



*Estabilización molecular del comportamiento de los lipoplejos aniónicos mediante las fuerzas de martini*

*Molecular stabilization of the behavior of anionic lipoplexes by means of martini forces*

*Estabilização molecular do comportamento de lipoplexos aniônicos por meio de forças de Martini*

Dalinda Ileana Quingatuña-Cali <sup>I</sup>  
[dquingatuna@esPOCH.edu.ec](mailto:dquingatuna@esPOCH.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0003-0105-0555>

Richard Willians Pachacama-Choca <sup>II</sup>  
[richard.pachacama@esPOCH.edu](mailto:richard.pachacama@esPOCH.edu)  
<https://orcid.org/0000-0003-0007-1901>

Victoria Alejandra Cevallos-Luzuriaga <sup>III</sup>  
[victoria.cevallos@esPOCH.edu.ec](mailto:victoria.cevallos@esPOCH.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0001-7442-8024>

**Correspondencia:** [dquingatuna@esPOCH.edu.ec](mailto:dquingatuna@esPOCH.edu.ec)

Ciencias Técnicas y Aplicadas  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 23 de mayo de 2022 \* **Aceptado:** 12 de junio de 2022 \* **Publicado:** 29 de julio de 2022

- I. Biofísica - Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.
- II. Doctor en Física - Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.
- III. Estudiante-Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.

## Resumen

El presente trabajo buscó estudiar y estabilizar de manera molecular el comportamiento del lipoplejo aniónico, la simulación molecular de este sistema se la realizó con grano grueso de Martini, el sistema tuvo sus parámetros iniciales, el mismo que se cambiaron y nos permitieron observar su comportamiento. La variación de los parámetros dio lugar a 3 sistemas aparte del inicial lo que permitió el estudio y comparación de los resultados. Se determinó los parámetros que permitieron que el sistema pueda ser más estable. La construcción del sistema fue mediante una caja de 120x120x200 Ångstroms el cual contiene al cilindro formado por el ADN y el lípido 1,2-dioleoilsn-glicero-3-fosfo-L-serina de sodio (DOPS) están expuestos en un modelo primitivo 1:1. La constante dieléctrica del sistema fue de 15, presión 1 bar y su temperatura de 303 K, debido a que el ADN, el lípido (DOPS) y los iones de sal están cargados surgen fenómenos de correlación de carga y correlación de tamaño, es decir, interaccionan entre sí por efecto de sus cargas. Para la configuración inicial se requirió que se solvate, minimice y equilibre su energía por lo que se intercambiaron las variables en los diferentes sistemas. El primero fue el sistema inicial con la bicapa, el lípido y el ADN, con concentraciones de -sol W: 90, -sol WF: 10, -sold: 0.47, cargas de BICAPA: -450, ADN: -4, DOPS: -, en otro se le añadió NaCl, con concentraciones añadidas de -salt: 0.15, cargas agregadas de Na: +1, Cl: -1, H: +1, O: -2, mientras que otro la carecía Na: 0, Cl: 0, con valores de distancia de 0, 15 y 3.5 nm respectivamente. El número de configuraciones dependió en gran parte de los resultados obtenidos frente a los cambios de la formación del sistema, valores del tamaño de la caja, distancia, concentración y carga. La agregación de iones al sistema hizo que llegado a un cierto punto este se estabilice y para contrarrestar las interacciones electrostáticas se empleó el formalismo de las sumas de Ewald. Se puede concluir de manera general que la concentración de sal en el sistema 2 fue de gran ayuda para que llegue a un determinado punto y se estabilice. Esto debido al modelo de la doble capa eléctrica porque la densidad de carga superficial aumentó y se produjo la inversión de cargas o sobrecarga del sistema. De esta manera los cationes y aniones cambiaron su comportamiento, haciendo que estos sean atraídos y dando origen a las interacciones electrostáticas tomando un valor de energía de interacción total de  $5.62030e+05$  kJ/mol en tu tiempo de 1040.577 s.

**Palabras claves:** estabilización molecular; lipoplejos aniónicos; fuerzas; Martini; ácido desoxirribonucleico (adn); doble capa eléctrica.

## Abstract

The present work sought to study and molecularly stabilize the behavior of the anionic lipoplex, the molecular simulation of this system was carried out with Martini coarse grain, the system had its initial parameters, the same ones that were changed and allowed us to observe its behavior. The variation of the parameters gave rise to 3 systems apart from the initial one, which allowed the study and comparison of the results. The parameters that allowed the system to be more stable were determined. The construction of the system was through a box of 120x120x200 Angstroms which contains the cylinder formed by the DNA and the lipid 1,2- dioleoylsn-glycero-3-phospho-L-serine sodium (DOPS) are exposed in a primitive model 1 :1. The dielectric constant of the system was 15, pressure 1 bar and its temperature 303 K, due to the fact that the DNA, the lipid (DOPS) and the salt ions are charged, phenomena of charge correlation and size correlation arise, that is, , interact with each other due to the effect of their charges. For the initial configuration, it was required to solvate, minimize and balance its energy, so the variables were exchanged in the different systems. The first was the initial system with the bilayer, the lipid and the DNA, with concentrations of -sol W: 90, -sol WF: 10, -sold: 0.47, BILAYER loadings: -450, DNA: -4, DOPS: -, in another NaCl was added, with added concentrations of -salt: 0.15, added charges of Na: +1, Cl: -1, H: +1, O: -2, while another lacked Na: 0, Cl: 0, with distance values of 0, 15 and 3.5 nm, respectively. The number of configurations depended largely on the results obtained against changes in system formation, box size values, distance, concentration and charge. The aggregation of ions to the system made it stabilize at a certain point and to counteract electrostatic interactions, the formalism of Ewald sums was used. It can be concluded in a general way that the salt concentration in system 2 was of great help in reaching a certain point and stabilizing. This is due to the electric double layer model because the surface charge density increased and the charge inversion or overloading of the system occurred. In this way, the cations and anions changed their behavior, causing them to be attracted and giving rise to electrostatic interactions, taking a total interaction energy value of 5.62030e+05 kJ/mol in your time of 1040.577 s.

**Keywords:** molecular stabilization; anionic lipoplexes; forces; Martini; deoxyribonucleic acid (dna); electric double layer

## Resumo

O presente trabalho buscou estudar e estabilizar molecularmente o comportamento do lipoplex aniônico, a simulação molecular deste sistema foi realizada com grão grosseiro Martini, o sistema teve seus parâmetros iniciais, os mesmos que foram alterados e nos permitiu observar seu comportamento. A variação dos parâmetros deu origem a 3 sistemas além do inicial, o que permitiu o estudo e comparação dos resultados. Foram determinados os parâmetros que permitiram ao sistema ser mais estável. A construção do sistema se deu através de uma caixa de 120x120x200 Angstroms que contém o cilindro formado pelo DNA e o lipídio 1,2-dioleoilsn-glicero-3-fosfo-L-serina sódica (DOPS) estão expostos em um modelo primitivo 1 : 1. A constante dielétrica do sistema foi 15, pressão 1 bar e sua temperatura 303 K, devido ao fato de que o DNA, o lipídio (DOPS) e os íons salinos estão carregados, surgem fenômenos de correlação de carga e correlação de tamanho, ou seja, interação entre si devido ao efeito de suas cargas. Para a configuração inicial, foi necessário solvatar, minimizar e balancear sua energia, então as variáveis foram trocadas nos diferentes sistemas. O primeiro foi o sistema inicial com a bicamada, o lipídio e o DNA, com concentrações de -sol W: 90, -sol WF: 10, -vendido: 0,47, cargas BILAYER: -450, DNA: -4, DOPS: - , em outro NaCl foi adicionado, com concentrações adicionadas de -sal: 0,15, cargas adicionadas de Na: +1, Cl: -1, H: +1, O: -2, enquanto outro não tinha Na: 0, Cl: 0, com valores de distância de 0, 15 e 3,5 nm, respectivamente. O número de configurações dependeu em grande parte dos resultados obtidos em relação às mudanças na formação do sistema, valores de tamanho de caixa, distância, concentração e carga. A agregação de íons ao sistema fez com que ele se estabilizasse em um determinado ponto e para neutralizar as interações eletrostáticas, utilizou-se o formalismo das somas de Ewald. Pode-se concluir de forma geral que a concentração de sal no sistema 2 foi de grande ajuda para atingir um determinado ponto e estabilizar. Isso se deve ao modelo de dupla camada elétrica, pois a densidade de carga superficial aumentou e ocorreu a inversão de carga ou sobrecarga do sistema. Desta forma, os cátions e ânions mudaram seu comportamento, fazendo com que fossem atraídos e dando origem a interações eletrostáticas, assumindo um valor total de energia de interação de 5,62030e+05 kJ/mol em seu tempo de 1040,577 s.

**Palavras-chave:** estabilização molecular; lipoplexos aniônicos; forças; Martini; ácido desoxirribonucleico (dna); dupla camada elétrica

## Introducción

Se puede definir a la terapia génica como la transferencia de genes a células específicas, produciendo un efecto terapéutico y pudiendo dar lugar a la corrección de un defecto genético; podría decirse también que es un conjunto de técnicas con las que se pueden mover las secuencias de ADN o ácido ribonucleico (ARN) al interior de células diana, buscando modular la expresión de ciertas proteínas que están alteradas y revertir el trastorno biológico producido. Existen ensayos clínicos que fueron realizados a principio de los 90, la primera terapia aprobada y empleada fue en Europa en el 2012, el problema sigue siendo entrar en las células adecuadas, sin ser tóxico para el resto del cuerpo. Muchos organismos han desarrollado medidas estrictas para bloquear la captación del ADN de su entorno y así poder evitar una inestabilidad genética.

El uso de virus como vectores no virales puede conducir a una fuerte respuesta inmunológica, ya que el ADN desnudo se degrada rápidamente debido a las exonucleasas, en tanto que, los virus como vectores pueden conllevar a una respuesta inmunológica fuerte, por esa razón se están desarrollando nuevos vectores no virales. La mayoría de ellos se utilizan en lípidos catiónicos o polímeros para la complejión del ADN cargado negativamente y ocultando el material genético de la degradación. Estos vectores lipídicos catiónicos han demostrado buenos resultados favoreciendo a la interacción electrostática espontánea entre las cargas negativas de los fosfolípidos y el ADN, sin embargo, no son favorables para la transfección y presentan niveles altos de citotoxicidad.

Por esta razón, en este trabajo se pretende utilizar vectores lipídicos aniónicos que son lipoplejos biocompatibles y presentan bajos niveles de toxicidad, pero debido a su carga impide que se asocie con el ADN, el objeto de estudio de esta investigación es tratar de estabilizar estos lipoplejos aniónicos. Las simulaciones de dinámica molecular (DM) constituyen una herramienta alternativa para estudiar los procesos moleculares en detalle atómico o casi atómico. El modelo de Martini se emplea para investigar el mecanismo molecular subyacente a la transferencia eficiente de ADN de los lipoplejos. El trabajo es modelar el lipoplejo aniónico utilizando una membrana biológica en un medio acuoso y mediante las fuerzas de Martini, ver su comportamiento y estabilizarlo.

Las membranas biológicas son los componentes primordiales de todos los organismos, se trata de estructuras esencialmente formadas por una bicapa de fosfolípido con proteínas incorporadas, que están presentes en las células biológicas, así como en los diferentes organelos. Las membranas biológicas son estructuras muy complejas formadas por varios tipos de moléculas: fosfolípidos, proteínas, etc.

Este modelo, propuesto por S.J. Singer y G. Nicolson en 1972, es el más aceptado para describir a las membranas biológicas. La estructura básica de la membrana es una bicapa lipídica donde las moléculas individuales pueden moverse como en un fluido bidimensional. La bicapa lipídica es una mezcla de varias clases de moléculas, en particular fosfolípidos y glicolípidos, más otras moléculas pequeñas como el colesterol. “Las proteínas de membrana se encuentran incrustadas en la bicapa lipídica” (Balbuena, Maldonado-Arce y Zapata, 2010).

La estructura de las membranas biológicas es posible porque los fosfolípidos pertenecen a una clase específica de moléculas, llamadas "anfifílicas", a las que también pertenecen los tensioactivos. Este nombre se debe a que parte de la molécula (la cabeza polar) es soluble en agua, mientras que la otra parte (la cola hidrófoba) es insoluble en dicho disolvente.

### **Membranas lipídicas**

Los lípidos cumplen tres funciones generales. Primero, los lípidos se utilizan para el almacenamiento de energía, principalmente como triacilglicerol y ésteres de esterilo, en las gotas de lípidos. Éstas funcionan principalmente como depósitos anhidros para el almacenamiento eficiente de las reservas calóricas y como almacenes de componentes de ácidos grasos y esteroides que son necesarios para la biogénesis de las membranas. En segundo lugar, la matriz de las membranas celulares está formada por lípidos polares, que constan de una parte hidrofóbica y otra hidrofílica. La propensión de las partes hidrofóbicas a auto asociarse (impulsadas entrópicamente por el agua), y la tendencia de las partes hidrofílicas a interactuar con el medio acuoso y entre sí, es la base física de la formación espontánea de las membranas. Este principio fundamental de los lípidos anfipáticos es una propiedad fisión y fusión, características que son esenciales para la división celular, la reproducción biológica y el tráfico de membranas intracelulares. Los lípidos también permiten que determinadas proteínas de las membranas se agreguen y que otras se dispersen.

Por último, los lípidos pueden actuar como primeros y segundos mensajeros en los procesos de transducción de señales y reconocimiento molecular. La degradación de los lípidos anfipáticos permite que se produzcan fenómenos de señalización bipartita, que pueden ser transmitidos dentro de una membrana por las porciones hidrofóbicas de la molécula y también propagados a través del citosol por las porciones solubles (polares) de la molécula. En las células, los lípidos pueden adoptar varias fases fluidas y sólidas, que se caracterizan por una disposición espacial y una libertad



de movimiento diferentes de cada lípido con respecto a sus vecinos. Los enfoques biofísicos han definido los principios de la coexistencia de dos fases fluidas (con características físicas diferentes dentro de un mismo plano de la membrana) que están delimitadas por un límite de fase, y las consecuencias en la organización de la membrana.

## **Lípidos**

Son un grupo de biomoléculas que se caracterizan por ser poco o nada solubles en agua y, por el contrario, muy solubles en disolventes orgánicos no polares. Esta característica estructural común es responsable de su insolubilidad en agua y de su solubilidad en solventes no polares. “Los lípidos desempeñan en las células vivas una gran variedad de funciones, entre las que destacan las de carácter energético y estructural” (Nelson y Cox, [2005]).

## **Fosfolípidos**

Los fosfolípidos están en el grupo de los lípidos saponificables complejos, estos son lípidos que poseen en su composición un ácido graso cuya estructura molecular además de C, H y O, tienen N, P, S o un glúcido. Son las principales moléculas constitutivas de la doble capa lipídica de la membrana plasmática; por lo que se los denomina Lípidos de Membrana y también son moléculas anfipáticas, dentro de estos se encuentran: los fosfolípidos y los esfingolípidos. “Un fosfolípido está compuesto de un glicerol unido a dos ácidos grasos y a un radical fosfato que se enlaza a una base orgánica, son moléculas anfipáticas debido al doble carácter que presentan estas moléculas, ya que por un lado son hidrofílicas y por otro son hidrofóbicas” (Nelson y Cox, [2005]).

## **Ácido desoxirribonucleico (adn)**

Los ácidos nucleicos son los portadores de la información genética celular y existen dos tipos de ácidos nucleicos: el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). El ADN es el constituyente de los genes y por ello, es el portador de la información genética. Con la replicación del ADN durante el proceso celular los caracteres genéticos se transmiten a las células descendientes creando cadenas de ADN estructurales que son complementarias a la estructura original, esto puede producir cadenas de ADN duplicadas en células hijas, similares a las parentales

de la célula original. “Algunos virus utilizan ARN como material genético, aunque no es lo habitual y en estos casos el ARN forma una única cadena” (Illana, 2014).

Una molécula de ADN es un polímero formado por enlaces covalentes de miles de desoxinucleótidos, este desoxinucleótido es conocido como la unidad estructural del ADN, contiene un grupo fosfato, una pentosa o azúcar de 5 carbonos y una base nitrogenada. “El ADN posee 4 bases nitrogenadas: adenina (A) y guanina (G), las cuales se derivan de la purina, y citosina (C) y timina (T), que se derivan de la pirimidina” (Illana, 2014).

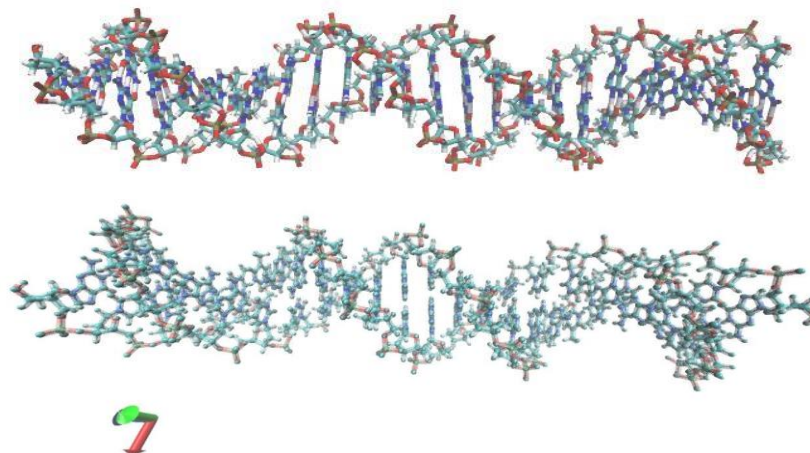
## Metodología

Se puede decir que las simulaciones son métodos computacionales que sirven para comprender el comportamiento de varios elementos pertenecientes al sistema biológico como objeto de estudio, además son un gran complemento para estudios teóricos experimentales. Sin embargo, usando grano grueso (CG, con sus siglas en inglés) es una de las posibles maneras para realizar el modelado molecular y de cierta manera conjugarlo con técnicas experimentales, ya que tiene como objetivo principal representar un sistema físico con menos grados de libertad que los existentes en el sistema. . “En el caso de los sistemas macromoleculares, lo que se suele hacer es agrupar los átomos de esas moléculas para construir partículas a nivel superior que se muevan coherentemente con un grado de libertad” (Bueren-Calabuig, 2014).

La modelación con grano grueso, CG por sus siglas en inglés permite simular el comportamiento de un sistema complejo para ello, lo divide en componentes mucho más simples. La combinación de los enfoques TOP-DOWN (de arriba hacia abajo) y BOTTOM-UP (de abajo hacia arriba) permite que los sistemas puedan ser construidos según cada necesidad. Primero preparamos el ADN descargando el archivo .pdb del sitio web de Martini (<http://cgmartini.nl/>), esta estructura corresponde a una secuencia de ADN con 24 bases en cada hebra ([CGCGAATTCGCG]2), además, es negativa y puede ser visualizada en VMD.

Para transformar una estructura de ADN atómico en una estructura CG, usaremos el script martinize-dna.py el cual viene dado en el paquete antes descargado y a través del terminal de Ubuntu se llama a Python, pero antes de ejecutar martinize-dna.py, debemos eliminar las moléculas de iones y agua del archivo .pdb. Modificamos el archivo 24bp.pdb quitando las moléculas de agua a través de VMD, ahora el archivo 24bp\_cleaned.gro ya es compatible con el script martinize-dna.py y podemos realizar la transformación de todos los átomos (AA) a CG.





**Figura 1:** Eliminación mediante VMD de las moléculas de iones y agua del ADN (24bp.pdb)

La salida incluye un CG.pdb y los archivos CG.itp y usaremos una red elástica rígida para implicar una estructura helicoidal estricta en nuestro ADN. El resultado siempre debe ser leído, además se debe verificar si el número de cadenas o pares de bases especificado coincide con lo que esperamos. En nuestro caso, deberán ser dos cadenas (A y B) cada una con 24 nucleótidos, también necesitamos rotar el ADN de modo que esté paralelo a la membrana para hacerlo usaremos GROMACS.

Se entiende que los átomos con carácter iónico o iones, es decir, un anión y un catión, estos pueden permanecer unidos gracias a la atracción electrostática que se establece entre ambos debido a que poseen carga opuesta, por lo que se dice que se ha formado un enlace iónico. Este tipo de enlaces se presentan comúnmente en cristales de compuestos salinos como el cloruro de sodio y se conocen también como puentes salinos o interacciones electrostáticas.

Gracias a las interacciones entre moléculas de diferente grado de polaridad o carga eléctrica se da lugar a las fuerzas de atracción intermolecular ya que por su baja estabilidad y un periodo de corta duración se las han asignado como interacciones débiles. Eso sí, dependiendo del tipo de moléculas que interactúan y sus características específicas al momento de interactuar, estas fuerzas débiles son distintas.

La bicapa, el ADN y el lípido (DOPS) están sumergidos en un modelo primitivo 1:1, tienen la misma constante dieléctrica  $\epsilon=15$  y temperatura  $T= 303$  K. Gracias a que el ADN, el lípido (DOPS)

y los iones de sal están cargados surgen fenómenos de correlación de carga y correlación de tamaño, es decir, interaccionan entre sí por efecto de sus cargas.

Ahora necesitamos generar una caja de simulación que contenga nuestro modelo CG de ADN y una bicapa simétrica con la composición lipídica deseada. Para construir la membrana, apuntaremos a una proporción de 4:1 de 1,2- dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina de sodio (DOPS). Para ello, utilizaremos `insane.py` que es un programa de Python desarrollado internamente el cual genera una configuración de CG inicial utilizando un enfoque basado en cuadrículas. Este procedimiento convierte a `insane` en uno de los constructores de estado inicial más rápidos para membranas con o sin proteína(s) incorporada(s). La última versión estable de `insane` puede descargarse de nuestra página web ([cgmartini.nl](http://cgmartini.nl) / descargas / herramientas). El `insane` se define el DOPS y la cabeza es 'S y P', los valores de glicerol 'G G' y las colas del lípido son "CDCC CDCC", pero esto es para cuando utilizamos un lípido que no está definido en la lista del `insane.py`; en nuestro caso si está definido. Ejecutamos el código en el terminal de Ubuntu llamando a Python con el ADN rotado y el lípido DOPS, entonces, se define que el tamaño de la caja es -x 120, -y 120 y -z 200 Å,

Partimos de la molécula de ADN la cual la vamos a recentrar moviendo la posición de la molécula con GROMACS, con el código `editconf` se trasladará la caja de 12 12 12 a 6 6 6. Ahora debemos añadir solvente al sistema (aumentar agua), entonces tomamos el archivo `.gro` uno con agua y otro con ADN (DOPS\_DNA.gro), dicha herramienta los une replicando el solvente y solvatando el ADN. También quitaremos el agua que se encuentra por los lípidos y ADN usando VMD. Como DOPS es un lípido predeterminado, su topología ya viene dada en el archivo descargado de Martini como `.itp`. Para generar un complejo mayor, copiaremos la configuración de la membrana de ADN a lo largo de su eje perpendicular al canal normal. Debemos generar un archivo superior que coincida con la composición y el orden de "DOPS\_DNA.gro" y hacer uso de los archivos de topología correctos, transformamos al sistema electroneutral

Minimizamos y equilibramos la energía, para el equilibrio del sistema se deben realizar 250 000 pasos en un paso de tiempo de 3000 s, para lo cual se usará el acoplamiento de presión anisotrópica y el barostato berendsen para mejorar la estabilidad. Las condiciones iniciales que se toma para el plano son de un grosor de 5 nm, esto permite correlaciones dentro de la caja y sus valores son: X= 12 nm , Y=120 nm y Z=20 nm

Una vez que se ha construido el sistema con el mapeo de CG el cual se ha mencionado que se basa en 4:1, es decir, 4 átomos pesados se representan en 1 centro de interacción.

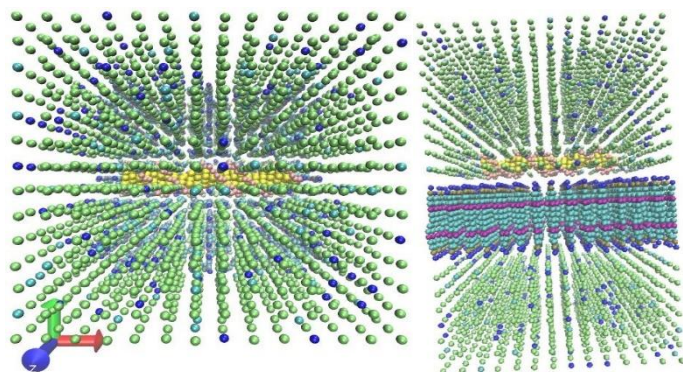
Según (Marrink et al., 2007b) Las interacciones de enlace entre sitios químicamente conectados, los enlaces se describen mediante un potencial armónico débil  $V_{bon}(R)$  la cual se expresa en forma de un potencial armónico de Hooke.  $V_{bon}(R) = \frac{1}{2} K_{bond}(R - R_{bond})^2$ . Con una distancia de equilibrio entre los átomos  $R_{bond} = \sigma = 0.47 \text{ nm}$  y una fuerza constante de  $K_{bond} = 1250 \text{ KJ/mol.nm}^2$ . Las interacciones de LJ se excluyen entre las partículas enlazadas, las cuales en promedio están algo más cerca unas de otras a diferencia de las partículas vecinas no enlazadas (para las que la distancia de equilibrio es  $2^{1/6} \sigma$ ), la rigidez de la cadena se utiliza un potencial armónico débil  $V_{angl}(R)$  del tipo coseno para los ángulos.  $V_{angl}(\theta) = \frac{1}{2} K_{angle} \{(\cos(\theta) - \cos(\theta_0))\}^2$ . No se excluyen las interacciones de LJ entre los segundos vecinos más cercanos, para las cadenas alifáticas la constante de fuerza se mantiene en  $K_{angle} = 25 \text{ KJ/mol}$  con un ángulo de enlace de equilibrio de  $\theta_0 = 180^\circ$ . Se utiliza la función de la Energía Potencial de Lennard-Jones (LJ) desplazada para poder describir las interacciones no enlazadas.  $U_L(r) = 4 \epsilon_{ij} [(\sigma_{ij}/r)^{12} - (\sigma_{ij}/r)^6]$ . El mismo tamaño efectivo  $\sigma = 0.47 \text{ nm}$  para cada par de interacciones. Las interacciones de Van der Waals entre los pares de átomos se pueden calcular mediante reglas de combinación denominada Lorentz-Berthelot.  $\sigma_{ij} = (\sigma^i + \sigma^j)/2$  y  $\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i + \epsilon_j}$ , calculando  $\sigma$  de las interacciones como la media aritmética del par de átomos y el  $\epsilon$  como la media geométrica de los valores de  $\sigma$ . Además de la interacción de LJ, los grupos cargados tipo Q (Q-type) llevan una carga completa  $q_{ij}$  interactuando a través de una función de Energía Potencial Coulómbica desplazada.  $U_e(r) = q_i q_j / 4\pi\epsilon_0\epsilon_r r$ ,  $\epsilon_r = 15$  para el apantallamiento explícito. Este cambio fue necesario para equilibrar el aumento de la fuerza de hidratación de muchos de los tipos de partículas CG. Con la suma de Ewald sobre el sistema se genera las condiciones periódicas. Formamos un modelo de Doble Capa Eléctrica, donde la distribución se define por Poisson Boltzmann como:  $\rho_i(r) = \rho_i^0 \exp(-\beta w_i(r))$ , donde  $\rho_i(r)$  y  $\rho_i^0$  son la densidad de iones de la especie  $i$  a una distancia  $r$  de la superficie. El número de pasos en el script es de 250 000 pasos, lo que corresponde a un tiempo de 3000 segundos (s) aproximadamente. Se toma las cargas individuales de cada elemento DOPS: -, ADN: -4, Na: +1, Cl: -1, BICAPA: -, H: +1, O: -2. Distancia entre plano y cilindro son de 2: 3.5 y 15 nm.

**Figura 2:** Cambio del tamaño de caja, valores de distancia y concentración para los diferentes sistemas.

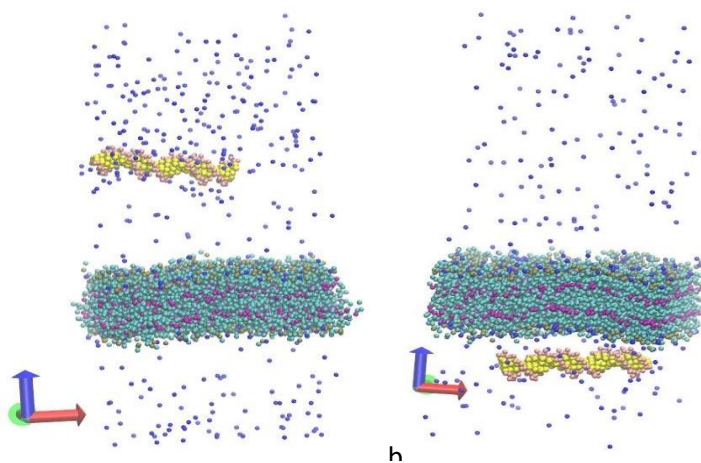
FORMACIÓN DEL SISTEMA	TAMAÑO DE LA CAJA (nm)	DISTANCIA (nm)	CONCENTRACIÓN (mol/l)	CARGA (C/m <sup>2</sup> )
<i>Bicapa +ADN + H<sub>2</sub>O</i>	<b>Grosor: 5</b>	<b>-dm: 0</b>	<b>-sol W: 90 -sol WF: 10 -sold: 0.47</b>	<b>BICAPA: -450 ADN: -4 H: +1 O: -2</b>
<i>Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + H<sub>2</sub>O</i>	<b>-x: 12 -y: 12 -z: 20</b>	<b>-dm: 3.5</b>	<b>-sol W: 90 -sol WF: 10 -sold: 0.47</b>	<b>BICAPA: -450 ADN: -4 DOPS: - H: +1 O: -2</b>
<i>Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sin Sal (Sin NaCl + H<sub>2</sub>O)</i>	<b>-x: 12 -y: 12 -z: 30</b>	<b>-dm: 15</b>	<b>-sol W: 90 -sol WF: 10 -sold: 0.47</b>	<b>BICAPA: -450 ADN: -4 DOPS: - Na: 0 Cl: 0 H: +1 O: -2</b>
<i>Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sal (NaCl) + H<sub>2</sub>O</i>	<b>-x: 12 -y: 12 -z: 20</b>	<b>-dm: 3.5</b>	<b>-sol W: 90 -sol WF: 10 -sold: 0.47 -salt: 0.15</b>	<b>BICAPA: -450 ADN: -4 DOPS: - Na: +1 Cl: -1 H: +1 O: -2</b>

Para la construcción de la bicapa lipídica se solvató el sistema, el mismo que previamente fue rotado y trasladado, la caja de agua CG está a una temperatura de 303 K y 1 bar de presión, esto

nos dio como resultado la bicapa con ADN y agua. Luego, guardamos el sistema quitando el agua que se solapa con la membrana y el ADN con VMD.

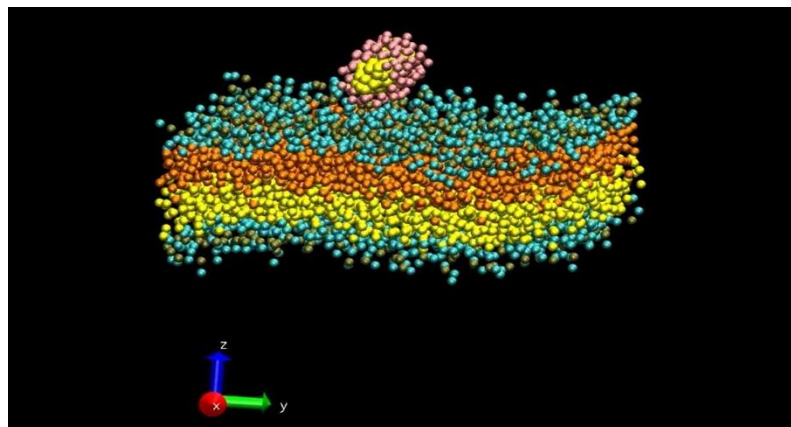


**Figura 3:** Creación de bicapa con ADN. a) Vista en un plano XYZ+ b) Vista de rotación



**Figura 4:** a) Simulación del sistema 3: Lípido (DOPS) + ADN + Sin Sal (Sin NaCl). a) Antes de darle los parámetros de simulación. b) Después de darle los parámetros de simulación





**Figura 5:** Video de la simulación del sistema 2: Lípido (DOPS) + ADN + Sal (NaCl)

## Resultados

En la tabla 2 podemos visualizar los valores de los diferentes sistemas realizados. Si comparamos cada uno de los valores obtenidos, podemos observar que el valor de la energía es mayor en el primer sistema ( $-5.62309e+05$  kJ) el cual está formado por Bicapa +ADN + H<sub>2</sub>O. La temperatura se mantiene casi en el mismo orden en los 3 sistemas, a diferencia de la presión que en el sistema formado por Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sal (NaCl) + H<sub>2</sub>O es mucho más bajo ( $9.87259e-01$  bar) los valores de los resultados con los cambios en los parámetros expuestos se deben a las interacciones moleculares de los diferentes sistemas, ya que estas vieron afectadas de las iniciales.

**Figura 6:** Comparación de los valores obtenidos en cada sistema

<i>FORMACIÓN DEL SISTEMA</i>	<i>RESULTADOS</i>	<i>VALORES</i>
<b>Bicapa +ADN + H<sub>2</sub>O</b>	<i>Energía total</i>	$-5.62309e+05$
	<i>Temperatura</i>	kJ/mol
	<i>Presión</i>	$3.20014e+02$ K
	<i>Constante dieléctrica</i>	$1.06245e+00$ bar
	<i>Fuerza Electrostática</i>	15
	<i>Tiempo</i>	$-1.01236e+04$ N 2027.24 s



<b>Bicapa + ADN</b> + <b>Lípido (DOPS)</b> + <b>Sin Sal (Sin NaCl + H<sub>2</sub>O)</b>	<i>Energía total</i>	-6.82446e+05
	<i>Temperatura</i>	kJ/mol
	<i>Presión</i>	3.20024e+02 K
	<i>Constante dieléctrica</i>	1.08274e+00 bar
	<i>Fuerza Electrostática</i>	15
	<i>Tiempo</i>	-9.77352e+03 N 1323.026 s
<b>Bicapa + ADN</b> + <b>Lípido (DOPS)</b> + <b>Sal (NaCl) + H<sub>2</sub>O</b>	<i>Energía total</i>	-5.62030e+05
	<i>Temperatura</i>	kJ/mol
	<i>Presión</i>	3.20035e+02 K
	<i>Constante dieléctrica</i>	9.87259e-01 bar 15
	<i>Fuerza Electrostática</i>	-9.98117e+03 N
	<i>Tiempo</i>	1040.577 s

Las interacciones electrostáticas se dan entre iones (cationes y aniones) las cuales tienen carga positiva y negativa respectivamente, estas interacciones pueden ser atractivas o repulsivas lo cual dependerá de los signos de las cargas. Una de las principales causas por las que la presión sea baja en el sistema con NaCl es porque las interacciones electrostáticas son favorables porque son muy fuertes, estas interacciones electrostáticas dentro de un cristal de cloruro de sodio se llaman enlaces iónicos. Se consideran interacciones no covalentes cuando un solo catión y anión están juntos dentro de una proteína o dentro de un ADN o ARN plegado, estas pueden ser fuertes y de largo alcance.

Cabe mencionar que las fuerzas electrostáticas disminuyen gradualmente con respecto a la distancia ( $1/r^2$ ), donde  $r$  es la distancia entre los iones. La principal interacción estabilizadora entre los oxígenos de los fosfatos del ADN (carga = -1) y los iones de magnesio (carga = +2), son las interacciones electrostáticas, en el plegamiento de las proteínas, del ARN y la hibridación del ADN dichas interacciones dependen de la concentración de sal y del pH del medio. Se dice que las interacciones electrostáticas entre las cadenas laterales de aminoácidos aniónicos y catiónicos son frecuentes en las proteínas, los pares de iones conocidos como puentes salinos se forman cuando un grupo de un aminoácido catiónico se sitúa a 3.0 a 5.0 Å alrededor del grupo de un aminoácido

aniónico los cuales están unidos por interacciones electrostáticas además de los enlaces de hidrogeno.

Dado a que los iones en una solución acuosa generalmente tienden a permanecer solvatados, eso quiere decir que solo interaccionan brevemente. En las moléculas en las que el ion (catión o anión) está encerrado en regiones de la molécula este tiene poco contacto con el agua, por lo tanto, buscarán a un ion de carga opuesta para formar las interacciones electrostáticas siempre y cuando los iones se puedan acercar lo suficiente. Tomando en cuenta que nuestra molécula de ADN (carga negativa) encierra al lípido (DOPS), dando lugar al lipoplejo y junto con la bicapa se encuentran en una solución acuosa estas interaccionaron solo por momentos, por ello se buscó añadir sal (NaCl) para que se formen las interacciones electrostáticas a medida que se vayan acercando.

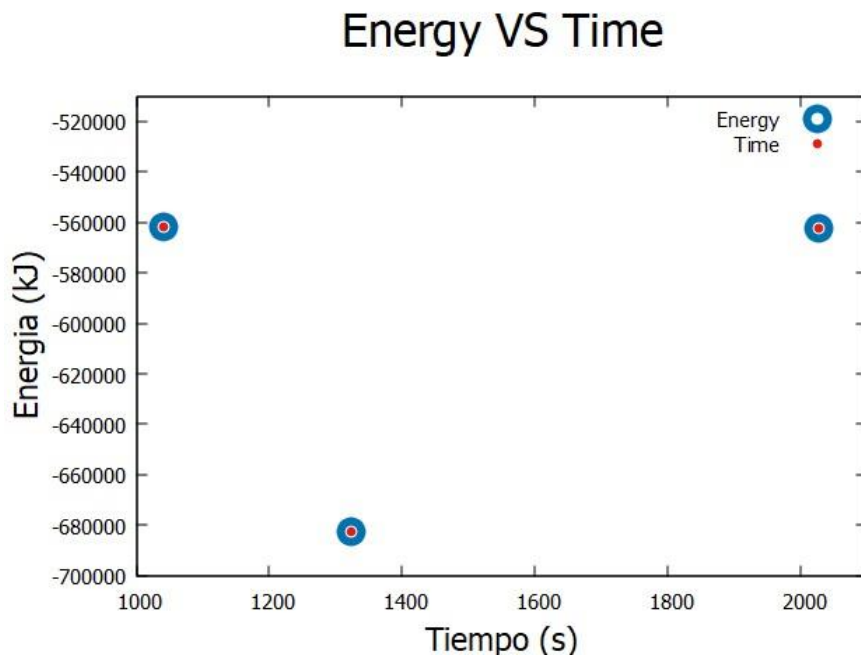
La constante dieléctrica  $\epsilon$  refleja la tendencia del medio a apantallar especies cargadas unas de las otras. En el vacío  $\epsilon$  es 1, en el interior de una proteína es alrededor de 4 y en el agua es 80. En los sistemas biológicos es complejo calcular los efectos electrostáticos, una de las causas es por la falta de uniformidad del entorno dieléctrico. Los microambientes dieléctricos son complejos y existen tanto variables con menor apantallamiento de cargas en regiones de cadenas laterales de los hidrocarburos como variables con mayor apantallamiento en regiones de cadenas laterales polares. En nuestros sistemas formados  $\epsilon$  permanece constante y tomando en cuenta todo lo mencionado podemos decir que las fuerzas electrostáticas en el sistema 2 formado por Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sal (NaCl) + H<sub>2</sub>O no son tan débiles y llega un punto en el que el sistema se vuelve estable.

Se debe destacar también el fenómeno de la sobrecarga que también se lo conoce como inversión de carga, este es un proceso mediante el cual una partícula coloidal cargada puede llegar a comportarse como si tuviera una carga de signo contrario en presencia de un electrolito. Dicho efecto se ve favorecido cuando el electrolito es de tipo asimétrico, siendo el contraión quien presenta una valencia mayor que la unidad, por lo que ha tenido algunas aplicaciones, una de las más destacadas es aquella destinada a provocar una sobrecarga en las moléculas de ADN de ciertos virus para combatir algunas de las infecciones dadas.

El modelo primitivo DCE por el contrario si tiene en cuenta el tamaño iónico de las moléculas y de esta manera podemos estudiar el efecto de las correlaciones de corto alcance las cuales se deben al volumen de exclusión de los iones con el uso de las teorías mecano estadísticas o simulaciones

de Monte Carlo. El estudio de los coloides en presencia de electrolitos multivalentes en los últimos años ha sido de gran interés tanto a nivel industrial, tecnológico, pero sobre todo científico.

Los valores de energía total determinados para cada sistema son negativos, teniendo en cuenta los parámetros de distancia, concentración y carga. El sistema con energía más alta es el primero (Bicapa +ADN + H<sub>2</sub>O), mientras que el sistema con menor energía es el segundo (Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sin Sal (Sin NaCl + H<sub>2</sub>O)) y la energía del tercer sistema (Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sal (NaCl) + H<sub>2</sub>O) es la intermedia todo esto se debe a lo descrito anteriormente, las interacciones electrostáticas son las responsables del comportamiento de los aniones y cationes del sistema, además en esta investigación se buscó que dichas interacciones se haga entre aniones lo que fue posible en un periodo corto de tiempo y también gracias al modelo primitivo de la doble capa eléctrica. Con respecto al tiempo se puede decir que el más corto fue del segundo sistema (sin sal), mientras el más largo fue del primer sistema porque da lugar a la formación del mismo.



**Figura 7:** Gráfico de Energía total VS Tiempo de los sistemas 1, 2 y 3, correspondientes a 1) Bicapa +ADN + H<sub>2</sub>O; 2) Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sin Sal (Sin NaCl + H<sub>2</sub>O) y 3) Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sal (NaCl) + H<sub>2</sub>O

## Conclusiones

Se buscó estabilizar molecularmente el comportamiento de un lipoplejo aniónico, en este caso fue el DOPS, pero debido a la carga negativa del grupo polar del lípido aniónico resultaba imposible la asociación con el ADN (carga negativa), según la literatura se debe a que la fuerza electrostática existente entre los grupos fosfato del ADN y el grupo aniónico del lípido es repulsiva. A pesar de esto, es posible que dicho efecto se mitigue si se usa cationes divalentes los cuales anulan las repulsiones electrostáticas, facilitando la formación del lipoplejo.

Los valores de energía total determinados para cada sistema son negativos, teniendo en cuenta los parámetros de distancia, concentración y carga. El sistema con energía más alta es el primero (Bicapa + ADN + H<sub>2</sub>O) con un valor de  $-5.62309e+05$  kJ/mol, mientras que el sistema con menor energía es el segundo (Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sin Sal (Sin NaCl + H<sub>2</sub>O)) cuyo valor fue de  $-6.82446e+05$  kJ/mol y la energía del tercer sistema (Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sal (NaCl) + H<sub>2</sub>O) con un valor de  $-5.62030e+05$  kJ/mol es la intermedia, todo esto se debe a lo descrito anteriormente, las interacciones electrostáticas son las responsables del comportamiento de los aniones y cationes del sistema, además en esta investigación se buscó que dichas interacciones se haga entre aniones lo que fue posible en un periodo corto de tiempo y también gracias al modelo primitivo de la doble capa eléctrica. Es importante mencionar el tiempo de duración de cada simulación, en este caso en la escala de los segundos, el tiempo del primer sistema es de 2027.24 s, del segundo 1040.577 s y del tercero 1323.026 s, con lo que se puede decir que el mayor tiempo fue del primer sistema, puesto que se inicia la formación de este, pero el tiempo que se demoró en la obtención de los resultados de los diferentes valores fue de 3 días.

La energía total de interacción del sistema 2 (Bicapa + Lípido (DOPS) + ADN + Sal (NaCl)) fue de  $-5.62030e+05$  kJ/mol, uno de los factores determinantes para la energía de interacción es que las fuerzas electrostáticas disminuyen gradualmente con respecto a la distancia ( $\frac{1}{r^2}$ ),  $r$  donde  $r$  es la distancia entre los iones. Dicho sistema es aquel que se logró estabilizar por un periodo de tiempo corto (2 s) en un cierto punto de la simulación, además, la presión en este sistema fue baja con un valor de  $9.87259e-01$  bar y una de las principales causas es porque las interacciones electrostáticas son fuertes. En los sistemas formados la constante dieléctrica ( $\epsilon$ ) permanece constante con un valor de 15 y tomando en cuenta todo lo mencionado podemos decir que las fuerzas electrostáticas en el sistema 2 formado por Bicapa + ADN + Lípido (DOPS) + Sal (NaCl) + H<sub>2</sub>O no son tan débiles y llega un punto en el que el sistema se vuelve estable. Además, gracias al fenómeno de la doble capa eléctrica que se caracteriza por cuantificar las fuerzas de interacción electrostática entre la

superficie de la fibra cargada y los iones electrolíticos que están a su alrededor, se puede entender el comportamiento de las cargas en el sistema.

Los parámetros que nos permitieron ver que el lipoplejo estaba estable fueron que los iones en una solución acuosa generalmente permanecen solvatados, es decir, su interacción es breve, pero en las moléculas en las que el ion (catión o anión) está encerrado en regiones de la molécula este tiene poco contacto con el agua, por lo tanto, buscarán a un ion de carga opuesta para formar las interacciones electrostáticas siempre y cuando los iones se puedan acercar lo suficiente. Tomando en cuenta que el lípido (DOPS) encierra al ADN (carga negativa) dando lugar al lipoplejo, las cuales se encuentran en una solución acuosa interactuando solo por momentos, se buscó añadir sal (NaCl) al sistema para que formen las interacciones electrostáticas a medida que se vayan acercando. Gracias al fenómeno de la doble capa eléctrica se puede decir que el lipoplejo se estabiliza y es biocompatible con la membrana la cual llega a tener un comportamiento positivo.

## Referencias

1. **ALVARO, P., RODRIGO, N. y MARIO, S.**, *Introducción a las Simulaciones Computacionales.* ,
2. [sin fecha],
3. **ANDRADE, S.K.S.**, *Simulación por Dinámica Molecular del Empleo de las Saponinas Dioscina y Escina como Tensioactivos en la Extracción de Petróleo.* [en línea], [sin fecha], Disponible en: <http://www.dspace.espol.edu.ec/handle/123456789/38257> LK - link%7C<http://www.dspace.espol.edu.ec/handle/123456789/38257> SRC - BaiduScholar FG -
4. 0.
5. **BAEZ-CASTILLO, L.**, *Simulación por dinámica molecular de membranas de fosfolípidos usando GROMACS.* [en línea], pp. 156. 2013, Disponible en: <http://repositorioinstitucional.uson.mx/handle/unison/1723>.
6. **BALBUENA, L., MALDONADO-ARCE, A. y ZAPATA, E.**, *Elasticidad de las membranas*
7. *biológicas. Martínez- y Hernández- Revista Mexicana de Física, Vol. 56, págs. . En: [Original String]:Elasticidad de las membranas biológicas. Martínez-Balbuena, L., Maldonado-Arce, A. y Hernández-Zapata, E. 2010. 1, 2010, Revista Mexicana de Física, Vol. 56, págs. 107-122., vol. 1 SRC-B, pp. 107-122. 2010,*
8. **BARRACHINA, F.**, *Liposomas.* [aut. libro] A. Muro Álvarez, y otros. En: [Original
9. *String]:Barrachina, F. 2015. Liposomas.* [aut. libro] A. Muro Álvarez, y otros. Educafarma



10. *3.0White papers sobre innovación aplicada y divulgación científica en el área de las Ciencias Bio-Sanitarias. Bogotá : Decanato de la Fa, 2015.SRC - BaiduScholarFG - 0, Educafarma*
11. *30White papers sobre innovacin aplicada y divulgacin cientfica en el rea de las Ciencias BioSanitarias Bogot Decanato de la Fa, 2015,*
12. *Bioquímica: texto y atlas - Jan Koolman, Klaus-Heinrich Röhm - Google Libros. [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 7 marzo 2022]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=f61Mvdv160C&printsec=copyright#v=onepage&q&f=false>.*
13. **BRUININKS, B.M., SOUZA, P.C., INGOLFSSON, H. y MARRINK, S.J.,** *A molecular view on the escape of lipoplexed DNA from the endosome. eLife [en línea], vol. 9. [sin fecha],Disponible en:*
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&Link>
15. [Name=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](#)
16. [Articles&IdsFromResult=32297853&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum.](#)
17. **BRUININKS, B.M.H., SOUZA, P.C.T. y MARRINK, S.J.,** 2019. *A Practical View of the Martini Force Field. Methods in Molecular Biology [en línea]. S.l.: Humana Press Inc., pp.*
18. 105-127. [Consulta: 12 agosto 2020]. Disponible en: [https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-9608-7\\_5](https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-9608-7_5).
19. **BUEREN-CALABUIG, J.A.,** *Dinámica molecular. Bioinformática*, pp. 425-442. 2014,
20. **DELGADO, M.G., SANTAMARTA, E., SÁIZ, A., LARROSA, D., GARCÍA, R. y OLIVA, P.,** *Fluctuating neurological symptoms in demyelinating disease mimicking an acute ischaemic stroke. BMJ case reports [en línea], vol. 2012. [sin fecha],Disponible en:*
21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&Link>
22. [Name=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](#)
23. [Articles&IdsFromResult=22602832&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum.](#)
24. **FIGUEIREDO, S., y otros.** *En: [Original String]:Figueiredo, S., y otros. 2014. Conjugation of Gold nanoparticles and liposomes for combined vehicles of drug delivery in cancer. [aut.*
25. *libro] A. Seifalian. Nanomedicine. s.l. : One Central Press, 2014.SRC - BaiduScholarFG - 0, Conjugation of Gold nanoparticles and liposomes for combined vehicles of drug delivery in cancer aut libro A Seifalian Nanomedicine sl One Central Press, 2014,*
26. *Fosfolípidos: características, estructura, funciones, tipos. [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 6 marzo 2022]. Disponible en: <https://www.lifeder.com/fosfolipidos/>.*



27. **FRUCTUOSO, M., RACHDI, L., PHILIPPE, E., DENIS, R.G., MAGNAN, C., LE STUNFF, H., JANEL, N. y DIERSSEN, M.**, *Corrigendum to «Increased levels of inflammatory plasma markers and obesity risk in a mouse model of Down syndrome» [Free Radic. Biol. Med. 114 (2018) 122-130]. Free radical biology & medicine [en línea]*, vol. 118, pp. 150. [sin fecha],ISSN 0891-5849. Disponible en:
28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&Link>
29. [Name=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](#)
30. [Articles&IdsFromResult=29525132&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum.](#)
31. **GARCÍA LUIS, M.H.**, *Coordinadores: Biología celular y molecular [en línea]. S.l.: s.n., 2003. ISBN 9702603870. Disponible en:* <https://oncousd.files.wordpress.com/2015/06/biologiacelular-y-molecular.pdf>.
32. **HAMM, M. y KOZLOV, M.M.**, *Elastic energy of tilt and bending of fluid membranes. European Physical Journal E [en línea]*, vol. 3, no. 4, pp. 323-335. 2000, [Consulta: 12 agosto 2020].
33. ISSN 12928941. DOI 10.1007/s101890070003. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s101890070003>.
34. **HARPER**, *Bioquímica ilustrada. S.l.: s.n., 2014. ISBN 9780874216561.*
35. **HUANG, L. y LI, S.**, *Liposomal gene delivery: A complex package. Nature Biotechnology [en línea]*, vol. 15, no. 7, pp. 620-621. 1997, [Consulta: 12 agosto 2020]. ISSN 10870156. DOI 10.1038/nbt0797-620. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nbt0797-620>.
36. **ILLANA, J.**, *Biología molecular y estructura del ADN. Anales de la Real Sociedad Española de Química*, vol. 110, no. 3, pp. 234-240. 2014,ISSN 1575-3417.
37. **INTRODUCCIÓN**, [sin fecha]. S.l.: s.n. **ISAMAT, M.**, *Actualización terapéutica: terapia génica. s.l. : Fundación Echevarne, . En:*
38. [Original String]:*Isamat, M. 2019. Actualización terapéutica: terapia génica. s.l. : Fundación Echevarne, 2019.SRC - BaiduScholarFG - 0, 2019,*
39. **ISRAELACHVILI, J.N.**, *Intermolecular and Surface Forces: Third Edition. Intermolecular and Surface Forces: Third Edition*, pp. 1-676. 2011,DOI 10.1016/C2011-0-05119-0.
40. **IYAD, S., HAYEL, A., ANAN, H. y RUBA, A.**, *The Optimum Maximum Allowed... 24. Journal of the Arab American University*, no. 2. 2016,
41. **JOHANSSON, M.P.**, y otros. *En: [Original String]:Johansson, M.P., y otros. 2013. Biomolecular Simulations: methods and protocols. New York : Humana Press, 2013.SRC - BaiduScholarFG*
42. 0, *Biomolecular Simulations methods and protocols New York Humana Press, 2013,*

43. **KHELFAOUI, F. y BABAHANI, O.**, *How to Use the Monte Carlo Simulation Technique? Application: A Study of the Gas Phase during Thin Film Deposition*. Theory, Application, and Implementation of Monte Carlo Method in Science and Technology [en línea], 2019, [Consulta: 7 marzo 2022]. DOI 10.5772/INTECHOPEN.88559. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/68593>.
44. *La célula. 2. Membrana celular. Lípidos. Atlas de Histología Vegetal y Animal*. [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 6 marzo 2022]. Disponible en: <http://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/3lipidos.php>.
45. *Lípidos y membranas / Bioquímica. Las bases moleculares de la vida, 5e / AccessMedicina / McGraw Hill Medical*. [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 6 marzo 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1960&sectionid=148095989>.
46. **MA, B., STEWART, J., PICHORA, D., ELLIS, R. y ABOLMAESUMI, P.**, *2D/3D registration of multiple bones*. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference [en línea], vol. 2007, pp. 860-863. 2007,ISSN 2375-7477. Disponible en:
47. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&Link)
48. [Name=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=Related](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&Link)
49. [Articles&IdsFromResult=18002092&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&Link).
50. **MARRINK, S.J., RISSELADA, H.J., YEFIMOV, S., TIELEMAN, D.P. y DE VRIES, A.H.**,
51. *The MARTINI force field: Coarse grained model for biomolecular simulations*. Journal of Physical Chemistry B, vol. 111, no. 27, pp. 7812-7824. 2007a,ISSN 15206106. DOI 10.1021/jp071097f.
52. **MARRINK, S.J., RISSELADA, H.J., YEFIMOV, S., TIELEMAN, D.P. y DE VRIES, A.H.**,
53. *The MARTINI force field: Coarse grained model for biomolecular simulations*. Journal of Physical Chemistry B, vol. 111, no. 27, pp. 7812-7824. 2007b,ISSN 15206106. DOI 10.1021/JP071097F.
54. **MARTÍN MOLINA, A.**, *Propiedades electrocinéticas de sistemas coloidales modelo: efecto del tamaño iónico*. [en línea], 2003, [Consulta: 5 marzo 2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/28752>.
55. **MARTÍNEZ, M.**, *Nuevas estrategias de compactación y Transfección De DN-RNA en terapia génica*. , pp. 279. 2017,

56. **MAY, S. y BEN-SHAUL, A.**, *Modeling of Cationic Lipid-DNA Complexes*. Current Medicinal Chemistry [en línea], vol. 11, no. 2, pp. 151-167. 2004, [Consulta: 12 agosto 2020]. ISSN 09298673. DOI 10.2174/0929867043456142. Disponible en:
57. <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=09298673&volume=11&issue=2&spage=151>.
58. **MPH, R.L.S., AND, K.D.M.M.P.H. y DVMPHD, A.J.**, *Cancer statistics 2015*. CA A Cancer Journal for Clinicians [en línea], vol. 65, no. 1, pp. 5-29. 2015, Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21254/abstract> LK - Link to Source%3Cspan style=%22display:none%22%3Ewiz%3C/span%3E%7C<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21254/abstract>%7C DOI - 10.3322/caac.21254 FG - 0.
59. **NELSON, D.L. y COX, M.M.**, *Lehninger Principios de Bioquímica*. [en línea], [sin fecha], Disponible en:
60. [http://www.researchgate.net/publication/48214045\\_Lehninger\\_Principios\\_de\\_Bioquimica/download](http://www.researchgate.net/publication/48214045_Lehninger_Principios_de_Bioquimica/download) LK - link%7C[http://www.researchgate.net/publication/48214045\\_Lehninger\\_Principios\\_de\\_Bioquimica/download](http://www.researchgate.net/publication/48214045_Lehninger_Principios_de_Bioquimica/download) SRC - BaiduScholar FG - 0.
61. **NEVES, L.F.F.**, *Preparation and optimization of anionic liposomes for delivery of small peptides and cDNA to human corneal epithelial cells*. En: [Original String]: *Preparation and optimization of anionic liposomes for delivery of small peptides and cDNA to human corneal epithelial cells*. Neves, L.F.F., y otros. 2016. 4, 2016, *J Microencapsul*, Vol. 33, págs. 391-
62. 399., y otros Vol 33 pgs, vol. 4 SRC-B, pp. 391-399. 2016,
63. **RAFAEL, M.S., DOS SANTOS-JUNIOR, I.P., TADEI, W.P., SALLUM, M.A.M. y**
64. **FORATTINI, O.P.**, *Karyotype of Brazilian Anopheles albitarsis sensu lato*
65. (*Diptera: Culicidae*). Genetics and molecular research : GMR [en línea], vol. 4, no. 4, pp. 684690. [sin fecha], ISSN 1676-5680. Disponible en:
66. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed\\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=16475113&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=16475113&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).
67. Name=pubmed\_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=16475113&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum.
68. *Rodríguez, C. . Caracterización físicoquímica de complejos mesoscópicos formados*. En: [Original String]: *Rodríguez, C. 2013. Caracterización físicoquímica de complejos mesoscópicos formados*. Granada : Universidad de Granada. Departamento de física aplicada, 2013. F1645Y13518N2135. SRC - BaiduScholar FG - 0, Granada Universidad de Granada
69. Departamento de física aplicada F1645Y13518N2135, 2013,
70. **SAMANIEGO ANDRADE, S.K.**, *Simulación por Dinámica Molecular del Empleo de las*
71. *Saponinas Dioscina y Escina como Tensioactivos en la Extracción de Petróleo*. , 2015,
- 72.

73. *Universidad de Granada; Junta de Andalucía. . Lipoplejos catiónicos. Andalucía : Universidad de*
74. *Granada; Junta de Andalucía, . En: [Original String]:Universidad de Granada; Junta de Andalucía. 2019. Lipoplejos catiónicos. Andalucía : Universidad de Granada; Junta de Andalucía, 2019.SRC - BaiduScholarFG - 0, 2019,*
75. *Universidad de Sevilla. En: [Original String]:Universidad de Sevilla. 2019. Breve introducción a Gnuplot. Sevilla : Universidad de Sevilla, 2019.SRC - BaiduScholarFG - 0, Breve introduccin a Gnuplot Sevilla Universidad de Sevilla, 2019,*
76. **UUSITALO, J.J., INGÓLFSSON, H.I., MARRINK, S.J. y FAUSTINO, I.,** *Martini CoarseGrained Force Field: Extension to RNA. Biophysical Journal, vol. 113, no. 2, pp. 246-256. 2017,ISSN 15420086. DOI 10.1016/j.bpj.2017.05.043.*
77. **YARMAND, A.,** *Elsiver, Vol. October, págs. . En: [Original String]:VMD Documentation. Yarmand, A. 2018. 2018, Elsiver, Vol. October, págs. 1-20., vol. 2018 SRC, pp. 1-20. 2018, ANEXOS*

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).