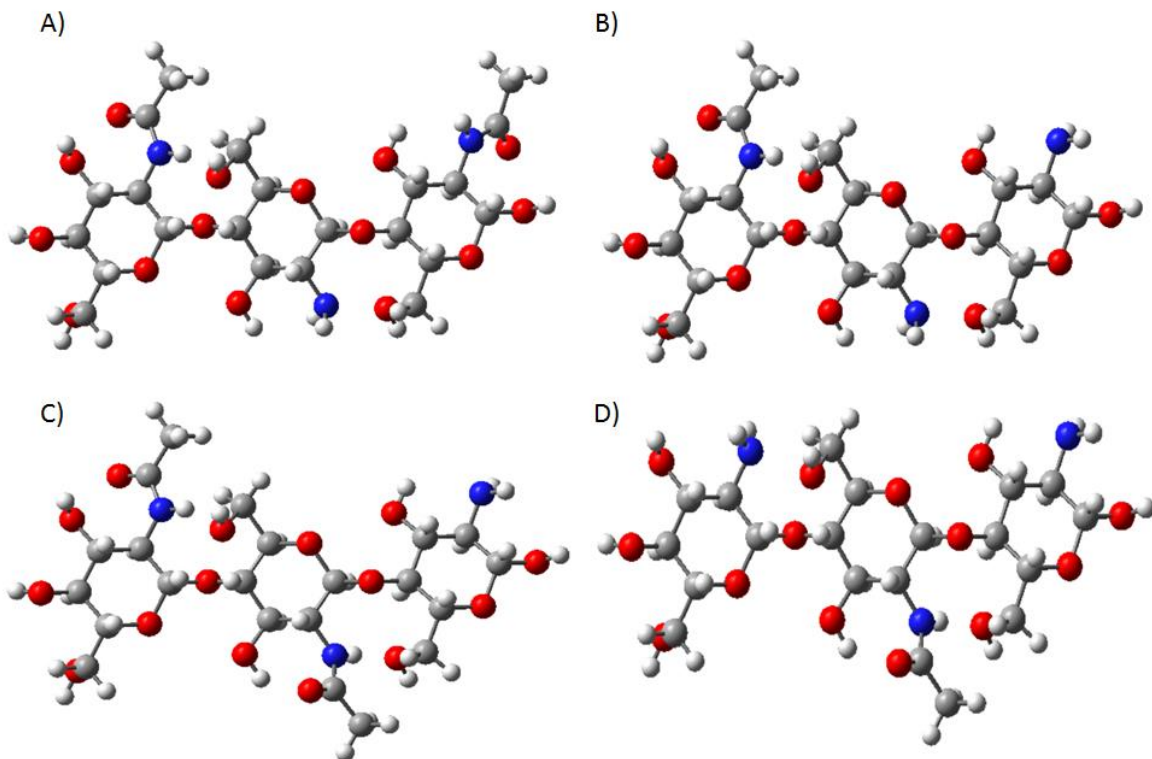


Fig.1. Trímeros de Quitina/Quitosano dibujados mediante *GaussView 5.0.8*. **A)** A-G-A; **B)** A-G-G; **C)** A-A-G; **D)** G-A-G; en rojo se representa el Oxígeno, en azul el Nitrógeno, en gris el Carbono y en blanco el Hidrógeno.

Una vez dibujados los trímeros se procedió a dibujar una molécula de Capsaicina que serviría como base para la elaboración de los sistemas Fig. 2; posteriormente la molécula de Capsaicina se agregó a los sistemas (trímeros) dibujados anteriormente, como se muestra en la Fig. 3.

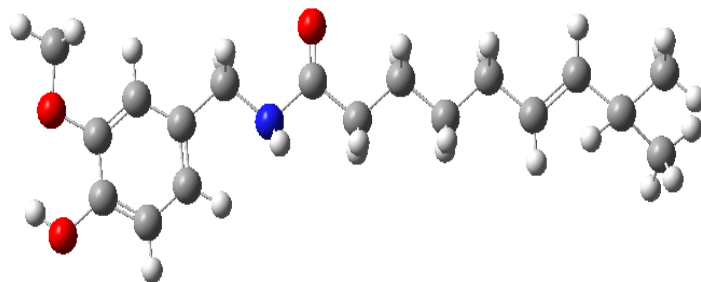


Fig.2. Molécula de Capsaicina dibujada mediante *GaussView 5.0.8*; en rojo se representa el Oxígeno, en azul el Nitrógeno, en gris el Carbono y en blanco el Hidrógeno.

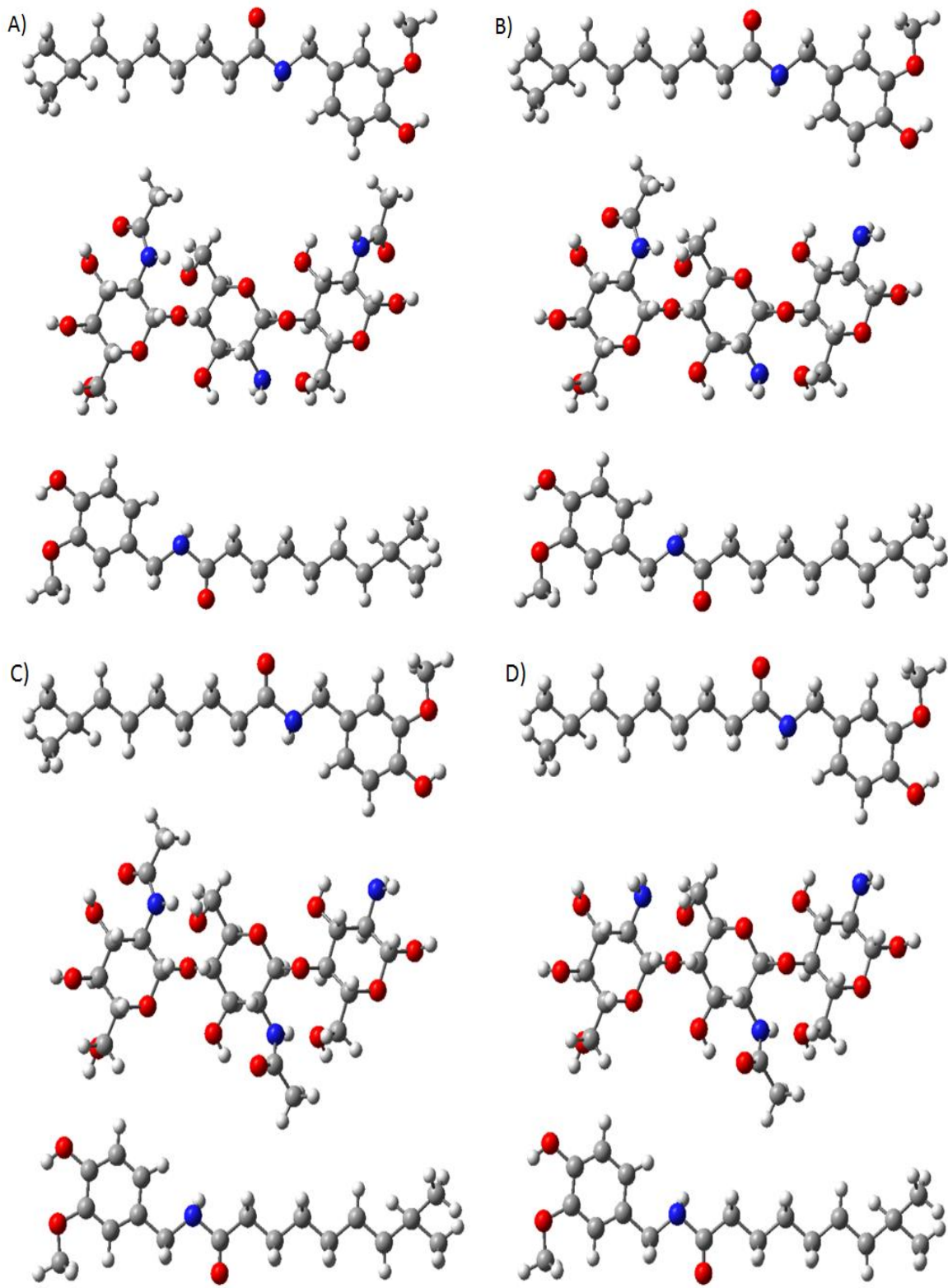


Fig.3. Sistemas conformados por los trómeros de Quitina/Quitosano con dos moléculas de Capsaicina **A)** A-G-A-2CAP; **B)** A-G-G-2CAP; **C)** A-A-G-2CAP; **D)** G-A-G-2CAP; en rojo se representa el Oxígeno, en azul el Nitrógeno, en gris el Carbono y en blanco el Hidrógeno.

Los sistemas se colocaron sobre las coordenadas cartesianas y se guardaron en formato *.pdb*, este paso es fundamental para el siguiente proceso, ya que necesario mantener aislado el sistema; este formato permite guardar las coordenadas cartesianas.

3.2. Procesamiento de los sistemas.

Los archivos *.pdb* se visualizaron en *molden*, herramienta de modelación molecular para el sistema operativo *Linux*, con ayuda de esta herramienta se visualizó los sistemas en una celda (Fig. 4.), las dimensiones de la celda de cada sistema fueron registradas (Tab. 2.).

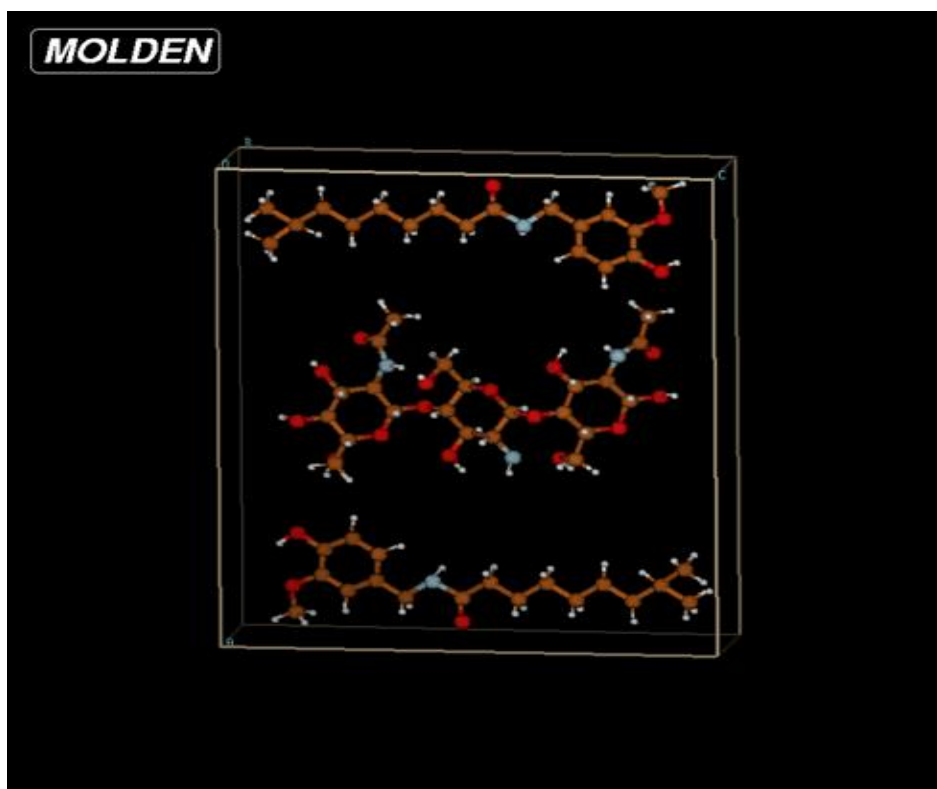


Fig.4. Sistema A-G-A-2CAP.pdb visualizado en su celda mediante la herramienta *molden*; en rojo se representa el Oxígeno, en azul el Nitrógeno, en naranja el Carbono y en blanco el Hidrógeno.

Sistema	A	B	C
A-G-A-2CAP.pdb	25.40	6.02	21.80
A-G-G-2CAP.pdb	24.73	5.89	22.29
A-A-G-2CAP.pdb	24.78	5.83	22.16
G-A-G-2CAP.pdb	24.35	5.93	21.64

Tab.2. Dimensiones de celda de los sistemas dibujados Quitina/Quitosano con Capsaicina

Para saber el tamaño de celda óptimo para los sistemas, se utilizaron los sistemas A_G_A_2CAP.pdb y A_G_G_2CAP.pdb, estos sistemas fueron procesados a distintos tamaños de celda para así obtener la mínima energía del sistema con respecto a la variación de tamaño de celda, para esto se aumentó el tamaño de la celda como se muestra en la Tab.3.

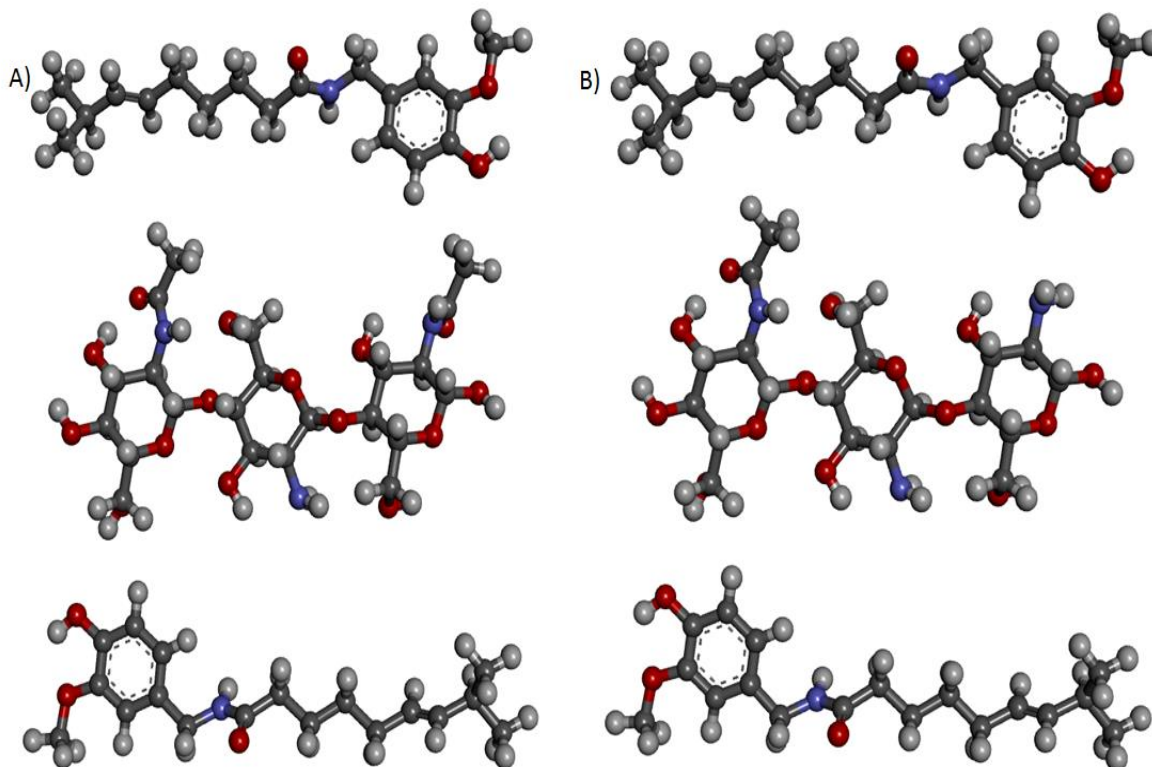
A_G_A_2CAP.pdb			
Tamaño de la celda (A, B, C)	Energía (eV)	Energía (kcal/mol)	Diferencia
25	-1015.1608	-23410.52169	-7.79919638
30	-1015.4894	-23418.0995	-0.22138464
35	-1015.499	-23418.32089	0

A_G_G_2CAP.pdb			
Tamaño de la celda (A, B, C)	Energía (eV)	Energía (kcal/mol)	Diferencia
25	-983.37557	-22677.52568	1.253359915
30	-983.31482	-22676.12473	-0.14758976
35	-983.32122	-22676.27232	0

Tab.3. Energías obtenidas del procesamiento de los sistemas a distintos tamaños de celda, los resultados muestran que el tamaño más óptimo es el segundo (30, 11, 27).

3.3. Optimización de los sistemas.

Para el procesamiento de las muestras se utilizó la supercomputadora *Yoltla* de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa; una vez que se estableció el tamaño óptimo de celda, los sistemas se optimizaron con dichas dimensiones, la optimización realizó cambios en la geometría de los sistemas, una vez optimizados, las salidas fueron visualizadas con *Discovery Studio* como se muestra en la Fig.5.



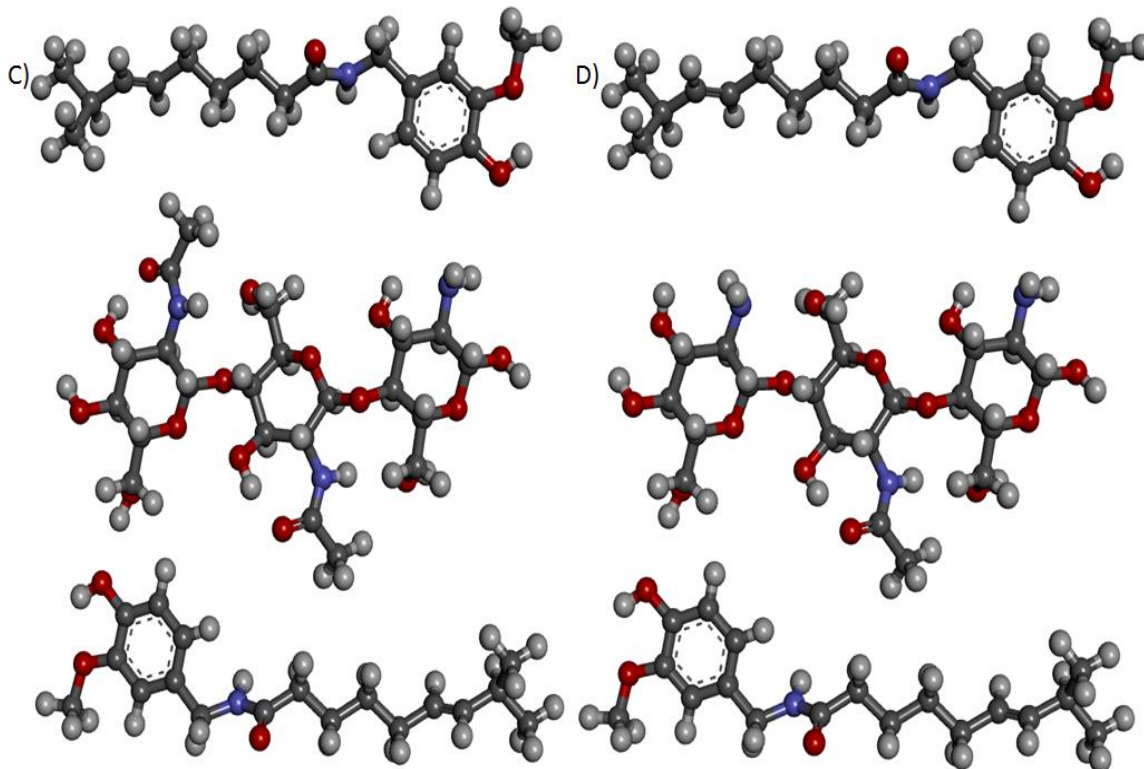


Fig.5. Sistemas optimizados visualizados con *Discovery Studio*, se puede observar los cambios en la geometría de los sistemas principalmente en la orientación de los grupos OH; **A)** A-G-A-2CAP; **B)** A-G-G-2CAP; **C)** A-A-G-2CAP; **D)** G-A-G-2CAP; en rojo se representa el Oxígeno, en azul el Nitrógeno, en gris el Carbono y en blanco el Hidrógeno.

3.4. Corrección TS (Tkatchenko-Scheffler method) de los sistemas.

Una vez optimizadas las moléculas, se volvieron a procesar en *Yoltla* para hacer la corrección TS (Tkatchenko-Scheffler method) con la cual se pueden observar correctamente las interacciones Van der Waals dentro del sistema, los archivos de salida se visualizaron en *Discovery Studio*, esta herramienta permite ver los puentes de hidrógenos formados en el sistema como muestran la Fig.6.

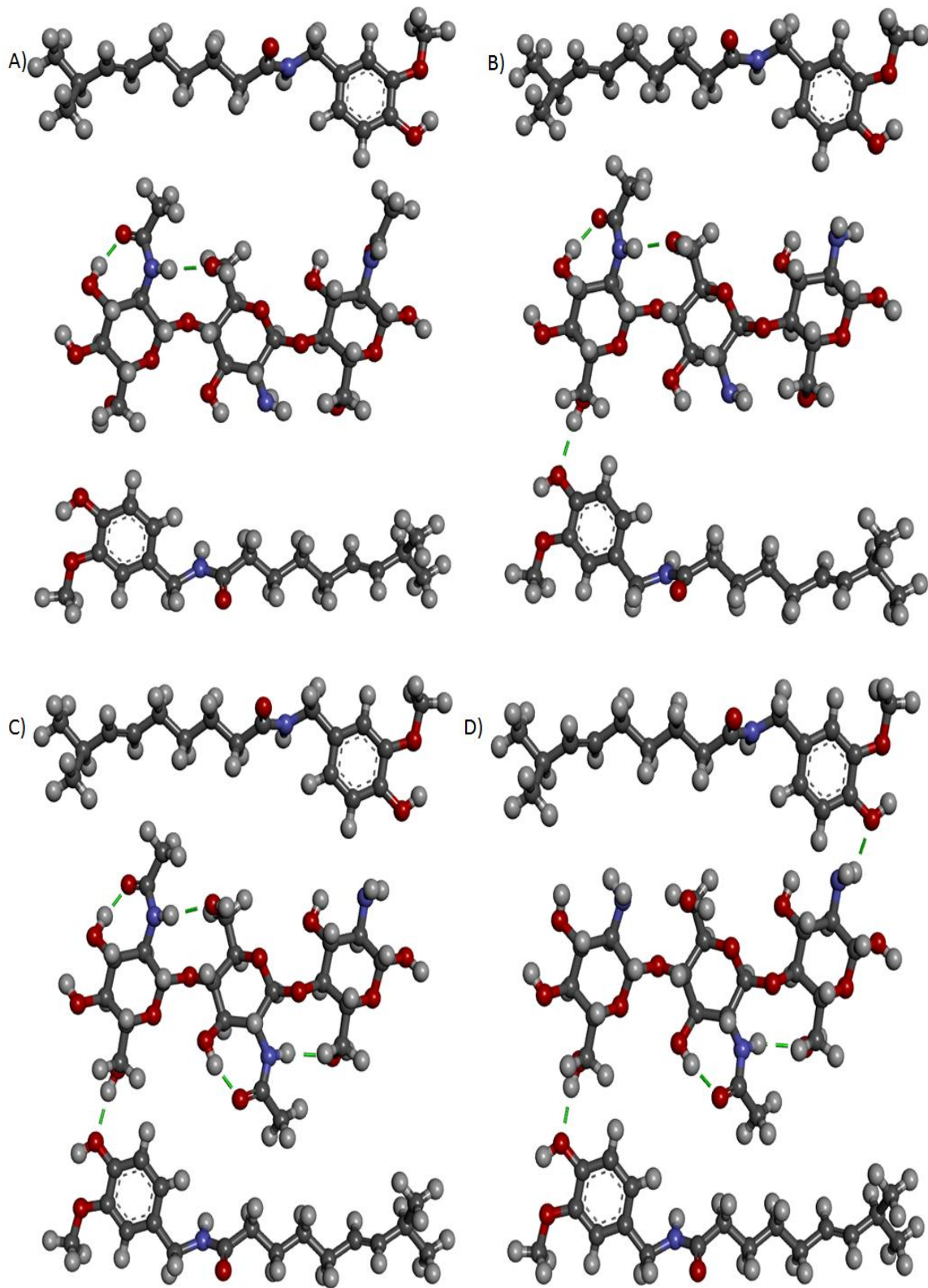
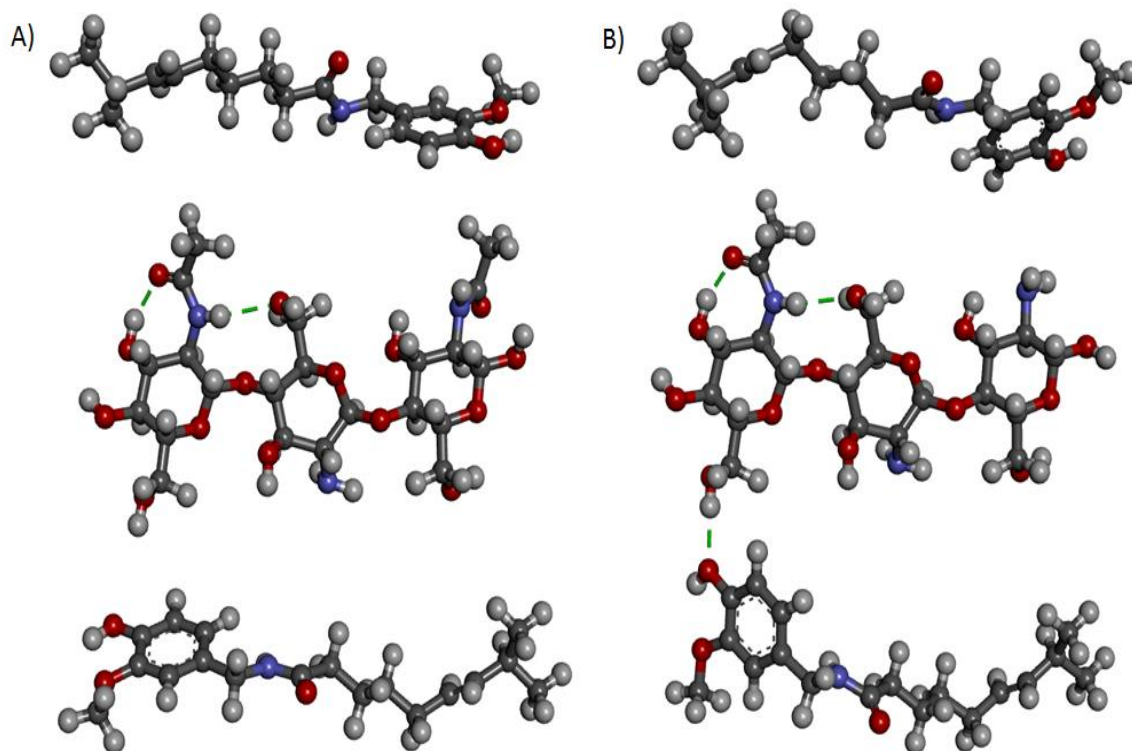


Fig.6. Sistemas optimizados con corrección TS visualizados con *Discovery Studio*, se puede observar cambios menores en la estructura de los sistemas, además de poder visualizar los

puentes de Hidrógeno; **A)** A-G-A-2CAP; **B)** A-G-G-2CAP; **C)** A-A-G-2CAP; **D)** G-A-G-2CAP; en rojo se representa el Oxígeno, en azul el Nitrógeno, en gris el Carbono y en blanco el Hidrógeno.

3.5. Re-optimización y corrección TS, interacción entre vecinos.

Usando los archivos obtenidos de la corrección TS, se realizaron cambios en los parámetros de las celdas de manera que se promovieran las interacciones de los sistemas con sus vecinos, para esto se utilizó la herramienta *Discovery Studio*, una vez modificados las dimensiones de la celda, los sistemas se re-optimizaron con su corrección TS, los sistemas obtenidos de este proceso se muestran en la Fig.7.



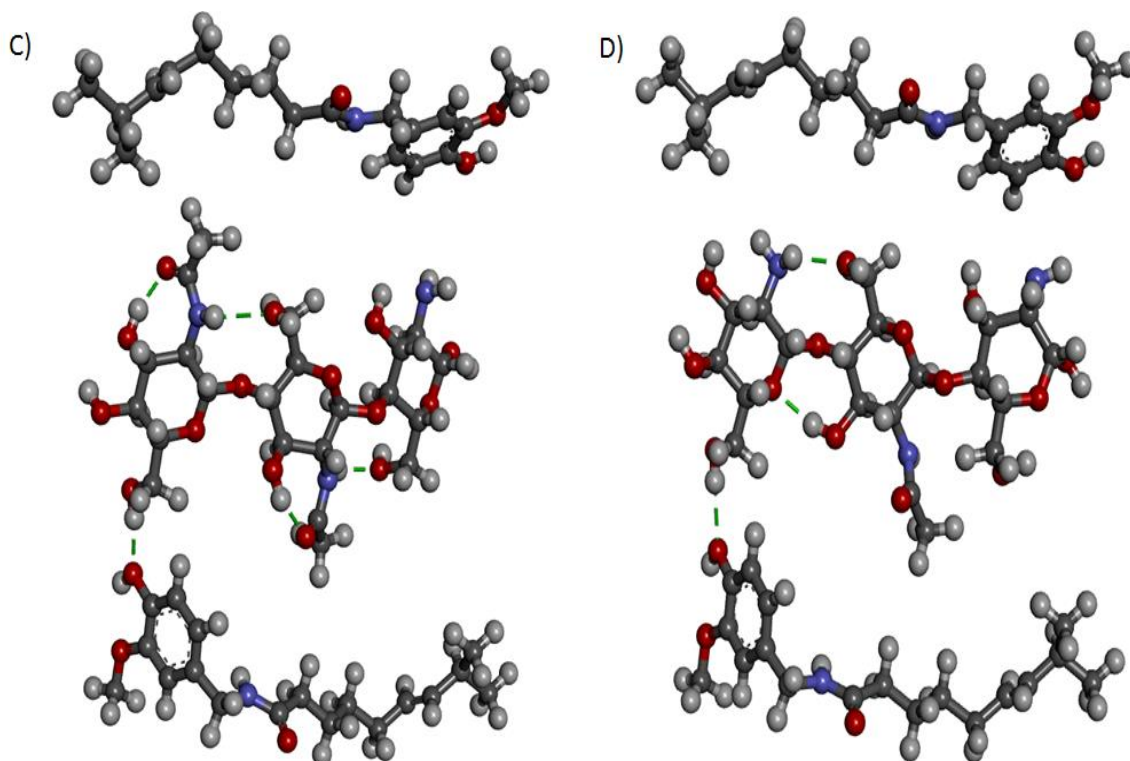


Fig.7. sistemas re-optimizados con corrección TS visualizados con *Discovery Studio*, se puede observar cambios en la estructura de los sistemas, además de poder visualizar los puentes de Hidrógeno; **A)** A-G-A-2CAP; **B)** A-G-G-2CAP; **C)** A-A-G-2CAP; **D)** G-A-G-2CAP; en rojo se representa el Oxígeno, en azul el Nitrógeno, en gris el Carbono y en blanco el Hidrógeno.

3.6. Mapas de Potencial Electrostatico. MEP's.

Utilizando los archivos generados de la re-optimización y TS, se generaron los archivos de entrada para cálculos en un solo punto "singlepoint" y de esta manera obtener los archivos necesarios para generar el mapa de potencial electrostatico para cada sistema, los sistemas obtenidos se muestran en la Fig. 8.

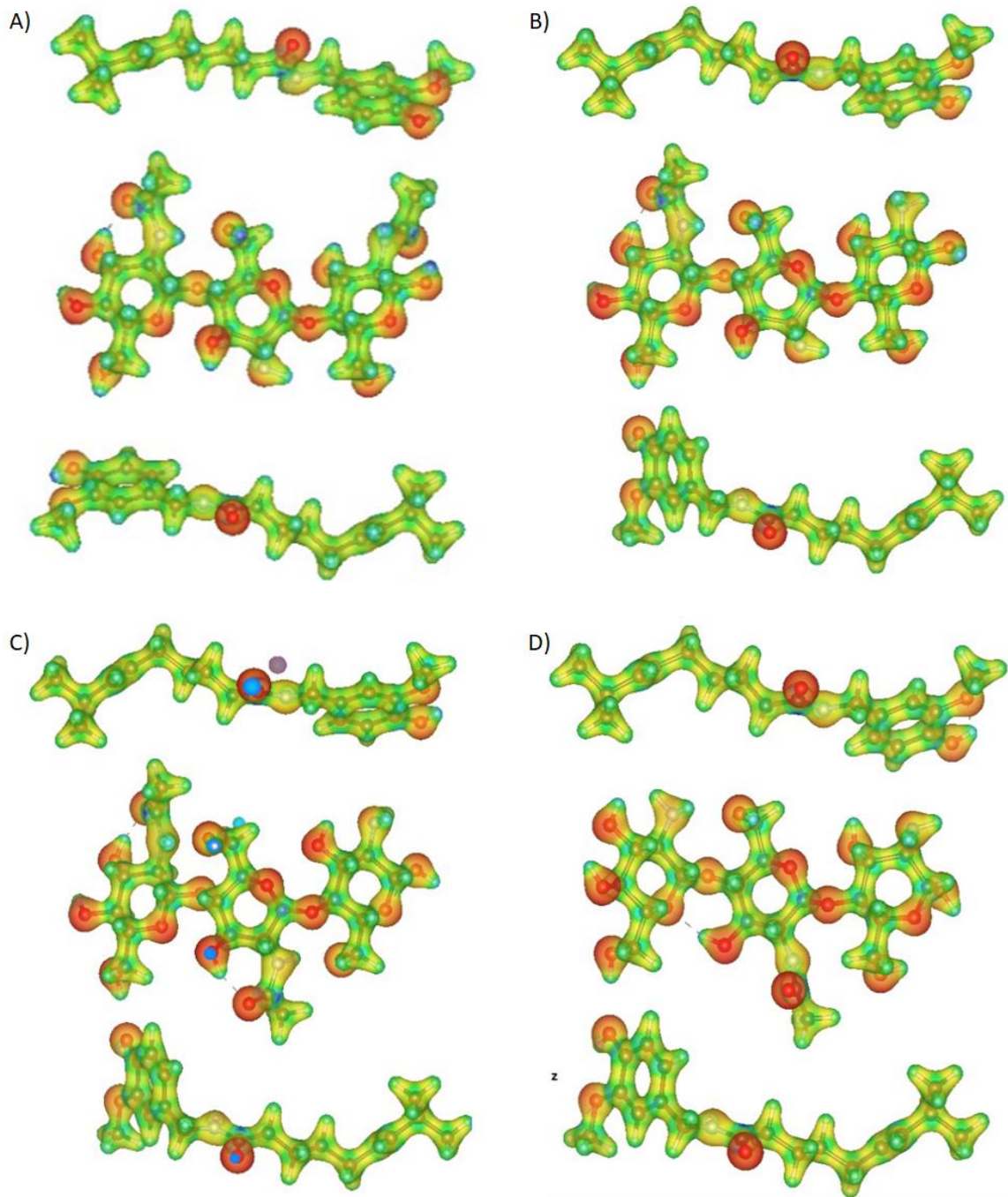


Fig.8. Mapas de potencial electrostático obtenidos y visualizados con *VESTA*; **A)** A-G-A-2CAP; **B)** A-G-G-2CAP; **C)** A-A-G-2CAP; **D)** G-A-G-2CAP

Capítulo 4.

4. Discusión de Resultados.

4.1. Obteniendo el estado de relajación de los sistemas.

Posterior a la elaboración de los sistemas iniciales, mostrados en el apartado 3.1 del capítulo anterior, se procedió a la determinación de los parámetros de celda que permiten el estado de mínima energía, donde los electrones de los átomos se encuentran acomodados en un estado óptimo también denominado estado fundamental, lo cual induce un estado de relajación de las moléculas, reduciendo las fuerzas entre los átomos y permitiendo a VASP realizar cambios en su estructura sin que los átomos se sobrescriban o superpongan uno sobre otro.

Es importante que los sistemas se encuentren encerrados en celdas para ayudar a VASP a realizar los cálculos necesarios, para esto fue necesario el uso de *molden*, software disponible para Linux en el que podemos colocar los sistemas en celdas, es importante observar que todos los átomos estén dentro de la celda, si no es así, estos tienden a separarse durante el proceso de optimización ya que VASP considera que no pertenecen al sistema.

Para determinar los parámetros de celda adecuados se procesaron los sistemas con distintos tamaños de celda, cuando VASP ha encontrado el estado de mínima energía para el sistema, el proceso termina cuando en los archivos de salida se encuentra la línea.

Una vez finalizado el cálculo, se registran las energías obtenidas para los distintos tamaños de celda, se transforma a Kcal y posteriormente se calcula la diferencia entre la energía obtenida con los tamaños de celda mayor con los anteriores, esto con la finalidad de obtener el una variación de energía aproximada a 0.2 Kcal/mol, considerando esto se determinó que el tamaño más óptimo para los sistemas es A=30, B=11 y C=27; hay que destacar que el uso de tamaños excesivamente grandes produce que el cálculo sea lento, ya que VASP lee toda la celda, esto también puede ocasionar algunos errores, debido a esto se puede cancelar el cálculo cuando se está procesando.

4.2. Cambios en la geometría de los sistemas, procesos de optimización y corrección TS.

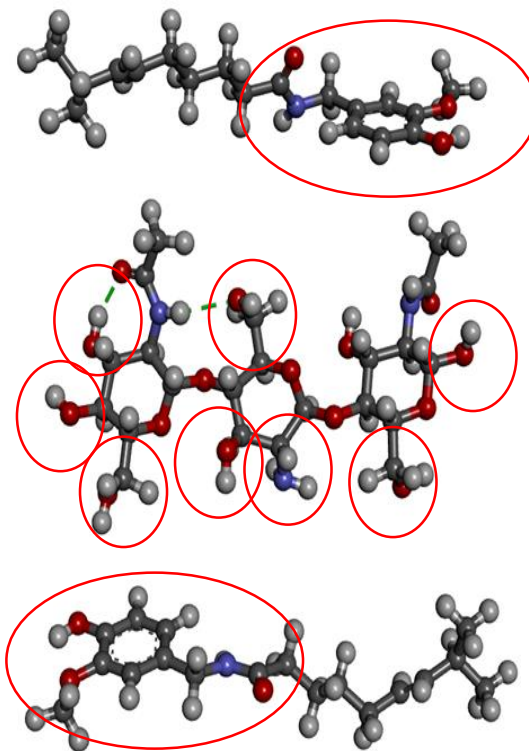
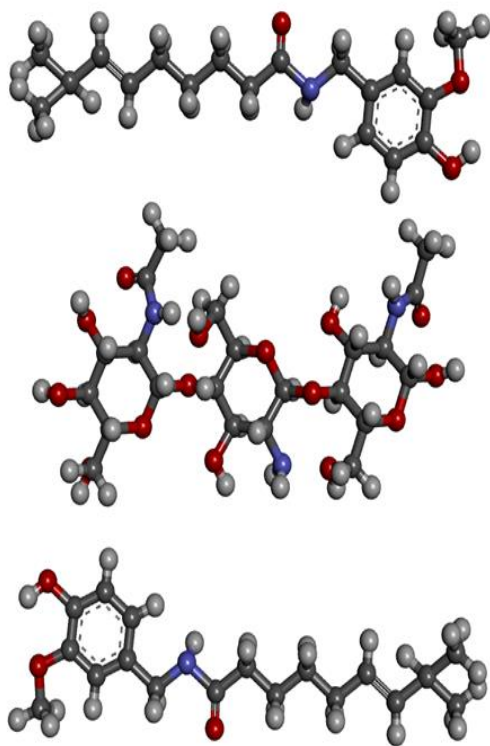
La finalidad de los procesos de optimización y la corrección TS es relajar los sistemas y realizar cambios en su estructura con respecto a la información proporcionada para cada átomo, de esta manera se facilita la formación de puentes de Hidrógeno. Se puede observar el movimiento de los átomos de Hidrógeno, así como cambios en la estructura de los sistemas, estos cambios son realizados como resultado de los cálculos realizados por VASP con respecto a la DFT.

Estos cambios son fácilmente apreciables al comparar nuestros sistemas iniciales (dibujo) con los sistemas finales después de la re-optimización y la segunda corrección TS.

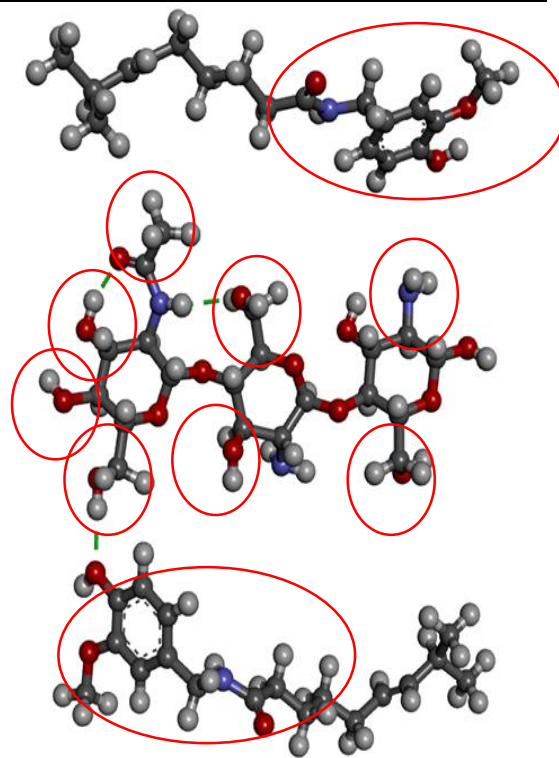
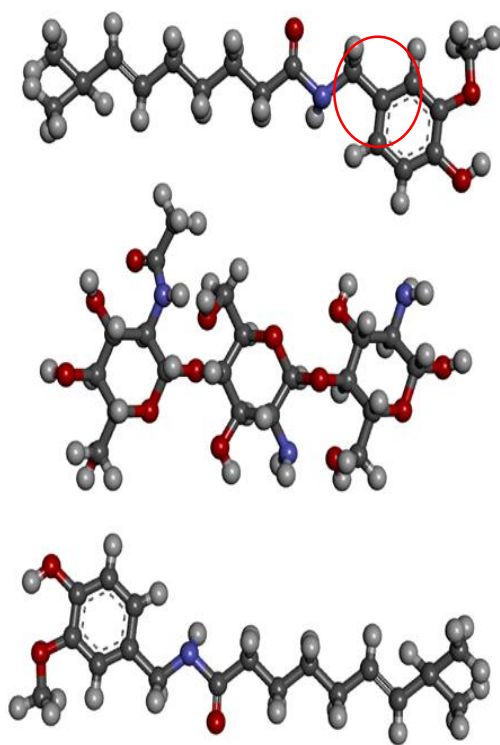
Sistema Inicial

Sistema Final

A)



B)



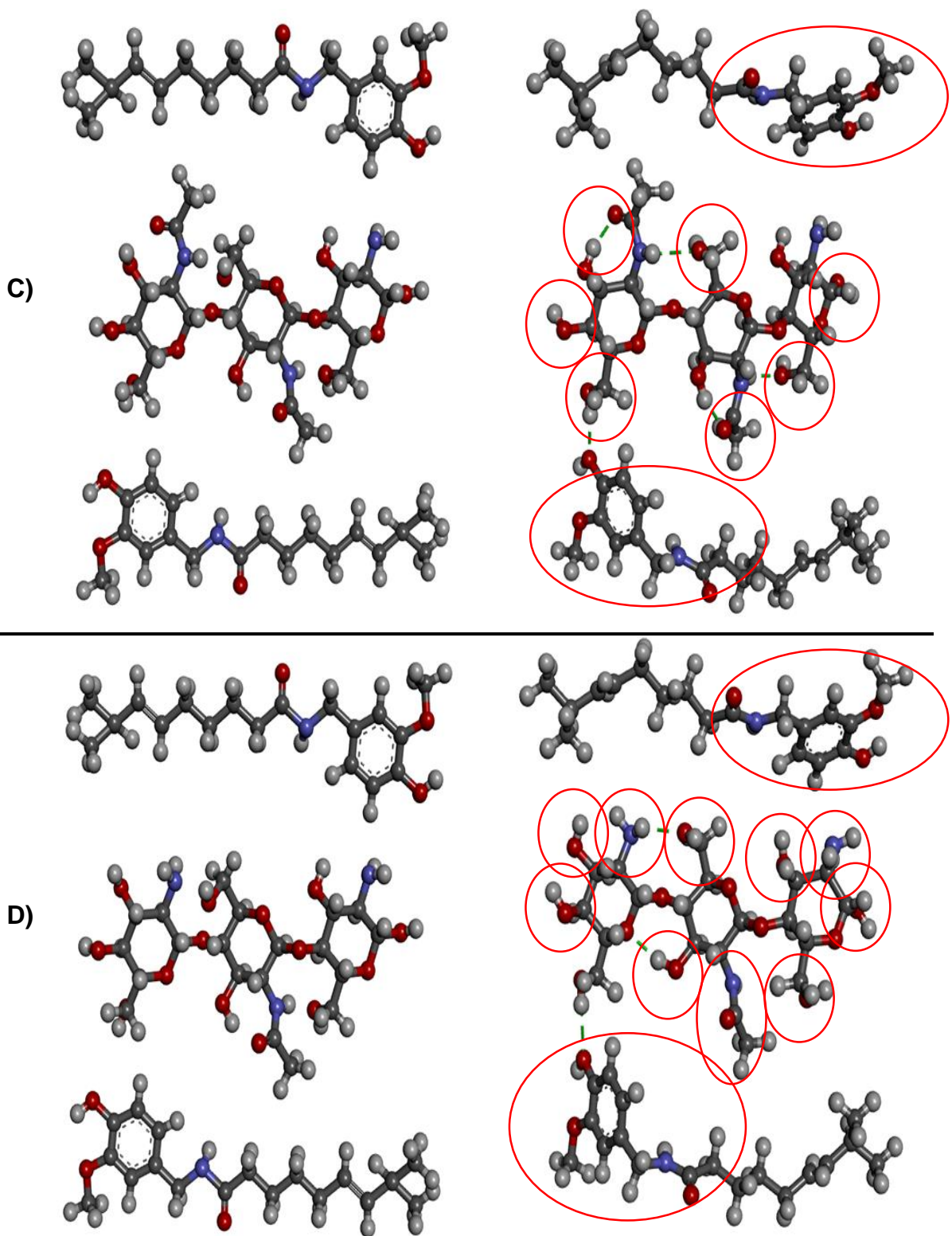


Fig.8. Sistemas iniciales y finales (re-optimizados con corrección TS) visualizados con *Discovery Studio*, se pueden observar todos los cambios en la geometría de los sistemas realizados por

VASP; **A)** A-G-A-2CAP; **B)** A-G-G-2CAP; **C)** A-A-G-2CAP; **D)** G-A-G-2CAP; en rojo se representa el Oxígeno, en azul el Nitrógeno, en gris el Carbono y en blanco el Hidrógeno.

Cambios en las posiciones de los hidrógenos, o rotación de los grupos funcionales de las moléculas que conforman los sistemas son algunos de las modificaciones realizadas por VASP a los archivos de entrada.

Se destacan los cambios en los grupos hidroxilo de los sistemas, en los cuales se puede observar un reacomodo de los Hidrógenos, estos se re-orientan para formar puentes de Hidrógeno, también se observa un cambio en los Oxígenos que forman los enlaces O-Glucosídicos que ayudan a la formación de las cadenas de Quitosano, existe un cambio en los ángulos de estos enlaces, esto puede permitir que existan interacciones dentro de la molécula de Quitosano, estas interacciones se pueden generar aleatoriamente dependiendo de la composición de la cadena de Quitosano.

En los grupos amino y acetilamina se observa cambios menores, que al igual que en los grupos hidroxilo van desde el reacomodo de Hidrógenos, como la rotación del grupo funcional para facilitar la formación de puentes de Hidrógeno.

En la Capsaicina se aprecia una rotación de la cabeza (grupo aromático) de la molécula, la cual es provocada por cambios en la geometría del grupo amida de la sección intermedia de la molécula. Cabe destacar que dichos cambios son realizados por VASP con respecto a la información proporcionada en los archivos de entrada, dicha información contiene desde la electronegatividad hasta el radio de Van der Waals, esta información es procesada por VASP y corregida con respecto al archivo de entrada que fue proporcionado.

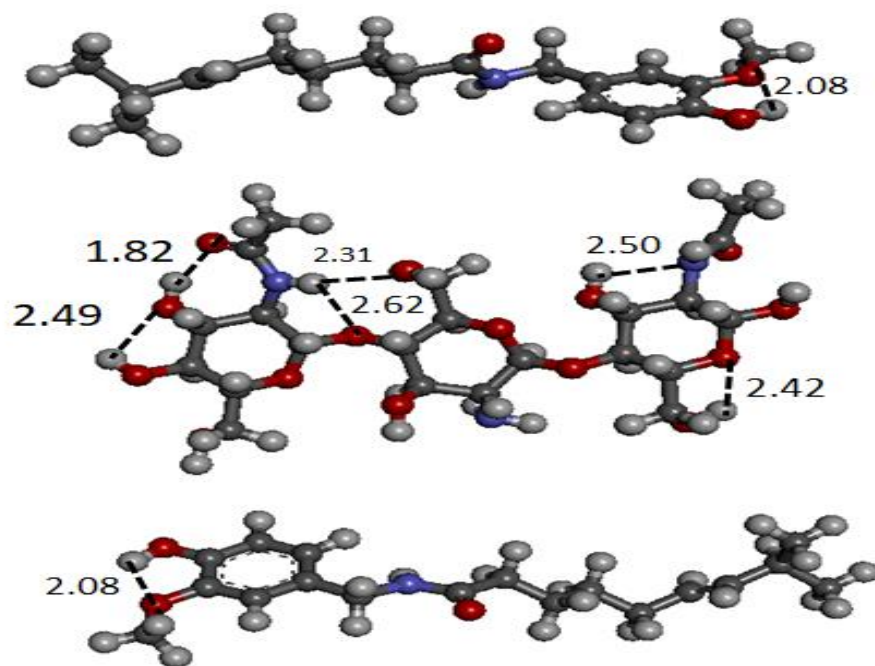
4.3. Puentes de Hidrógeno.

Mediante el uso del software *Discovery Studio Visualizer* se denotaron los puentes de Hidrógeno presentes en los sistemas finales, sin embargo el programa no detecta todos los puentes de hidrógenos presentes en los sistemas, por esta razón,

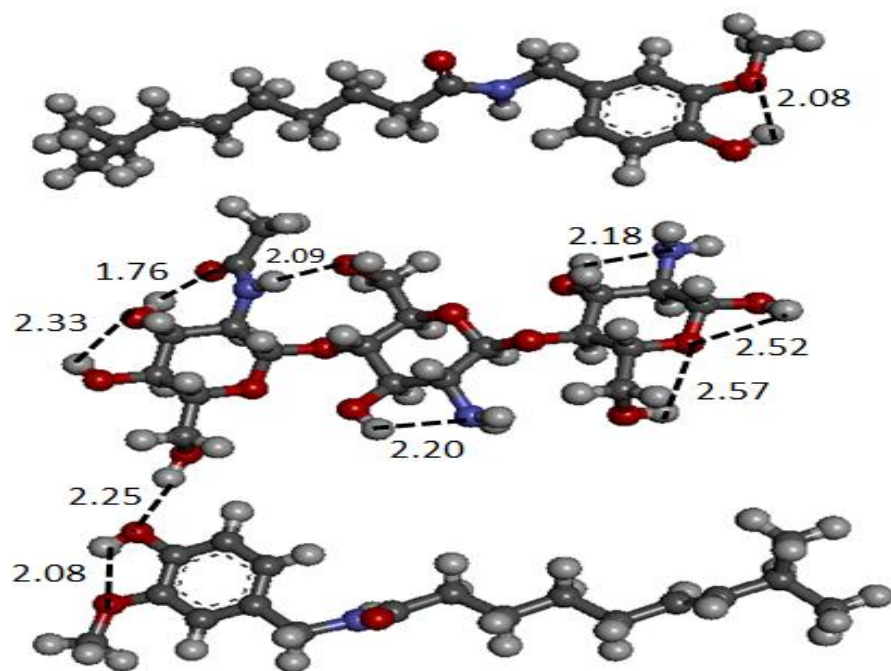
mediante el uso de este software se midieron las distancias entre los átomos para determinar puentes de Hidrógeno no destacados por el programa pero que se encuentran presentes en el sistema, recordando que la distancia interatómica entre un puente de Hidrógeno es menor que la suma de los radios de Van der Waals de los átomos, tomando en cuenta los siguientes radios.

Átomo	Radio en Å
H	1.2
O	1.4
N	1.5

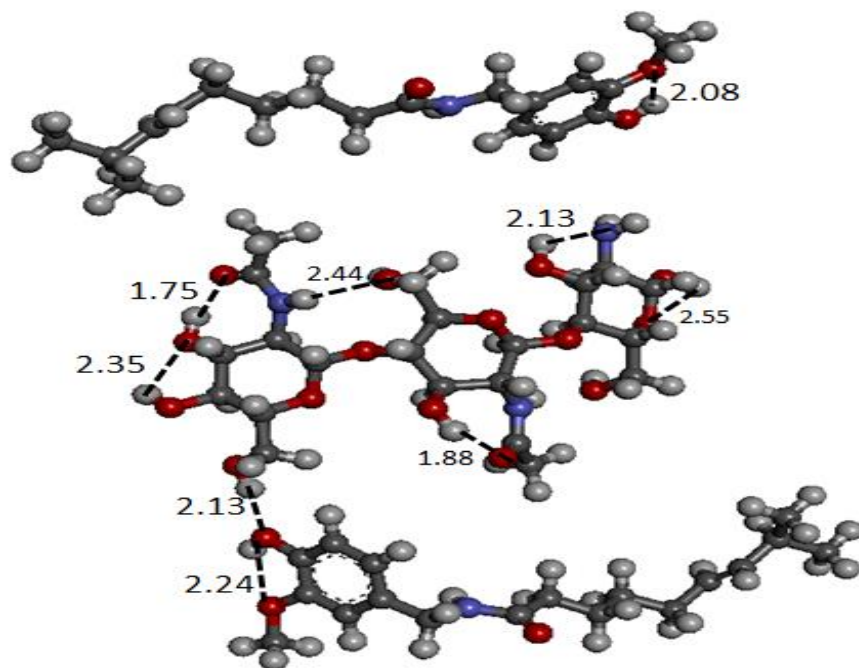
A



B



C



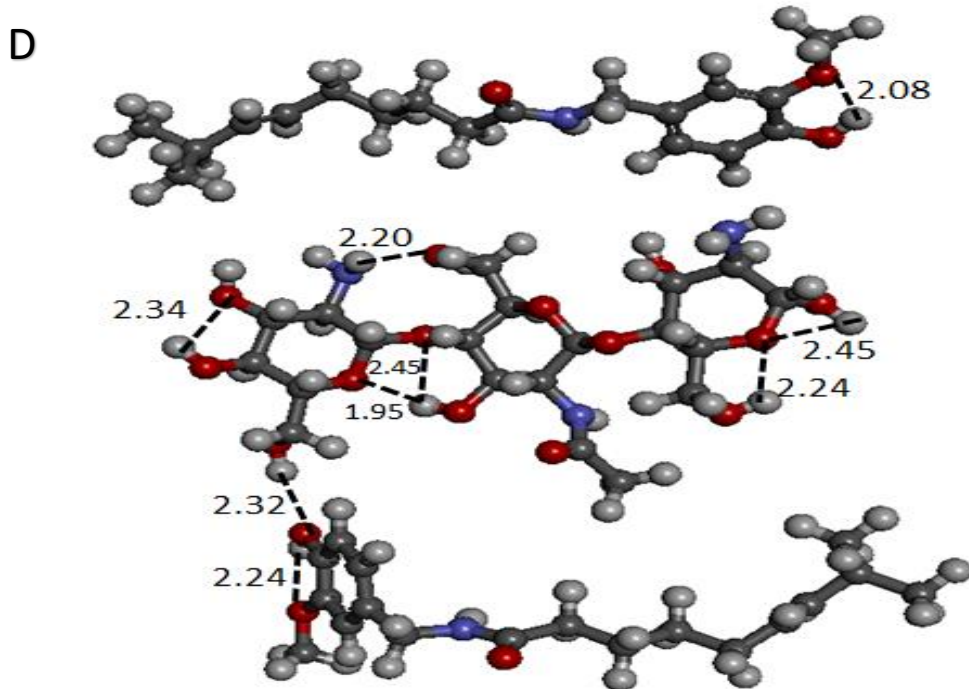


Fig.9. Sistemas finales analizados para determinar las interacciones intermoleculares presentes (puentes de Hidrógeno), en las distintas composiciones de los sistemas, considerando que para la formación de un puente de Hidrógeno entre N-H existe una distancia interatómica de ~ 2.7 y entre O-H existe una distancia interatómica de ~ 2.6 ; **A)** A-G-A-2CAP; **B)** A-G-G-2CAP; **C)** A-A-G-2CAP; **D)** G-A-G-2CAP; en rojo se representa el Oxígeno, en azul el Nitrógeno, en gris el Carbono y en blanco el Hidrógeno.

4.4. Análisis de los mapas de potencial electrostático MEP's.

Los mapas electrostáticos (MEP's), denominados también como mapas de potencial energético electrostático o potenciales eléctricos de superficies moleculares, se utilizan para observar la distribución de cargas de una molécula o sistema en un plano tridimensional, también permiten conocer el tamaño y forma de la molécula. Siendo capaces de esta forma observar como las cargas varían en distintas regiones de la molécula, esto permite determinar las interacciones que existen en las moléculas o con que otras regiones interactúa nuestra molécula.

Esta parte del trabajo de tesis cobra gran importancia debido a que nos permite conocer las interacciones presentes en los sistemas de Quitosano-Capsaicina. El potencial electrostático es generado por un sistema de cargas (molécula), que da para cada punto en el espacio (x, y, z), la energía de interacción entre el sistema de cargas y una partícula con carga +1. Por ende, si se desea conocer el potencial electrostático que la molécula genera en el punto (x, y, z), es necesario introducir una carga +1 en (x, y, z) y calcular el cambio en la energía potencial, debido a esto el cálculo se denomina en un solo punto o *singlepoint*.

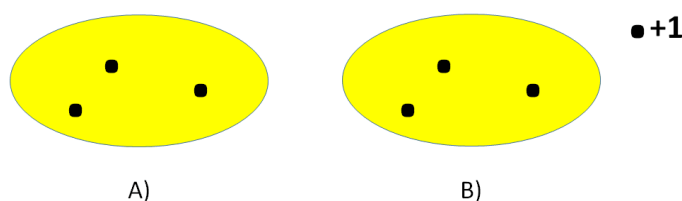


Fig.10. A) densidad electrónica de una molécula con núcleos cargados, B) molécula con la introducción de una carga +1.

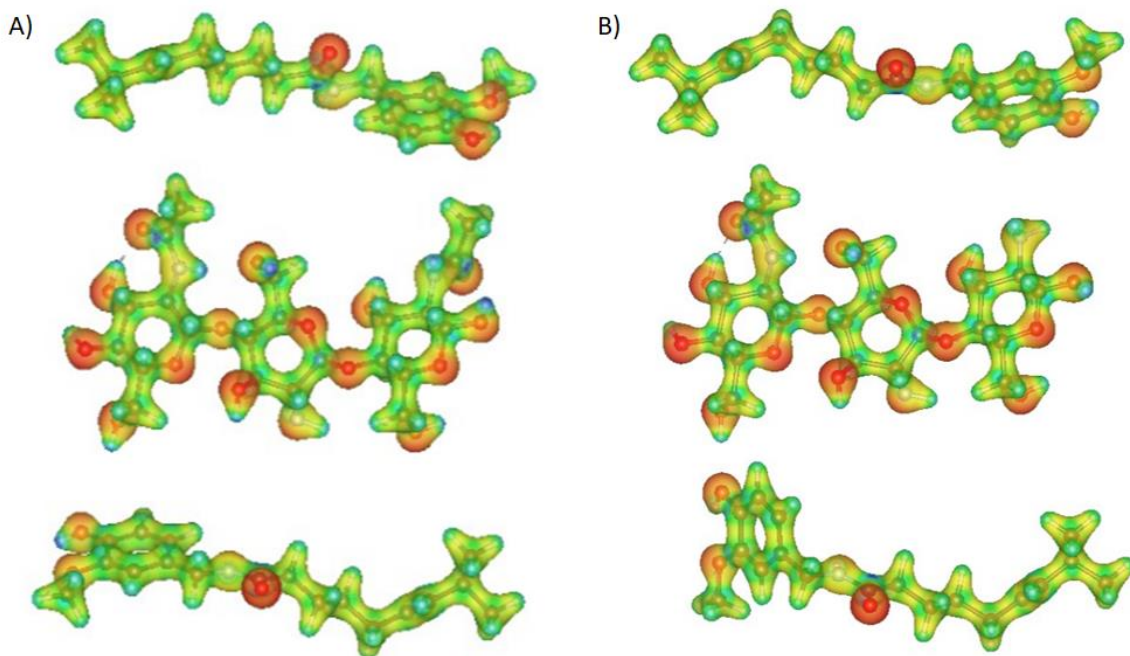
El potencial electrostático dependerá del punto (x, y, z) que se optó por investigar por lo que si se optó por un punto donde la carga +1 es atraída por la molécula, el potencial será negativo, cao contrario si se selecciona un punto donde la carga +1 es repelida, el potencial será positivo. Como se puede observar en los resultados, hay presencia de distintos colores en los sistemas, este espectro de color permite describir como está distribuida la carga en el sistema, tomando como referencia el color rojo que indica una región con elevada carga negativa, esto debido a la presencia de átomos electronegativos, el color azul indica una región con elevada carga positiva, esto se puede observar mejor en la Fig.11.



Fig.11. Espectro de colores empleado para el estudio de los mapas de potencial electrostático.

Como se puede apreciar en los mapas de potencial electrostáticos de nuestros sistemas, todos presentan un potencial electrostático negativo en los Oxígenos de los grupo -OH, un potencial electrostático positivo denotado en verde en los átomos de Carbono y en azul en los Hidrógenos, demostrando un elevado potencial electrostático positivo. Los Nitrógenos de los grupos amino de los sistemas presentan un potencial electrostático negativo tanto en las moléculas de Quitosano como en las de Capsaicina; se puede observar como los Hidrógenos con potencial electrostático positivo se orientan hacia los Oxígenos que presentan un potencial negativo, permitiendo la interacciones de Van der Waals o puentes de Hidrógeno.

Las zonas rojas de los MEP's se relacionan con reactividad electrofílica y las regiones azules que son las que presenta mayor carga eléctrica positiva se asocian a la reactividad nucleofílica, de esta manera se puede saber en qué regiones los sistemas pueden tener interacciones no covalentes.



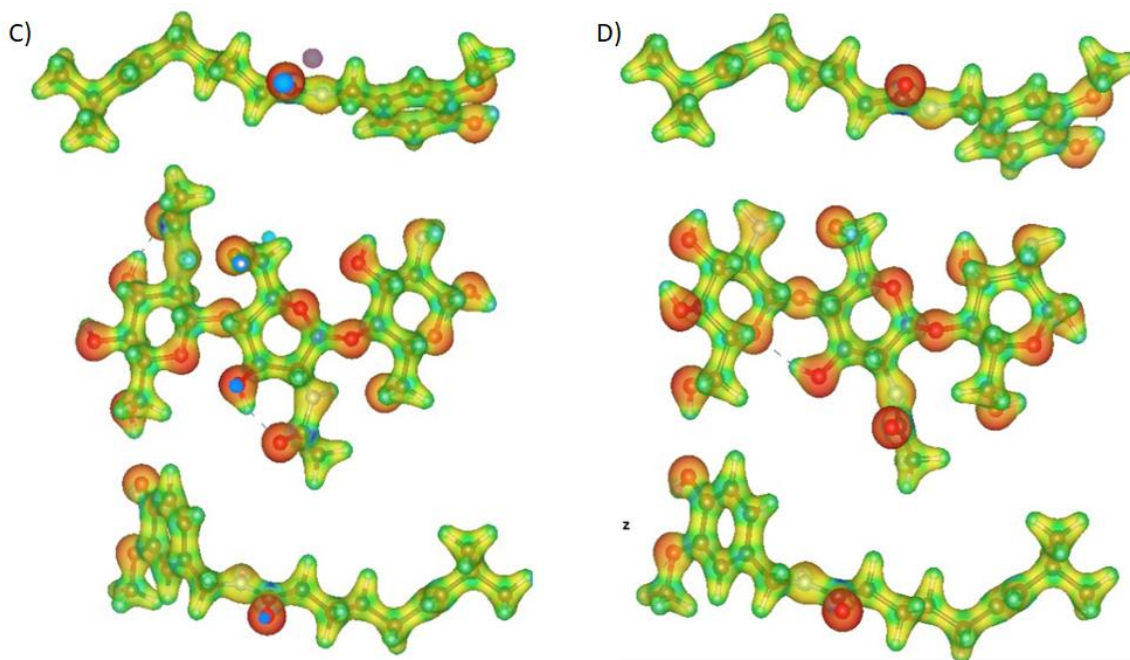


Fig.13. Mapas de potencial electrostático obtenidos y visualizados con *VESTA*; el color rojo representa potenciales electrostáticos negativos mientras que el azul presenta un potencial positivo como se observa en la Fig.12.

5. Conclusiones generales.

La solución de los cálculos mecanocuánticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad realiza cambios en la estructura de las moléculas, relajando los sistemas, re orientando los átomos con respecto a la información base proporcionada y facilitando la interacción entre las moléculas, esto da una aproximación de lo que sucede en la experimentación con respecto a la información teórica.

El principal cambio del sistema se observa después de la optimización, ya que la geometría y orientación de algunos grupos -OH cambian notoriamente, cabe destacar que durante la optimización se puede observar que las moléculas de Capsaicina se acercan o alejan de la molécula de Quitosano esto se debe a que las cargas impiden que la Capsaicina se acerque al Quitosano en algunas regiones o al contrario, permiten que se acerquen las moléculas lo cual facilita la formación de puentes de Hidrógeno, esto se puede observar claramente en los sistemas que se procesaron para la corrección TS (Tkatchenko-Scheffler method) ya que solo una molécula de Capsaicina interacciona con el Quitosano, en el caso A) de la Fig. 6. se observa que no hay interacción con la Capsaicina, pero si con la misma molécula.

Hay que considerar que el Quitosano es una cadena polimérica que no sigue un patrón en específico por lo que las combinaciones de GlcNAc y GlcN varían mucho dependiendo del grado de desacetilación, además el tamaño de la cadena de Quitosano también es una variable ya que no se tendrá siempre el mismo tamaño de cadena, aunado a esto el Quitosano puede interaccionar consigo mismo plegándose sobre sí mismo, lo que dificulta la unión de las moléculas de Capsaicina.

Estos cálculos permiten obtener la información necesaria para determinar las cargas a lo largo de las moléculas, esto es indispensable para determinar las interacciones presentes en los sistemas de Quitosano-Capsaicina. También para determinar si estos interactuaran con sus vecinos (moléculas de Quitosano o Capsaicina) que se encuentren en su medio.

6. Referencias Bibliográficas.

- [1] Jeuniaux, C. 1966. *A brief survey of the early contribution of European scientists to chitin knowledge.* In *Advances in Chitin Sciences; Domard, A., Jeuniaux, C., Muzzarelli, R.A.A., Roberts, G.* Eds.; Jacques André Publ.: Lyon, France, 1996; pp. 1–9.
- [2] Andrady A. Torika A. Kobatake T. 1996 *Spectral Sensitivity of Chitosan Photodegradation;* Research Triangle Institute.
- [3] Muzzarelli, R.A.A. 1977. *Chitin;* Pergamon Press: Oxford, UK.
- [4] Rinaudo, M. 2006. *Chitin and chitosan: Properties and applications.* Elsevier Ltd.
- [5] Clark, G.L. 1936. *Smith, A.F. X-Ray diffraction studies of chitin, chitosan, and derivatives.* J. Phys. Chem. 40, 863–879.
- [6] Herring, P.J. 1979. *Marine Ecology and natural products.* Pure Appl. Chem. 51, 1901–1911.
- [7] Melo V. Cuamatzi O; 2007. *Bioquímica de los procesos metabólicos,* Universidad del País Vasco. 2da Edición.
- [8] Blumenthal, H.J.; Roseman, S. 1957. *Quantitative estimation of chitin in fungi.* J. Bacteriol. 74, 222–224.
- [9] Jollés, P.; Muzzarelli, R.A.A. 1999. *Chitin and Chitinases;* Birkhäuser Verlag: Basel, Switzerland.
- [10] Khoushab F.; Yamabhai M. 2010. *Chitin Research Revisited.* Marine drugs.
- [11] Han, Z.; Zeng, Y.; Lu, H.; & Zhang, L. 2015. *Determination of the degree of acetylation and the distribution of acetyl groups in chitosan by HPLC analysis of nitrous acid degraded and PMP labeled products.* Carbohydrate Research, 413, 75-84.

- [12] Qiang Yin, Jian-hui Luo, Ge Zhou, Qin-jian Yin & Bo Jiang. 2010. *A molecular simulation of the compatibility of chitosan and poly (vinyl pyrrolidone)*. Molecular Simulation, 36:3, 186-191
- [13] Umemura K; Kawai S. 2008. *Preparation and Characterization of Maillard Reacted Chitosan Films with Hemicellulose Model Compounds* J. Appl. Polym. Sci., 108: 2481–2487.
- [14] Wan Y; Wu H.; Wen D. 2006 *Biodegradable Polylactide/Chitosan Blend Membranes*, Biomacromolecules, 7, 1362-1372.
- [15] Glukhova O. E., Kolesnikova A. S., Grishina O. A., Slepchenkov M. M. 2015. *Structure and properties of composites-based chitosan and carbon nanostructures: atomistic and coarse-grained simulation*, Proc. SPIE 9339, Reporters, Markers, Dyes, Nanoparticles, and Molecular Probes for Biomedical Applications VII, 933911. doi:10.1117/12.2080359.
- [16] Ravi Kumar M. N.; Muzzarelli C.; Sashiwa H.; Domb A. J. 2004. *Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives*, Chemical Reviews, 104 (12), 6017-6084.
- [17] Cunha R. A.; Soares T. A.; Rusu V. H.; Pontes F. J.; Franca E. F.; Lins R. D. 2012. *The Complex World of Polysaccharides. Chapter 9: The Molecular Structure and Conformational Dynamics of Chitosan Polymers: An Integrated Perspective from Experiments and Computational Simulations*. INTECH open science, open minds.
- [18] Lertworasirikul A.; Yokoyama S.; Noguchi K.; Ogawa K.; Okuyama K. 2004. *Molecular and crystal structures of chitosan/HI type I salt determined by X-ray fiber diffraction*. Carbohydrate Research, 339, 825-833.
- [19] Franca E.; Lins R.; Freitas L.; Straatsma TP. 2008. *Characterization of Chitin and Chitosan Molecular Structure in Aqueous Solution*. J. Chem. Theory Comput., 4, 2141-2149.

[20] Ilium L. 1998. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient, Pharm Res, 15: 1326.

[21] Elieh-Ali-Komi D.; Hamblin M. R. 2016. Chitin and Chitosan: Production and Application of Versatile Biomedical Nanomaterials. PMC. 4(3): 411–427.

Birrenbach G.; Speiser P. P. 1976. Quitina como componente estructural integral en distintos organismos. [Figura]. Recuperado de: Chitin and Chitosan: Production and Application of Versatile Biomedical Nanomaterials. PMC. 4(3): 411–427.

[22] Lamprecht A.; Schafer U.; Lehr C. 2001. Size-dependent bioadhesion of micro- and nanoparticulate carriers to the inflamed colonic mucosa. Pharm. Res. 18, 788-793.

[23] Des Rieux A.; Fievez V.; Garinot M.; Schneider Y.; Pr at V. 2006. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach. J. Control. Release 116, 1-27.

[24] Kammona O.; Kiparissides C.; 2012. Recent advances in nanocarrier-based mucosal delivery of biomolecules. J. Control. Release 161, 781-794.

[25] Duncan R. 2003. The dawning era of polymer therapeutics. Nat. Rev. Drug Discov. 2, 347-360.

[26] Liu Z.; Jiao Y.; Wang Y.; Zhou C.; Zhang Z.; 2008. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. Adv. Drug Deliv. 60, 1650-662.

[27] Nishimura K.; Ishihara C.; Ukei S.; Tokura S.; Azuma I.; 1986. Simulation of cytokine production in mice using deacetylated chitin. Vaccine 4, 151-156.

[28] Dash M.; Chiellini F.; Ottenbrite R.; Chiellini E. 2001. Chitosan-A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. Prog. Polym. Sci. 36, 981-1014.

[29] Rampino A.; Borgogna M.; Blasi P.; Bellich B. Ces r A. 2013. Chitosan nanoparticles: Preparation, size evolution and stability. International Journal of Pharmaceutics. Pharmaceutical nanotechnology. IJP 135071-10.

[30] Koukaras E.; Papadimitriou S. A.; Bikiaris D.; Froudakis G. E. 2012. *Insight on the Formation of Chitosan Nanoparticles through Ionotropic Gelation with Tripolyphosphate*. *Mol. Pharmaceutics*, 9, 2856-2862.

[31] No, HK., & Meyers, SP. 1995. *Preparation and Characterization of Chitin and Chitosan-A Review*. *Journal of Aquatic Food Product Technology*, 4(2), 27-52.

[32] Crompton K; Forsythe; et al. 2009. *Molecular level and microstructural characterization of thermally sensitive chitosan hydrogels*. *Soft Matter*, 5, 4704-4711.

[33] Kumirska J; Weinhold M; Thöming J and Stepnowski P. 2011. *Biomedical Activity of Chitin/Chitosan Based Materials— Influence of Physicochemical Properties Apart from Molecular Weight and Degree of N-Acetylation*. *Polymers*, 3, 1875-1901.

Kumirska J; Weinhold M; Thöming J and Stepnowski P. 2011. Influence of degree of N-acetylation (DA) and molecular weight (MW) on the physicochemical and biological properties of chitin/chitosan samples. [Figura]. Recuperado de: *Biomedical Activity of Chitin/Chitosan Based Materials— Influence of Physicochemical Properties Apart from Molecular Weight and Degree of N-Acetylation*. *Polymers*, 3, 1875-1901.

[34] Aranaz I; Mengibar M, et al. 2009. *Functional Characterization of Chitin and Chitosan*, *Current Chemical Biology*, 3, 203-230.

Aranaz I; Mengibar M, et al. 2009. Preparation of chitin and chitosan from raw material. [Esquema]. Recuperado de: *Functional Characterization of Chitin and Chitosan*, *Current Chemical Biology*, 3, 203-230.

[35] Roberts G. 1998. *Chitin Chemistry*. London: Macmillan.

[36] Sikorski, P.; Hori, R.; Wada, M. 2009. *Revisit of alpha-chitin crystal structure using high resolution X-ray diffraction data*. *Biomacromolecules*. 10, 1100–1105.

[37] Atkins, E. 1985. *Conformations in polysaccharides and complex carbohydrates*. *J. Biosci.* 8, 375–387. 13

- [38] Mathur, N.K.; Narang, C.K. 1990. Chitin and chitosan, versatile polysaccharides from marine animals. J. Chem. Educ. 67, 938.
- [39] Acosta N, Jimenez C, Borau V, Heras A. 1993. Extraction and characterization of chitin from crustaceans. Biomass Bioenerg; 5(2): 145-53.
- [40] Cohen E. 2001. Chitin synthesis and inhibition: a revisit. Pest management science; 57(10):946– 50.
- [41] Bracker CE, Ruiz-Herrera J, Bartnicki-Garcia S. 1976. Structure and transformation of chitin synthetase particles (chitosomes) during microfibril synthesis in vitro. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 73(12):4570–4
- [42] Ruiz-Herrera J, Lopez-Romero E, Bartnicki-Garcia S. 1977. Properties of chitin synthetase in isolated chitosomes from yeast cells of *Mucor rouxii*. The Journal of biological chemistry. 252(10): 3338–43.
- [43] Youn, D.K.; No, H.K.; Prinyawiwatkul, W. Physicochemical and functional properties of chitosans prepared from shells of crabs harvested in three different years. Carbohydr. Polym. 2009, 78, 41–45.
- [44] Horton D, Lineback DR. 1965. N-deacetylation, chitodan from chitin. In: Whistler RL, Wolfson ML, Eds. Methods in Carbohydrate Chemistry. New York: Academic Press: 403.
- [45] Batista I.; Roberts G. 1990. A novel facile technique for deacetylating chitin. Makromol Chem. 191: 435-43.
- [46] Garcia W.; De Moura J. A.; Campana-Filho S. P. 2016. Ultrasound-assisted conversion of alpha-chitin into chitosan. Applied Acoustics, 103, 239-242.
- [47] Aranaz I.; Mengíbar M.; Harris R.; Paños I.; Miralles B.; Acosta N.; Heras A. 2009. Functional Characterization of Chitin and Chitosan. Current Chemical Biology, 3, 203-230.

- [48] Ghosh, A. K.; Basu, S. 2010. Fas-associated factor 1 is a negative regulator in capsaicin induced cancer cell apoptosis. *Cancer Lett*, 287, 142–149.
- [49] Hanson, S. M., Newstead, S., Swartz, K. J., & Sansom, M. S. P. 2015. Capsaicin Interaction with TRPV1 Channels in a Lipid Bilayer: Molecular Dynamics Simulation. *Biophysical Journal*, 108(6), 1425–1434.
- [50] Choi Y.; Park Yoon H.; et al. 2013. Pharmacokinetic Characteristics of Capsaicin-Loaded Nanoemulsions Fabricated with Alginate and Chitosan. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 61 (9), 2096-2102
- [51] Peng, J.; Li, Y. J. 2010. The vanilloid receptor TRPV1: role in cardiovascular and gastrointestinal protection. *Eur. J. Pharmacol*, 627,1–7.
- [52] Mason L.; Moore A.; et al. 2004. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328 :991.
- [53] Iwai, K.; Suzuki, T.; Fujiwake, H. 1979. Formation and accumulation of pungent principle of hot pepper fruits, capsaicin and its analogues in Capsicum annuum var. annuum cv. Karayatsubusa at different growth stages after flowering. *Agric. Biol. Chem*, 43, 2493–2498.
- [54] Leete, E.; Loudon, M.C.L. 1968. Biosynthesis of capsaicin and dihydrocapsaicin in Capsicum frutescens. *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6837–6841
- [55] Chapa, A.; Mejía L. 2016. Capsaicin: From Plants to a Cancer-Suppressing Agent. *Molecules*. 21, 931.
- Chapa, A.; Mejía L. 2016. Capsaicina, vía biosintética. [Figura]. Recuperado de: Capsaicin: From Plants to a Cancer-Suppressing Agent. *Molecules*. 21, 931.
- [56] Elieh-Ali-Komi D.; Hamblin M. 2016. Chitin and Chitosan: Production and Application of Versatile Biomedical Nanomaterials. *Int J Adv Res (Indore)*. 4(3): 411–427
- [57] Parr, R. G.; Yang, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. Oxford University Press. 1989.
- [58] Grimme S. *Journal of Computational*. 2004, 25 12, 1463-1473.

Apéndice: Introducción al procesamiento en VASP.

El objetivo de este apéndice es demostrar cómo se inició, corrió y analizaron los cálculos de DFT usando el Paquete de Simulación Ab-Initio Vienna (VASP; Vienna Ab-Initio Simulation Package) [1]. En este apartado explicare el proceso por el cual se manejaron los sistemas, desde los archivos necesarios para VASP y su contenido.

Los cálculos de VASP son procesados en la supercomputadora *Yoltla* de la Universidad Autónoma Metropolitana, a la cual se tiene acceso a través del ssh, usando la terminal del sistema operativo *Linux*

Archivos input utilizados

Para el procesamiento de los sistemas es necesario crear un directorio específico para cada sistema que se procesara, dentro de cada directorio es necesario tener los archivos input con los cuales VASP iniciara los cálculos, estos archivos input son: *INCAR*, *POTCAR*, *KPOINTS* y *POSCAR*, además de un script *snew*, para facilitar el trabajo los input *INCAR*, *POTCAR*, *KPOINTS* y *snew* fueron los mismos para todos los sistemas, solo fueron modificados si era necesario, esto ahorra el tiempo de generar nuevos archivos input. También es aconsejable la creación de subcarpetas dependiendo del cálculo que se esté realizando.

INCAR

Este archivo define las opciones de inicio para un cálculo, es el archivo central ya que determina que es lo que se va a hacer y cómo se hará, existen una gran cantidad de parámetros que pueden ser modificados, si no se especifica un parámetro en el archivo *INCAR* se autodefine con valores predeterminados, errores en el archivo *INCAR* conllevan a falsos resultados. A continuación, se muestra el archivo *INCAR* utilizado para el proceso de optimización, la modificación realizada para la corrección TS y finalmente el archivo *INCAR* utilizado para los cálculos de un solo punto (singlepoint), cada uno procedido del significado de cada parámetro.

<i>INCAR optimización</i>	<i>INCAR ts</i>	<i>INCAR singlepoint</i>
<pre> SYSTEM = Dimero ISTART = 0 ICHARG = 2 INIWAV = 1 NELM = 80 NELMIN = 8 NELMDL = -5 EDIFF = 10E-7 EDIFFG = -1.2E-2 ENCUT = 500 ISYM = -1 ISMEAR = 0 SIGMA = 0.01 IBRION = 2 NFREE = 10 ISIF = 2 NSW = 1800 POTIM = 0.5 LREAL = AUTO NPAR = 8 LPLANE = TRUE ~ ~ ~ ~ </pre>	<pre> SYSTEM = Dimero ISTART = 0 ICHARG = 2 INIWAV = 1 NELM = 80 NELMIN = 8 NELMDL = -5 EDIFF = 10E-7 EDIFFG = -1.2E-2 ENCUT = 500 ISYM = -1 ISMEAR = 0 SIGMA = 0.01 IBRION = 2 NFREE = 10 ISIF = 2 NSW = 1500 POTIM = 0.5 LREAL = AUTO NPAR = 4 LPLANE = TRUE IVDW = 2 ~ ~ ~ ~ </pre>	<pre> SYSTEM = Dimero LWAVE = .TRUE. LCHARG = .TRUE. LVTOT = .TRUE. ISPIN = 1 ISIF = 2 PREC = Normal IBRION = 2 NSW = 0 ENCUT = 500 NELM = 80 NELMIN = 8 NELMDL = -5 EDIFF = 10E-7 EDIFFG = -1.2E-2 LREAL = AUTO PREC = Med ENMAX = 449 ISMEAR = 0 SIGMA = 0.01 NBANDS = 411 ADDGRID = .TRUE. LORBIT = 10 ISTART = 0 ICHARG = 2 INIWAV = 1 ISYM = -1 NFREE = 10 POTIM = 0.5 ALGO = Fast NPAR = 4 NSIM = 1 LPLANE = TRUE ~ </pre>

SYSTEM= es el nombre del sistema que se calculara.

ISTART= determina si el trabajo es nuevo (0), si el valor es (1) indica que existe un archivo *WAVECAR* y que el trabajo continuara con respecto a este documento.

ICHARG= determina como se construirá la carga de densidad inicial, el valor 1 lee la densidad de carga del archivo *WAVECAR* y extrapola las posiciones antiguas con las nuevas usando una combinación lineal de densidades de carga atómica, el valor 2 indica que tomará la superposición de densidades de carga atómica.

INIWAV= bandera utilizada únicamente con trabajos nuevos (*ISTART*= 0), especifica como ajustar las funciones de onda iniciales, el valor indica que use valores aleatorios para llenar las matrices de función de onda.

NELM= da el máximo número de pasos de auto consistencia electrónica que serán realizados.

NELMIN= da el número mínimo de pasos de auto consistencia electrónica que serán realizados.

NELMDL= da el número de pasos no auto consistentes al inicio, el valor puede ser positivo o negativo, si es positivo indica que se aplica un retardo después de cada movimiento iónico, no es muy conveniente, el valor negativo resulta un retardo solamente en la configuración inicial.

EDIFF= energía de interrupción para el bucle de auto consistencia electrónica, la relajación de los grados de libertad electrónicos se detendrá si el total de la energía libre cambia y la energía de la estructura de banda entre dos pasos son menores que el valor asignado al *EDIFF*

EDIFFG= define la condición de quiebre para el bucle de relajación iónica, si el cambio en la energía libre total es menor al *EDIFFG* entre dos pasos, la relajación se detendrá, si el valor es negativo indica que se detengan la relación si todas las fuerzas son menores que *EDIFFG*.

ENCUT= Energía de corte para la base de onda plana establecida en eV, el número de ondas planas difiere para cada punto *K*, este valor generalmente también puede ser omitido ya que el *POTCAR* tiene un valor default.

ISYM= bandera que indica que se realice cambios en la simetría (1 o 2) o no (0), (2) utiliza una memoria más eficiente conservando la sinterización de la densidad de carga, reduciendo los requisitos de memoria, el valor 1 es el valor predeterminado si *VASP* se ejecuta con *US-PP*. Los cambios se realizan en base a la súper celda y otros datos.

ISMEAR= determina como se configuran las ocupaciones parciales para cada función de onda, el valor 0 indica manchas Gaussianas

SIGMA= determina el ancho de la mancha en eV

IBRION= determina como los iones son actualizados y movidos, para el valor 0 una dinámica molecular es realizada, todos los demás valores son destinados para relajaciones dentro de una energía mínima local.

NFREE= algoritmo utilizado para borrar el historial de iteración, cuando se establece *NFREE* en el archivo *INCAR* solo se conservan hasta *NFREE* pasos iónicos en el historial de iteración

ISIF= controla si se calcula el tensor de tensiones, este cálculo es relativamente largo, también determina que grados de libertad (iones, volumen de la celda, forma de la celda) pueden cambiar, para optimización de sistemas se ocupa el valor 2, para cálculos se un solo punto se ocupa el valor 0, esto con respecto con la siguiente tabla

ISIF	calculate force	calculate stress tensor	relax ions	change cell shape	change cell volume
0	yes	no	yes	no	no
1	yes	trace only *	yes	no	no
2	yes	yes	yes	no	no
3	yes	yes	yes	yes	yes
4	yes	yes	yes	yes	no
5	yes	yes	no	yes	no
6	yes	yes	no	yes	yes
7	yes	yes	no	no	yes

NSW= define el número de pasos iónicos, dentro de cada paso iónico se realizan bucles *NELM* de auto consistencia electrónica se realizan.

POTIM= sirve como un constante de escala para las fuerzas, usado para *IBRIOM*= 1.2 o 3; también sirve como una constante de escalamiento en todos los algoritmos de minimización.

LREAL= determina si los operadores de proyección se evalúan en espacio real o en espacio recíproco

NPAR= indica el número total de núcleos o nodos empleados

LPLANE= influye en la distribución de datos, cuando esta bandera tiene el valor *TRUE*, la distribución de datos en el espacio real se realiza de forma plana, reduciendo el ancho de banda de comunicación durante las *FFT*, pero empeora el equilibrio de carga en máquinas masivamente paralelas. Esta bandera depende mucho del tipo de máquina donde estén corriendo los cálculos.

IVDW= esta bandera es implementada después del proceso de optimización, para realizar la corrección de las interacciones de Van der Waals mediante el método de Tkatchenko-Scheffler (TS), de esta manera se pueden escribir correctamente dichas interacciones resultante de las correlaciones dinámicas entre las

distribuciones fluctuantes de las cargas. El valor empleado en esta bandera dependerá del tipo de calculo que se desee realizar, así como del método de corrección que se requiera emplear, sin embargo, todos los métodos agregar la corrección de VDW (Van der Waals) a la energía potencial, las fuerzas interatómicas, así como el tensor de tensión, lo cual permite realizar relajaciones atómicas y dinámica molecular.

LWAVE, LCHARG, LOCPOT= esta bandera al estar encendida (. *TRUE.*) Indica que se escribirán los archivos de salida para las funciones de onda (*WAVECAR*), las densidades de carga (*CHGCAR* y *CHG*) y el potencial local total (*LOCPOT*). Cuando esta bandera es falsa, quiere decir que no se escribirán o que en su defecto serán eliminados al terminar los cálculos, esto también se puede especificar en el script utilizado para iniciar el cálculo *snew.q* o *snew.tt*.

ISPIN= Esta bandera indica si se realizan cálculos no giratorios (2) o si se realizan cálculos de polarización giratoria (1).

PREC= esta bandera determina el corte de energía *ENCUT*, si y solo si no se determinó un valor para *ENCUT* en el archivo *INCAR*, también influencia sobre otras banderas (*ENCUT; NGX, NGY, NGZ; NGXF, NGYF, NGZF and ROPT*) como se muestra en la siguiente tabla.

PREC	ENCUT	NGX	NGXF	ROPT	
Normal	$\max(\text{ENMAX})$	$3/2 G_{\text{cut}}$	2 NGX	-5E-4	
Single	$\max(\text{ENMAX})$	$3/2 G_{\text{cut}}$	NGX	-5E-4	
Accurate	$\max(\text{ENMAX})$	$2 G_{\text{cut}}$	2 NGX	-2.5E-4	
Low	$\max(\text{ENMIN})$	$3/2 G_{\text{cut}}$	$3 G_{\text{aug}}$	-1E-2	
Med	$\max(\text{ENMAX})$	$3/2 G_{\text{cut}}$	$4 G_{\text{aug}}$	-2E-3	
High	$\max(\text{ENMAX}) * 1.3$	$2 G_{\text{cut}}$	$16/3 G_{\text{aug}}$	-4E-4	

ENMAX= energía máxima de corte.

NBANDS= determina el actual número de bandas en el cálculo.

ADDGRID= determina si se utiliza una cuadrícula de soporte adicional para la evaluación del aumento de las cargas. Si el valor es (*.TRUE.*) se utilizará la cuadrícula de soporte adicional.

LORBIT= esta bandera determina junto con un apropiado *RWIGS*, si los archivos *PROCAR* o *PROOUT* son escritos.

integer	<i>RWIGS</i> line in <i>INCAR</i>	files written	
0	line required	<i>DOSCAR</i> and <i>PROCAR</i> file	
1	line required	<i>DOSCAR</i> and lm decomposed <i>PROCAR</i> file	
2	line required	<i>DOSCAR</i> and lm decomposed <i>PROCAR</i> file + phase factors	
5	line required	<i>PROOUT</i> file	
10	not read	<i>DOSCAR</i> and <i>PROCAR</i> file	
11	not read	<i>DOSCAR</i> and lm decomposed <i>PROCAR</i> file	
12	not read	<i>DOSCAR</i> and lm decomposed <i>PROCAR</i> file + phase factors	

ALGO= es una opción conveniente para especificar el algoritmo de minimización electrónica en *VASP* 4.5 y versiones posteriores. El valor (*FAST*) selecciona una mezcla robusta de los algoritmos Davidson y *RMM-DIIS*. Davidson (*IALGO*= 38) se utiliza para la fase inicial, y luego *VASP* cambia a *RMM-DIIS* (*IALGO*= 48). Subsecuentemente, para cada actualización iónica, se realiza un barrido *IALGO*= 38. *IALGO* selecciona el algoritmo principal y *LDIAG* determina si se realiza o no una digitalización de subespacio.

NSIM= cuando esta bandera esta activada en el archivo *INCAR*, el algoritmo *RMM-DIIS* (*IALGO*=48) es bloqueado, Las bandas *NSIM* son optimizadas al mismo tiempo. Esto permite utilizar operaciones de matriz-matriz en lugar de operaciones

de vector-matriz para las evaluaciones de los operadores de proyección no locales en el espacio real, y permite acelerar los cálculos en algunas máquinas.

POTCAR

El archivo *POTCAR* contiene el set de funcionales y pseudopotenciales provisto por *VASP* para cada elemento usado en el cálculo, el archivo *POTCAR* también contiene información sobre los átomos como la masa, su valencia, etc. Aunque el archivo *POTCAR* puede ser creado y armado manualmente, si no se tiene un completo dominio en este tema, *VASP* incluye una librería donde se pueden encontrar los archivos *POTCAR* para cada elemento. Al usar el archivo *POTCAR* hay que tener en cuenta que la información de los pseudopotenciales de cada elemento debe estar ordenada con respecto al orden de la información del archivo *POSCAR* e *INCAR* o viceversa, por ejemplo, los elementos usados en el *POTCAR* de este trabajo siguen el siguiente orden, C, H O, N, por lo cual el archivo *POSCAR* contiene las coordenadas de dichos elementos en ese orden.

```

PAW_PBE C 08Apr2002
4.0000000000000000
parameters from PSCTR are:
VRHFIN =C: s2p2
LEXCH = PE
EATOM = 147.1560 eV, 10.8157 Ry

TITEL = PAW_PBE C 08Apr2002
LULTRA = F use ultrasoft PP ?
IUNSCR = 1 unscreen: 0-lin 1-nonlin 2-no
RPACOR = 1.200 partial core radius
POMASS = 12.011; ZVAL = 4.000 mass and valenz
RCORE = 1.500 outmost cutoff radius
RWIGS = 1.630; RWIGS = 0.863 wigner-seitz radius (au A)
ENMAX = 400.000; ENMIN = 300.000 eV
ICORE = 2 local potential
LCOR = T correct aug charges
LPAW = T paw PP
EAUG = 644.873
DEXC = 0.000
RMAX = 1.529 core radius for proj-oper
RAUG = 1.300 factor for augmentation sphere
RDEP = 1.501 radius for radial grids
RDEPT = 1.300 core radius for aug-charge

Atomic configuration
4 entries
  n l j E occ.
  1 0 0.50 -273.3789 2.0000
  2 0 0.50 -13.7508 2.0000
  2 1 0.50 -5.2854 2.0000
  3 2 1.50 -5.4423 0.0000
Description
  l E TYP RCUT TYP RCUT
  0 -13.7508458 23 1.200
  0 -8.2022199 23 1.200
  1 -5.2854383 23 1.500
  1 34.0145650 23 1.500
  2 -5.4423304 7 1.500
Error from kinetic energy argument (eV)
NDATA = 100
STEP = 20.000 1.050
51.3 49.5 48.6 46.8 45.9 44.1 42.4 41.6
39.9 38.2 37.4 35.8 34.3 32.8 31.4 30.0
28.6 27.3 26.1 24.3 23.2 22.1 20.5 19.6
18.6 17.3 16.0 15.2 14.1 13.1 12.1 11.1
10.3 9.47 8.72 8.02 7.15 6.55 5.82 5.31
4.69 4.13 3.63 3.17 2.76 2.40 2.07 1.72
1.47 1.20 0.971 0.815 0.650 0.512 0.380 0.292
0.222 0.158 0.110 0.748E-01 0.504E-01 0.337E-01 0.227E-01 0.149E-01
0.111E-01 0.869E-02 0.756E-02 0.700E-02 0.657E-02 0.614E-02 0.551E-02 0.474E-02
0.392E-02 0.314E-02 0.237E-02 0.184E-02 0.143E-02 0.118E-02 0.104E-02 0.993E-03
0.959E-03 0.910E-03 0.829E-03 0.707E-03 0.570E-03 0.442E-03 0.343E-03 0.275E-03
0.245E-03 0.238E-03 0.236E-03 0.227E-03 0.202E-03 0.169E-03 0.131E-03 0.102E-03
0.851E-04 0.796E-04 0.787E-04 0.761E-04
END of PSCTR-controll parameters
local part
124.721915246209
0.20536679E+02 0.20533657E+02 0.20529589E+02 0.20522813E+02 0.20513330E+02
0.20501145E+02 0.20486261E+02 0.20468683E+02 0.20448412E+02 0.20425452E+02
0.20399802E+02 0.20371460E+02 0.20340424E+02 0.20306688E+02 0.20270245E+02
0.20231085E+02 0.20189197E+02 0.20144567E+02 0.20097181E+02 0.20047020E+02
0.19994064E+02 0.19938291E+02 0.19879675E+02 0.19818187E+02 0.19753797E+02
0.19686468E+02 0.19616163E+02 0.19542839E+02 0.19466452E+02 0.19386953E+02
0.19304291E+02 0.19218411E+02 0.19129256E+02 0.19036766E+02 0.18940879E+02
0.18841532E+02 0.18738659E+02 0.18632194E+02 0.18522069E+02 0.18408216E+02
0.18290567E+02 0.18169055E+02 0.18043614E+02 0.17914181E+02 0.17780693E+02
0.17643093E+02 0.17501325E+02 0.17355339E+02 0.17205092E+02 0.17050542E+02
0.16891658E+02 0.16728413E+02 0.16560791E+02 0.16388780E+02 0.16212381E+02
0.16031603E+02 0.15846465E+02 0.15656997E+02 0.15463240E+02 0.15265248E+02
0.15063085E+02 0.14856829E+02 0.14646569E+02 0.14432410E+02 0.14214467E+02
0.13992870E+02 0.13767760E+02 0.13539295E+02 0.13307641E+02 0.13072982E+02
"POTCAR" 10989L, 981757C

```

POSCAR

La configuración inicial de los átomos de los sistemas se encuentra en el archivo *POSCAR*, los archivos *POSCAR* son generados a partir de la estructura inicial (sistema dibujado) a partir de este sistema y después de cada cálculo se vuelve a realizar el *POSCAR* con la nueva información; para la creación del archivo *POSCAR* se utilizó el programa *molden* con el cual se registraron los tamaños de celdas, este software da la opción de guardar el sistema en formato *.xyz* a partir del archivo *.pdb* abierto previamente, una vez guardado el sistema en formato *.xyz* podemos proceder a elaborar el archivo *POSCAR*.

```
mero-1
1.0000000000000000
18.0000000000000000 0.0000000000000000 0.0000000000000000
0.0000000000000000 16.0000000000000000 0.0000000000000000
0.0000000000000000 0.0000000000000000 19.0000000000000000
C H O N Cl
6 14 5 1 1
Cartesian
2.759766 3.021766 5.137766
4.051766 3.469766 5.852766
5.249766 3.060766 4.968766
2.685766 3.485766 3.687766
3.969766 3.069766 2.964766
4.031766 3.507766 1.512766
4.063766 4.569766 5.914766
2.735766 1.911766 5.131766
2.608766 4.586766 3.652766
5.301766 1.949766 4.890766
1.410766 2.970766 6.583766
0.793766 3.057766 3.593766
4.032766 1.959766 2.964766
3.488766 3.341766 7.835766
3.979766 1.945766 7.262766
7.009766 3.935766 4.821766
5.191766 3.055766 7.027766
5.008766 3.309766 1.124766
3.798766 4.543766 1.380766
2.318766 2.542766 1.382766
5.091766 3.615766 3.667766
1.564766 3.510766 5.788766
1.564766 2.881766 3.024766
6.468766 3.562766 5.522766
3.043766 2.764766 0.793766
4.190766 2.945766 7.211766
5.536766 0.793766 6.769766
~
~
~
```

En la primera línea de este archivo podemos encontrar el nombre del sistema (también puede ser un comentario), aunque no es necesario el especificarlo, es recomendable ponerlo para evitar confusiones con otros archivos *POSCAR*, en la segunda línea encontramos el factor de escala por el cual se multiplicaran los parámetros de la celda; en las 3 posteriores líneas se especifica el tamaño de la celda, por ejemplo si el tamaño de celda corresponde a A: 18 Å, B: 16 Å y C: 19 Å entonces los valores se agregan de la siguiente manera.

```
mero-1
1.0000000000000000
18.0000000000000000 0.0000000000000000 0.0000000000000000
0.0000000000000000 16.0000000000000000 0.0000000000000000
0.0000000000000000 0.0000000000000000 19.0000000000000000
```

Seguido de esto, en las siguientes dos líneas encontramos información de la composición de los sistemas (cantidad de átomos por especie), es importante colocar los datos correctos en esta sección ya que si el número de átomos está mal especificado el cálculo se realizará de manera incorrecta o en su defecto la supercomputadora regresará el proceso y esto significa tiempo de cálculo desperdiciado. Es importante recalcar que el orden en el que se agregan las especies de átomos tiene que corresponder al orden en el que están agregados en el archivo *POTCAR*.

```
C H O N Cl
6 14 5 1 1
```

La línea "cartesian" indica que las coordenadas estan dadas en coordenadas cartesianas, las siguientes líneas indican la posición de los átomos en el plano cartesiano, el número de líneas debe corresponder al número total de átomos del sistema con el que se realizarán los cálculos.


```
Cartesian
2.759766 3.021766 5.137766
4.051766 3.469766 5.852766
5.249766 3.060766 4.968766
2.685766 3.485766 3.687766
3.969766 3.069766 2.964766
4.031766 3.507766 1.512766
4.063766 4.569766 5.914766
2.735766 1.911766 5.131766
2.608766 4.586766 3.652766
5.301766 1.949766 4.890766
1.410766 2.970766 6.583766
0.793766 3.057766 3.593766
4.032766 1.959766 2.964766
3.488766 3.341766 7.835766
3.979766 1.945766 7.262766
7.009766 3.935766 4.821766
5.191766 3.055766 7.027766
5.008766 3.309766 1.124766
3.798766 4.543766 1.380766
2.318766 2.542766 1.382766
5.091766 3.615766 3.667766
1.564766 3.510766 5.788766
1.564766 2.881766 3.024766
6.468766 3.562766 5.522766
3.043766 2.764766 0.793766
4.190766 2.945766 7.211766
5.536766 0.793766 6.769766
```

KPOINTS

El archivo *KPOINTS* contiene las coordenadas K-point o el tamaño de la malla o red que será usada, el número de K-points necesarios para un cálculo depende de la necesidad de precisión y de si el sistema es metálico, los sistemas metálicos requieren una mayor cantidad de K-points.

```
k-points
0
Monkhorst Pack
5 5 5
0 0 0
~
```

Snew.q/snew.tt

Este archivo es un script con el cual podremos mandar nuestro calculo a la cola de trabajos, en el script se debe especificar los núcleos que se utilizaran y cuantos procesadores, en este caso por cada núcleo hay 20 procesadores, también se debe especificar a qué cola se mandara, y el tiempo de cálculo, aquí también se pueden agregar comandos especiales como lo son los *rm* para que una vez finalizado el cálculo borre ciertos archivos que no son útiles.

```
#!/bin/bash
#SBATCH -J 10CSG_C
#SBATCH -p tt2d-80p
#SBATCH -N 4
#SBATCH -n 80
#SBATCH -t 2-00:00:00
#SBATCH -o salida%J
#SBATCH -e error%J
export MODULEPATH=/LUSTRE/yoltla/tt/mf/:$MODULEPATH
module load intel/16.3.210/impi/5.1.3/vasp/5.4.1-y1
ulimit -s unlimited
srun mkdir -p /tmp/$SLURM_JOBID
cd $SLURM_SUBMIT_DIR
srun cp * /tmp/$SLURM_JOBID
scontrol show hostname $SLURM_NODELIST > hostlist.dat
mpiexec.hydra -bootstrap rsh -np 80 -f ./hostlist.dat vasp_std
rm WAVECAR
rm CHG*
mv * $SLURM_SUBMIT_DIR/
exit 0
~
~
~
~
```