



EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS



TECNM
TECNOLOGICO NACIONAL DE
MEXICO



TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE OAXACA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN DESARROLLO REGIONAL Y
TECNOLÓGICO

TESIS

Análisis de dispersión de nanotubos de carbono para su
aplicación biológica

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

Maestra en Ciencias en Desarrollo Regional y Tecnológico

PRESENTA

Deysy Nayely Galván Lavariega

DIRIGIDA POR

Dra. Alma Dolores Pérez Santiago

Dr. Carlos Romero Díaz

ASESORES

Dr. Emilio Hernández Bautista

Dr. Marco Antonio Sanchez Medina

Dra. Yadira Gochi Ponce

Oaxaca de Juárez, Oaxaca, diciembre de 2024

Oaxaca de Juárez, Oaxaca, 07/noviembre/2024

No. de oficio: DEPI-858/2024

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis.

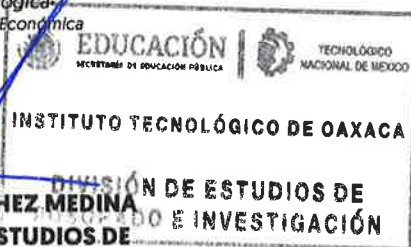
HUITZILÍ DÍAZ JAIMES
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE SERVICIOS ESCOLARES
PRESENTE

Por este medio, comunico a usted que de acuerdo con las disposiciones establecidas en los Lineamientos para la Operación de Estudios de Posgrado en el Tecnológico Nacional de México, dependiente de la Secretaría de Educación Pública, la estudiante **Deysy Nayely Galván Lavarlega** con número de control M22161614, ha cumplido con todas las recomendaciones que el Comité Revisor hizo respecto a su tesis cuyo título es "Análisis de Dispersión de Nanotubos de Carbono para su Aplicación Biológica", para obtener el grado de Maestra en Ciencias en Desarrollo Regional y Tecnológico.

Por lo anterior, la División a mi cargo le concede la autorización para que proceda el trámite correspondiente y la impresión de la misma.

ATENTAMENTE

Excelencia en Educación Tecnológica
Tecnología Propia e Independencia Económica



MARCO ANTONIO SÁNCHEZ MEDINA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN

ccp. Archivo
MASM/FFA*cmh



Oaxaca de Juárez, Oaxaca, 07/noviembre/2024

Oficio No. DEPI-859/2024

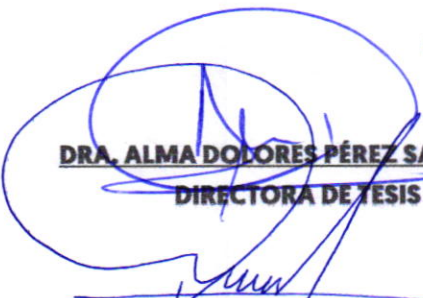
ASUNTO: Autorización de impresión de tesis.

DEYSY NAYELY GALVÁN LAVARIEGA
ESTUDIANTE DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS
EN DESARROLLO REGIONAL Y TECNOLÓGICO
PRESENTE

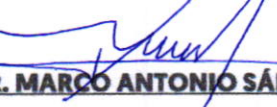
De acuerdo con las disposiciones para la Operación de Estudios de Posgrado e Investigación del Tecnológico Nacional de México, dependiente de la Secretaría de Educación Pública y habiendo cumplido con todas las indicaciones que la Comisión Revisora le hizo con respecto a su Tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencias en Desarrollo Regional y Tecnológico, cuyo título es "Análisis de Dispersión de Nanotubos de Carbono para su Aplicación Biológica", los abajo firmantes, integrantes de la Comisión Revisora le concedemos la autorización para que proceda a la impresión de la misma.

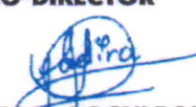
ATENTAMENTE

*Excelencia en Educación Tecnológica-
Tecnología Propia e Independencia Económica*


DRA. ALMA DOLORES PÉREZ SANTIAGO
DIRECTORA DE TESIS

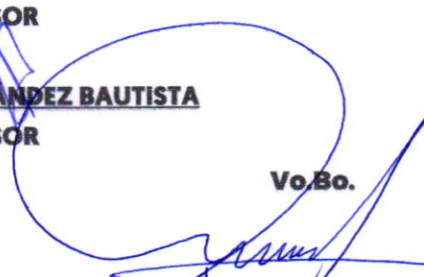

DR. CARLOS ROMERO DÍAZ
CO-DIRECTOR

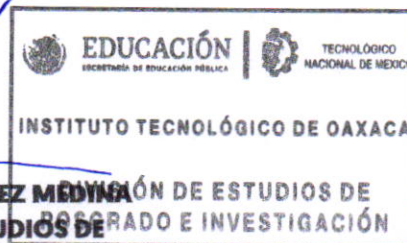

DR. MARCO ANTONIO SÁNCHEZ MEDINA
ASESOR


DRA. YADIRA GOCHI PONCE
ASESORA


DR. EMILIO HERNÁNDEZ BAUTISTA
ASESOR

Vo.Bo.


DR. MARCO ANTONIO SÁNCHEZ MEDINA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



ccp. Archivo
MASM/FFA*cmh





CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de Oaxaca, el día 12 del mes de Noviembre del año 2024, el(la) que suscribe Deysy Nayely Galván Lavariega estudiante del programa de Maestría en Ciencias en Desarrollo Regional y Tecnológico, con número de control M 22161614, manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo de Tesis, que se desarrolló bajo la dirección de Dra. Alma Dolores Pérez Santiago y cede los derechos del trabajo titulado: Análisis de Dispersión de Nanotubos de Carbono para su Aplicación Biológica al TecNM/Instituto Tecnológico de Oaxaca para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información del presente trabajo no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido solicitándolo a la siguiente dirección o contacto: Deysy.galvan@outlook.com

Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Atentamente.

Deysy Nayely Galván Lavariega

Nombre y firma

DEDICATORIAS

Hace más de 2 años salí de mi zona de confort con muchas pérdidas, las cuales me orillaron a emprender algo que había abandonado, debo decir que no era mi sueño en realidad, pero era algo que quería hacer, por lo que tuve el valor después de más de 10 años para poder intentarlo y no fue fácil tomar esa decisión ahora entiendo que fue una de las mejores decisiones que pude tomar y bajo las mejores circunstancias a la que se pudo dar por eso ¡ Gracias por todo!

Madre

No sabes lo que daría para que vieras que logre un peldaño más en mi educación, sé que donde estés estarás orgullosa.

Padre

Gracias por ser respetuoso de mis decisiones y ser observador; a lo largo de mi vida me enseñaste a no rendirme, sé que me apoyas, espero que estés orgulloso de la persona que me he convertido.

A mis amigos y familiares

Que me apoyaron en cada decisión que tomaba y que estuvieron en cada momento de este proceso. A mis hermanas y hermanos que aportaron una palabra de aliento y confianza cuando quería desistir; a mis sobrinos que soy su admiradora, ya que me han enseñado muchísimo. A mis amigos que cerca o lejos siempre me apoyaron. *¡¡Muchas Gracias!!*

A mis profesores

Que sin su apoyo y asesoría yo no estaría aquí. Mi admiración, respeto y gratitud para ustedes ya que sin su ayuda no hubiera sido posible este trabajo.

Gracias a cada persona que creyó en mí y también a los que no, porque gracias a eso me pude aferrar a mi decisión, a las personas que se fueron de mi vida por decisión ya que inconscientemente me hicieron tomar este camino donde pude enfrentar un rumbo distinto a lo que conocía y que sin ellas no hubiera emprendido el viaje que me ha llevado a grandes satisfacciones.

A todos muchas gracias, este trabajo es el fruto de muchas experiencias, conocimiento adquirido y sobre todo esfuerzo.

RESUMEN

En los últimos años la inclusión de métodos de cómputo ha ido creciendo por las investigaciones realizadas en el campo de la biomedicina, ya que es una herramienta útil para aumentar la probabilidad de un resultado aceptable en su ejecución experimental. Tal es el caso del acoplamiento y la dinámica molecular, los cuales permiten relacionar y predecir la interacción entre dos o más moléculas, generalmente entre un ligando y un receptor celular, donde el objetivo es entender como interaccionan las moléculas a nivel atómico y molecular, así cómo esta interacción influye en el comportamiento de la función biológica.

La dispersión de los nanotubos de carbono ha sido un tema para tratar en investigaciones actuales, al igual que la conjunción de biomoléculas y la manera de interaccionar con ellos; por lo que las pruebas in-sílico son una buena opción para evaluar el comportamiento molecular de los nanocompuestos; una de estas opciones es mediante acoplamiento molecular (docking) y dinámica molecular utilizando HEX 6.3 y Amber20, donde los sitios de reconocimiento o interacción pueden ser visualizados. En este proyecto se evaluó por análisis in-sílico la interacción de nanotubos de carbono de pared simple con biomoléculas en diferentes solventes para el estudio de estabilidad molecular y dispersión.

Las biomoléculas analizadas fueron *Phaseolus lunatus*, *Sambucus nigra*, Concanavalina-A, β -glucosidasa, α -glucosidasa y celulosa sintasa. El análisis por docking permitió visualizar la interacción de los NTC en la formación de nanocompuestos con estabilidad sin perder su actividad química. Esta información permite seleccionar un método adecuado para mejorar la dispersión de los NTC y predecir su comportamiento en diferentes solventes en una prueba experimental.

Palabras Claves: Nanotubo de carbón, dispersión, biomolécula, acoplamiento, dinámica molecular.

ABSTRACT

In recent years the inclusion of computational methods has been growing due to the research carried out in the biomedical field, since it is a useful tool to increase the probability of an acceptable result in its experimental execution. Such is the case of docking and molecular dynamics, which allow relating and predicting the interaction between two or more molecules, generally between a ligand and a cell receptor, where the objective is to understand how molecules interact at the atomic and molecular level, as well as how this interaction influences the behavior of biological function.

The dispersion of carbon nanotubes has been a topic for current research, as well as the conjunction of biomolecules and the way to interact with them; so in-silico tests are a good option to evaluate the molecular behavior of nanocomposites; one of these options is by molecular docking and molecular dynamics using HEX 6.3 and Amber20, where the recognition or interaction sites can be visualized. In this project, the interaction of single-walled carbon nanotubes with biomolecules in different solvents was evaluated by in-silico analysis for the study of molecular stability and dispersion.

The biomolecules analyzed were *Phaseolus lunatus*, *Sambucus nigra*, Concanavalin-A, β -glucosidase, α -glucosidase and cellulose synthase. The docking analysis allowed visualizing the interaction of NTCs in the formation of nanocomposites with stability without losing their chemical activity. This information allows the selection of a suitable method to improve the dispersion of NTCs and to predict their behavior in different solvents in an experimental test.

Contenido

I. INTRODUCCIÓN	3
II. ANTECEDENTES	6
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
IV. HIPÓTESIS	11
V. JUSTIFICACIÓN	12
VI. OBJETIVOS	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
VII. MARCO TEÓRICO	14
7.1 Propiedades generales de NTC	15
7.1.1 Estructura de los NTC	15
7.1.2 Propiedades térmicas	17
7.1.3 Propiedades mecánicas	17
7.1.4 Propiedades eléctricas	18
7.1.5 Toxicidad	18
7.2. Funcionalización y dispersión de nanotubos de carbono en aplicaciones biológicas	19
7.2.1 Funcionalización exohedral	20
7.2.1.1. Funcionalización covalente	20
7.2.1.2 Funcionalización no-covalente	20
7.2.2 Funcionalización endohedral	21
7.2.3 Dispersión de NTC	21
7.3 Aplicaciones de los nanotubos de carbono con biomoléculas	22
7.3.1 Aplicaciones biológicas de los NTC's	22
7.3.2 Biosensores biológicos a base de NTC's	23
7.4 Técnicas de caracterización	25
7.5 Modelado molecular	26
7.5.1 Cálculo de campos de fuerza	27

7.5.2 Energía de dispersión de London -----	28
7.5.3 Métodos ab initio-----	29
7.5.4 Métodos semiempíricos-----	29
7.6 Dinámica molecular -----	29
7.7 Docking o acoplamiento molecular. -----	31
7.8 Biomoléculas -----	33
7.8.1 Carbohidratos-----	33
7.8.2. Lípidos -----	33
7.8.3 Proteínas-----	34
7.8.4 Ácidos nucleicos -----	34
7.8.5 Otras biomoléculas-----	34
7.8.6 Lectina-----	34
7.8.6.1 Sambucus nigra -----	35
7.8.6.2 Phaseolus lunatus -----	36
7.8.7 Enzimas-----	37
7.9 Solventes-----	38
VIII. METODOLOGIA. -----	40
IX. RESULTADOS -----	54
X. CONCLUSIÓN -----	66
XI. BIBLIOGRAFÍA -----	68
INDICE DE FIGURAS -----	73

I. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los nanotubos de carbono (NTC's) en Japón por S. Iijima en 1991 [1], mostró la versatilidad del carbono como elemento; conforme a la disposición atómica del elemento. A partir de su descubrimiento hasta la actualidad estos son de interés debido a que en diversos estudios han demostrado características fisicoquímicas, eléctricas, mecánicas y biológicas que permiten su uso, en todos los campos de la ciencia, desde la tecnología hasta la biomedicina.

De acuerdo con los estudios realizados el grado de enrollamiento y la manera como se conforma la lámina original, permite obtener nanotubos de distinto diámetro y geometría interna. Los nanotubos conformados por una sola lámina hexagonal de carbonos, se denominan nanotubos monocapa, o SWNTs (Single-Walled Nanotubes), estos poseen morfología simple y de acuerdo a la orientación del eje del tubo con respecto a la red hexagonal, la estructura puede definirse a través de su vector quiral (n,m) .

Existen también nanotubos cuya estructura se asemeja a la de una serie de tubos concéntricos, incluidos unos dentro de otros a modo de "muñecas matriuska" y lógicamente de grosores crecientes desde el centro a la periferia. Estos últimos son los nanotubos multicapa o MWNTs (Multi-walled Nanotubes) [2].

A la estructura molecular de los nanotubos de carbono se le atribuyen las propiedades mecánicas y eléctricas de este material, debido a la presencia de los enlaces covalentes en su estructura y a la interacción débil entre sus capas que lo conforman ya que los enlaces no solo están constituidos por hibridaciones sp^2 , la curvatura en las hojas que conforman la estructura del grafeno en el tubo hibridado, forman orbitales σ y π , que producen en la hoja una mezcla de los enlaces carbono-carbono, esta mezcla es importante para la funcionalización de los nanotubos de carbono ya que en este proceso se adicionan grupos funcionales a la capa externa del mismo [3]. Una característica distintiva de los nanotubos de

carbono en su composición es que tienden a formarse agregados o aglomeraciones en su formación o en suspensión, lo que implica un aspecto que en lo general se le atribuye a la morfología que presentan, así como a las fuerzas de Van der Waals o a la presencia de enlaces π - π interactuando hidrofóbicamente entre los tubos, así como a su curvatura que dependen de la interacción esencialmente constituida por la hibridación que presentan [4].

Para aplicaciones biológicas, es importante considerar la dispersión de los NTC para conseguir una adecuada interacción biológica, distribución y gradualmente su eliminación; por lo que la funcionalización con grupos químicos adecuados aumenta la compatibilidad en sistemas biológicos y mejora la dispersión en soluciones acuosas, la funcionalización con grupos químicos se posiciona en los extremos de los NTC, sin embargo, la interacción con biomoléculas se realiza en la capa externa de este.

Para ello se han utilizado reacciones covalentes y no covalentes con diversas sustancias; siendo frecuente la funcionalización mediante la inmersión en ácido sulfúrico y ácido nítrico para la adición de grupos carboxilos (-COOH) para posteriormente adicionarles biomoléculas, esto debido a la modificación covalente.

En la funcionalización no covalente es común el uso de polidopamina, un ejemplo es el tratamiento superficial inspirado en las ostras; este tipo de modificación [5] puede llegar a reducir la agregación de los NTC además de que mejora la dispersión.

Se han reportado técnicas utilizadas para aumentar la dispersión de los compuestos híbridos desarrollados NTC- biomolécula como el ultrasonido y las microondas, mejorando la interacción entre los grupos funcionales y los enlaces sp^2 del nanotubo de carbono [5], con la finalidad de que la dispersión sea homogénea. El ultrasonido se ha utilizado en diversos estudios y tratamientos químicos adicionales como la oxidación con ácidos y la reacción con radicales libres además del uso de polímeros y abrasión laser. En la irradiación con microondas se puede iniciar la polimerización de los NTC a partir de un monómero; sin embargo, la dispersión de los NTC ha

generado un punto de interés en su estudio debido a la interacción que se tiene en los átomos de carbono.

Considerando esta información, el objetivo de este proyecto fue evaluar mediante análisis in silico la interacción de nanotubos de carbono con biomoléculas en diferentes solventes para el estudio de su estabilidad molecular y dispersión estable.

II. ANTECEDENTES

En los últimos años los nanomateriales han sido objeto de investigación en el campo de la biomedicina ya que es parte fundamental en el interés clínico, debido a la conformación de los materiales y la interacción con sistemas biológicos, su estudio se ha enfocado en su uso como herramienta en el diagnóstico y tratamiento principalmente en enfermedades terminales tales como el cáncer, Alzheimer entre otros [5]. Se han desarrollado una gran cantidad de nanomateriales para diversas aplicaciones como la imagenología, el transporte de fármacos, estudios dirigidos a células, marcadores biológicos e incluso en ensayos in vitro o in vivo en animales, como una alternativa a la gama de estudio para estos nanomateriales. Sin embargo, no se han logrado resultados a gran escala debido principalmente a que la dispersión de los NTC's no llega a ser homogénea debido, a que la orientación y ondulación de los NTC's no es uniforme, esto no solo en la aplicación en sistemas biológicos sino también en robótica, eléctrica, mecánica, etc, las cuales son ramas de aplicación de estos nanomateriales [4-6].

Las propiedades que presentan los nanomateriales influyen en la interacción entre los seres vivos y su entorno, por lo que es importante considerar la dispersión de los nanomateriales, así como la compatibilidad para los sistemas biológicos. Las nanopartículas se clasifican en orgánicas, como son los liposomas, glicoproteínas, enzimas, partículas tipo- virus, bacterias, entre otras. También existen las nanopartículas inorgánicas como son aquellas que se componen de óxidos de metal o metales, y también existen las nanoestructuras de carbono, como son los fullerenos o los nanotubos, los cuales de acuerdo con las propiedades que presentan se han convertido en una buena opción en la investigación en el área clínica [8].

Con las nanoestructuras de carbono se han desarrollado en los últimos tiempos materiales donde se han utilizado diversas técnicas de funcionalización teniendo

como punto fundamental los enlaces que presenta la estructura, por lo que se pueden realizar funcionalizaciones covalentes o no covalentes. En general la funcionalización para la aplicación biológica se ha realizado con glúcidos, enzimas o ácidos orgánicos, entre otras; los cuales logran la compatibilidad requerida para uso en sistemas biológicos.

La funcionalización se define como la modificación de propiedades químicas por la adsorción de átomos o moléculas en la pared externa de los NTC's, produciendo una ruptura molecular que se posicionan en los extremos de los NTC's y donde pueden ser insertados grupos funcionales compatibles para su aplicación en diversos campos. Las propiedades físicas o químicas de la superficie de los compuestos NTC, como la dispersión son importantes para obtener propiedades biológicas del nanocompuesto lo cual permitirá que las interacciones con las moléculas biológicas sean mejor [5].

Se han desarrollado diversas formas de funcionalización derivadas de la aplicación de los NTC, de las más utilizadas son las covalentes las cuales permiten ventajas para la estructura de los NTC, estos enlaces actúan como sitios de sustitución para la funcionalización en reacciones de sustitución secundaria posible, además de que conducen a una mayor solubilidad en agua y disolventes orgánicos y por ultimo los grupos hidrofílicos integrados en las paredes exteriores de los NTC hacen a estos con capacidad de compatibilidad mayormente elevada, sin embargo al cambio de hibridación en los enlaces sp^2 existe una pérdida de material significativa [5]. Para la funcionalización no covalente los grupos funcionales en las paredes de los NTC son múltiples, esto quiere decir que pueden ser adheridos a las paredes varios de ellos, donde se mantienen las partes hidrofóbicas de las moléculas adheridas a través de fuerzas de Van Der Waals, y otras interacciones. Otra de las ventajas de esta funcionalización es que los NTC pueden ser encapsulados en polímeros esto puede aumentar el nivel de dispersión en matrices poliméricas y de solventes orgánicos; además de aumentar la capacidad eléctrica de los NTC, dando lugar a

nanopartículas metálicas o nanocables metálicos. La funcionalización covalente de grupos carboxílicos a través de interacciones de apilamiento de los enlaces, creando una dispersión acuosa con mayor estabilidad y neutralizando la citotoxicidad de los NTC, siendo esta funcionalización la más utilizada en las investigaciones biológicas [7]. Para el desarrollo de los nanocompuestos se han desarrollado diversas técnicas que incluyen el encapsulado basándose en distintos materiales, como vehículos transportadores, los cuales apuntan a que los liposomas sean una alternativa viable como autoensamblaje de materiales [8].

El docking molecular como concepto surgió en la década de 1970 con los primeros acercamientos para la modelación de interacción entre las moléculas biológicas, así como posteriores estudios en las décadas subsecuentes, la integración de la inteligencia artificial y el machine learning ayudaron al avance de esta técnica de estudio, por lo que ha mejorado aún más la capacidad de predecir interacciones moléculas complejas; sin embargo esta técnica sigue evolucionando y se beneficia de los continuos avances en bioinformática, computación de alto rendimiento y técnicas experimentales. Esta herramienta se ha convertido en un componente esencial en el diseño de fármacos y en la investigación biomédica.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nanotecnología aplicada al estudio de la biología ofrece un campo amplio para la investigación y la implementación de NTC's por sus características fisicoquímicas, eléctricas y mecánicas que ofrecen aplicaciones potenciales, para ello es importante definir el tipo de funcionalización para dichas aplicaciones.

La funcionalización ha sido un problema recurrente para el uso de este nanomaterial en aplicaciones biológicas, ya que uno de los principales desafíos es lograr la interacción y estabilidad molecular de los nanocompuestos. Para que este proceso ocurra, se emplean comúnmente solventes orgánicos, que rompen los enlaces de los nanotubos de carbono (NTC) e introducen nuevos grupos funcionales. Estos grupos permiten la interacción entre los NTC y las moléculas orgánicas. Se han revisado estudios de modelado de fluidos y nanopartículas en los que se consideran características específicas de los compuestos, como la interacción entre nanopartículas, para predecir la dispersión en sistemas acuosos y su afinidad [8-9]. Estos estudios representan una alternativa viable para que el desarrollo experimental logre la estabilidad de los NTC funcionalizados con biomoléculas.

El estudio de la interacción molecular del nanocompuesto biológico mediante el uso de la técnica de dinámica molecular permite obtener datos que se encuentran directamente relacionados con la biocompatibilidad y estabilidad atómica del nanocompuesto, dando oportunidad de mejora en los estudios de investigación relacionados con los nanomateriales.

Preguntas de investigación

¿Cuáles son las técnicas de funcionalización de nanotubos de carbono de capa simple (NTC) con biomoléculas que facilitan su dispersión en medios biológicos?

¿Las interacciones moleculares entre NTC y biomoléculas pueden evaluarse por Docking y predecir su dispersión y posible aplicación biológica?

IV. HIPÓTESIS

Mediante procesos de oxidación y funcionalización no covalente los nanotubos de carbono (NTC) interactúan con biomoléculas como proteínas, carbohidratos y iones en ambientes acuosos que favorecen su interacción y dispersión en matrices de naturaleza química y biológica, las cuales pueden ser evaluadas mediante docking.

V. JUSTIFICACIÓN

Los NTC's, son importantes, dadas las propiedades químicas y físicas que presentan, sin embargo, este tipo de nanoestructuras presentan como limitante la dispersión; ya que la estructura molecular de los NTC hidrofóbica (C-C); esta mala dispersión es mitigada mediante procesos de oxidación y funcionalización para que los NTC sean aplicados, sin embargo, dificulta su manipulación e incorporación de matrices variadas de naturaleza química y biológicas.

La falta de un protocolo adecuado que permita obtener nanotubos de carbono funcionalizados con moléculas biológicas con adecuada dispersión, así como el análisis de la interacción molecular que presentan estos materiales da lugar a este estudio. Se propone el análisis mediante acoplamiento molecular (Docking) de la interacción entre un nanotubo de carbono y biomoléculas en diferentes solventes, que no limiten la capacidad de interacción. Este análisis permitirá analizar la compatibilidad entre los NTC y las biomoléculas y predecir la estabilidad entre los nanocompuestos desarrollados.

El análisis de la interacción y estabilidad de los nanocompuestos permitirá a nuevas investigaciones la mejora de la dispersión de los nanomateriales, así como las alternativas viables para el uso de los nanotubos de carbono y sus características deseables tales como la nulidad de la citotoxicidad, compatibilidad y dispersión adecuada para su aplicación en estudios biológicos, así como en futuras aplicaciones en diversos campos de estudio.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar mediante análisis in sílico la interacción de nanotubos de carbono con biomoléculas en diferentes solventes para el estudio de su estabilidad molecular y dispersión estable.

Objetivos específicos

- Analizar mediante docking la interacción de los nanotubos de carbono con distintas biomoléculas.
- Analizar por dinámica molecular la formación de un nanocompuesto NTC-biomolécula, con alta estabilidad y actividad química.
- Identificar un solvente adecuado que permita al nanotubo de carbono mantener un campo electrónico estable e interacción con la biomolécula sin comprometer su estabilidad.

VII. MARCO TEÓRICO

Los NTC's muestran una interesante combinación de propiedades como son su alta resistencia a la tracción, la rigidez, elasticidad, conducción eléctrica, movilidad de electrones, alta conductividad y estabilidad térmica, almacenamiento de energía, entre otras. Sin embargo, uno de los mayores problemas de este material es su poca capacidad de dispersión debido a que su estructura es sumamente estable y reactiva; lo que ha dificultado su utilización en diversas aplicaciones, como las biológicas, y un ejemplo claro es que pueden funcionar como liberadores de fármacos: ya que su estructura hueca se ha aprovechado para que su función sea selectiva en la entrega del fármaco en las células afectadas y se considera que disminuirán las secuelas en los tratamientos clínicos^[9], pero su poca capacidad de dispersión limita estos estudios.

La funcionalización se basa en la generación de grupos funciones en los extremos del nanotubo de carbono, estos se introducen a la pared externa mediante diversos métodos tales como: fluorescencia, deposición de nanopartículas, envoltura polimérica, absorción polimérica, encapsulado, deposición de metales entre otros. La finalidad de este procedimiento es contribuir a reducir las fuerzas de atracción de van der Waals de largo alcance, una mejora en la dispersión, solubilidad en fluidos, así como en el aumento de la interacción de las moléculas depositadas, es decir la interacción del NTC-matriz /disolvente y por consecuencia el cambio de las propiedades de los nanocompuestos producidas. Un ejemplo de ello es mediante la oxidación química de NTC's se pueden agregar diversos grupos funcionales como ácidos carboxílicos, aminas y amidas. Además, se ha utilizado la química del diazonio para la Introducción de disulfuro de fenilo, siendo éste un método para Introducir fácilmente radicales arilos de tipo covalente a los NTC's ^[10].

Sin embargo hay diversos estudios que limitan el uso de los nanotubos de carbono en biomoléculas es la toxicidad , la relación dosis-respuesta es uno de los puntos

relevantes en las pruebas biológicas actuales, ya que determina los posibles efectos biológicos que puedan producir, ya que los nanotubos de carbono pueden desencadenar efectos biológicos no estudiados, sin embargo para contrarrestar estos se han utilizado métodos de resuspensión en soluciones salinas, el uso de liposomas como recubrimientos [11].

7.1 Propiedades generales de NTC

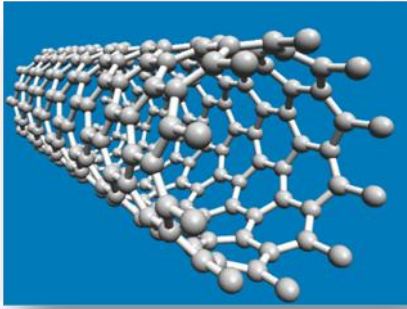
Desde su descubrimiento en 1991 por Iijima, cuya descripción se refiere a la construcción de fullerenos alargados que constan de paredes de carbono hexagonales y presentan hibridación sp^2 , que durante su síntesis generalmente están tapados en cada extremo, y están constituidos de una o más capas cilíndricas concéntricas de láminas de fullerenos; además de que tienen características físicas de un sólido y son considerados microcristales con elevadas relaciones de aspectos de 1000 a más, y cuyo diámetro varía desde su síntesis hasta su funcionalización [32].

Los nanotubos de carbono tienen una alta capacidad de dureza, resistencia y flexibilidad. Así como también son excelentes conductores de calor y eléctricos. Y su peso es bajo. Estas propiedades hacen que sean útiles en varios campos de aplicación.

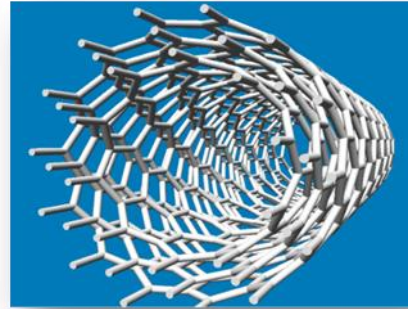
7.1.1 Estructura de los NTC

Los nanotubos de carbono se clasifican de acuerdo con su geometría y diámetro quiral o helicidad.

a) *Geometría*: se clasifican con el número de capas o láminas de fullereno que contenga, estas pueden ser Nanotubos de Capa Única (SWNT) el diámetro aproximado de estos NTC es de 0.4-2nm con una longitud de 0.2-5 μm y nanotubos de múltiples capas (MWNT), el diámetro aproximado es 2-100 nm y cuya longitud es indeterminado aunado a ello el promedio entre capa de estos nanotubos de carbono es de 0.38 nm de acuerdo a bibliografía consultada [1-32].



A



B

Figura 1: Representación gráfica de Nanotubos de Carbono. A) Nanotubos de carbono de pared única (SWNT). B) Nanotubo de carbono de pared múltiple (MWNT)

Fuente: Modelado en "Nanotube Modeler"

b) Diámetro quiral o helicidad

Su clasificación general con respecto a esta característica se basa en la simetría de reflexión que posee los enlaces C-C., estos pueden ser quiral o no quiral.

Los nanotubos quirales se caracterizan por que simetría de reflexión y son isomórficos se consideran quirales si $(n > m > 0)$ y tienen una helicidad de $0^\circ < \phi < 30^\circ$. Los nanotubos no quirales poseen en su estructura una simetría de reflexión y son isomórficos, además que se pueden clasificar como zigzag y armchair. Los zigzags tendrán una helicidad de $\phi = 0^\circ$ y si $n = m$. Los nanotubos armchair poseen una helicidad de $\phi = 30^\circ$ y si $m = 0$. Esquematizado se puede definir como:

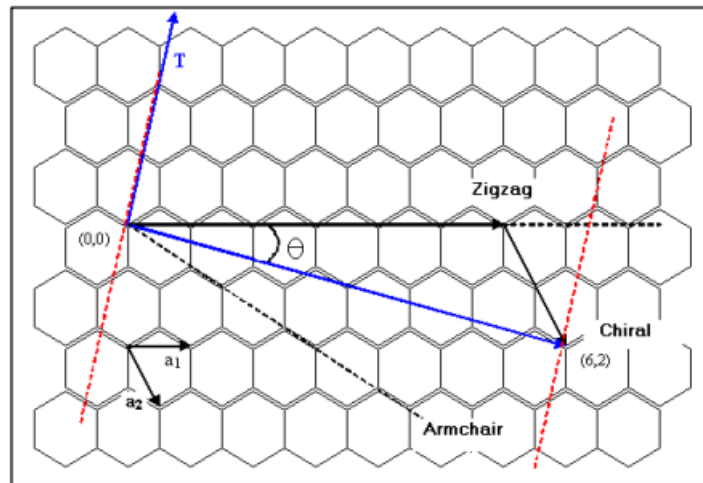


Figura 2. Vector Roll-up que define las estructuras de los Nanotubos de carbono

Fuente: Nanomaterials 2021, 11,967

7.1.2 Propiedades térmicas

Dentro de las propiedades térmicas de los nanotubos de carbono es la conductividad térmica pueden llegar a ser altas como 6000 W/mK a temperatura ambiente, comparado con un alótropo de carbono que solo transmite 3320W/mk (diamante). Además, que la temperatura soportada oscila entre los 2800°C al vacío y 750°C al aire libre.

Es importante señalar que los nanotubos de carbono sus características térmicas pueden llegar a modificarse al ser combinados con otros materiales.

7.1.3 Propiedades mecánicas

De acuerdo con la bibliografía esta propiedad está ligada a las propiedades estructurales del nanotubo de carbono, ya que la formación de enlaces C-C son fuertes, estables y flexibles, pero una vez se cierran para formar una estructura tubular estas propiedades se incrementan considerablemente [32]. Como resultado los nanotubos son considerados materiales altamente duros y flexibles como un

comparativo pueden llegar a ser 200 veces más fuerte que acero y más flexibles que la fibra de carbono.

Gran resistencia a la tracción. Al menos 45 mil millones de pascales).

Extremadamente flexibles. Pueden doblarse hasta formar ángulos muy agudos sin sufrir deformaciones ni daños en su estructura.

7.1.4 Propiedades eléctricas

Son las características más afectadas por la geometría y estructura de los tubos, de modo que prácticamente puede decirse que los nanotubos podrían fabricarse para ser aislantes, semiconductores o comportarse como un metal, de acuerdo con nuestra necesidad. Destaca su altísima conductividad, que puede llegar a ser de unos mil millones de amperes por centímetro cuadrado, ósea, mil veces superior a la de los alambres de cobre.

7.1.5 Toxicidad

Debido a la estructura que posee el nanotubo de carbono que está constituido por láminas de fullerenos y presentan una hibridación sp^2 así como sus propiedades físicas, químicas eléctricas y termodinámicas, se ha considera como objeto de estudio en el campo de la biomedicina sin embargo, como objeto de discusión es la toxicidad del mismo, ya que en múltiples estudios los efectos tóxicos que presentan los NTC se deben principalmente a sus similitudes estructurales con fibras diminutas (tumores malignos), por lo que se han relacionado con la modificación de la superficie, el grado de agregación y concentración de los nanotubos de carbono.

En un estudio realizado por la colaboración del centro de investigación de ingeniería de técnicas de descubrimiento y preparación de Medicina china moderna, Ministerio de Educación y la Universidad de medicina Tradicional en china, mediante una prueba experimental in vivo, donde se realizaron pruebas de toxicidad en tumores

cancerígenos utilizando nanotubos de carbono como portadores de fármacos en que se determinó la relación de la toxicidad depende de su reactividad química, características superficiales, capacidad de combinación con proteínas corporales y el tamaño del NTC. De igual manera se observó que aumenta el riesgo de citotoxicidad en un organismo biológico debido a que los NTC libres (no dispersos) quedan retenidos en el organismo tras la disociación del fármaco causando daños secundarios [34].

Sin embargo, existe un alto potencial en el desarrollo de los NTC combinados con estructuras biológicas compatibles, que pueden evitar los posibles efectos tóxicos y mejorar la biocompatibilidad para garantizar la seguridad clínica [34].

7.2. Funcionalización y dispersión de nanotubos de carbono en aplicaciones biológicas

Los NTC funcionalizados a lo largo de su estudio se han utilizado como sustrato para inmovilización o movilización de una o más variedades de biomoléculas para el desarrollo de nanomateriales específicos tales como biosensores, transportadores, nanomaterial bioactivos entre otras, la funcionalización de los NTC consiste esencialmente en la adición de grupos funcionales que ayudan en la interacción molecular de los componentes a agregar, disminuyendo las fuerzas de atracción de Van der Waals provocando en las paredes externas de los NTC la capacidad de reactividad ante la presencia de nuevos grupos funcionales adicionándoles nuevas características como pueden ser la solubilidad, adsorción de iones, biocompatibilidad y biodegradación, adición de metales o no metales, entre otros[10]. Las principales técnicas de funcionalizaciones se dividen en Endohedral y Exohedral. De la cual la funcionalización Exohedral es la más utilizada en las aplicaciones biológicas.

7.2.1 Funcionalización exohedral

La funcionalización exohedral se desarrolla mediante el anclaje de moléculas a través de métodos físicos o químicos donde su objetivo es la adición de moléculas o grupos funcionales a las paredes externas o superficiales de los NTC ya sean de pared simple o pared múltiples cual quiera que fuera el caso.

Esta se subdivide en funcionalización covalente y no covalente, cuyas ventajas principales es que no altera la estructura del NTC.

7.2.1.1. Funcionalización covalente

Se basa en la adición de por unión directa de grupos funcionales a la superficie expuesta de los NTC, tiene como ventaja que los enlaces covalentes actúan como lugares de sustitución para la funcionalización, pueden dar paso a reacciones secundarias de sustitución, además que aumenta la solubilidad en agua y disolventes orgánicos, los hace más compatibles y biodegradables debido a los grupos hidrófilos que fueron introducidos en la superficie; este tipo de funcionalización se puede dar unión directa de grupos funcionales tales como fluoración, hidrogenación, cicloadiciones 1-3 polar, por especies reactivas, adición electrofílica entre otras.

7.2.1.2 Funcionalización no-covalente

Al igual que la funcionalización covalente se basa en la adición de grupos funcionales en la capa superficial del NTC, esta se puede dar, con surfactantes, deposición con metales, encapsulado polimérico, adsorción polimérica, entre otros, esta funcionalización tiene como ventajas la posibilidad de adsorber varios grupos funcionales sin perturbar el sistema π que componen las láminas de grafeno, la unión de las partes hidrófobas de las moléculas a las paredes laterales del NTC mediante la interacción de las fuerzas de Van der Waals, los NTC encapsulados en polímeros son notablemente más dispersos en matrices poliméricas y disolventes, sirven como plantillas de electrodeposiciones y posteriormente como hilos conductores y

considerando como una ventaja importante es la unión de grupos carboxilos a través de interacciones de apilamientos *p-p*, creando así una solución acuosa estable dispersando el material y limitando la citotoxicidad [10].

7.2.2 Funcionalización endohedral

Se basa en la utilización del NTC como un tubo de ensayo, donde la es utilizado la superficie interior del mismo donde se cree que la energía de los enlaces puede ser más fuerte para las moléculas absorbidas en comparación con la funcionalización exohedral, sin embargo es aún un espacio inexplorable ya que proporciona una un espacio ultrapuro para la deposición de otros materiales., esta cavidad interior puede almacenar y proteger las moléculas huéspedes, se subdivide en encapsulados de metales y sales metálicas; unas de sus ventajas de este proceso de funcionalización son que pueden funcionar como portadores inteligentes a medida para atender demandas específicas, los compuestos biológicos sensibles a un punto de fusión bajo pueden ser disueltos; sin embargo tiene desventajas considerables como el cambio de hidridación de sp^2 a sp^3 , sus propiedades específicas son modificadas, a veces los NTC se consumen oxidativamente en el proceso de funcionalización, el rendimiento del llenado Del NTC es bajo (apenas superior a 20%), se reduce el diámetro del NTC_[10].

7.2.3 Dispersión de NTC

Debido a las características generales de los NTC, principalmente su forma estructural, el proceso de dispersión esta estrictamente ligado a la funcionalización a la cual es sometido el NTC; en el área de investigación biológica los principales procesos de dispersión de los NTC son realizados durante y después de su funcionalización. Estos se evalúan directamente por los métodos de caracterización a los cuales son sometidas las muestras.

Actualmente en la bibliografía consultada la dispersión está directamente evaluada por la concentración de NTC existentes en la muestra a estudiar, estimando dicha

concentración mediante la curvatura de calibración obtenida principalmente del espectro de absorción UV- Vis. Esto debido a que aumenta la absorción a longitudes de onda más bajas y está relacionado con la dispersión Rayleigh, que muestra una dependencia de la longitud de onda como λ^{-4} , y depende de la forma y el tamaño de la muestra y a veces se denomina turbidez [8-11].

La calidad de los NTC's utilizados en la experimentación se ha examinado mediante TEM, SEM y espectroscopia Raman.

7.3 Aplicaciones de los nanotubos de carbono con biomoléculas

A partir de su descubrimiento en 1991, los nanotubos de carbono han sido ampliamente estudiados para su aplicación biológica debido a sus características específicas; por lo que en la actualidad los nanotubos de carbono funcionalizados con biomoléculas representan una de las innovaciones con mayor impacto en la nanotecnología y la biomedicina. Son funcionalizados con biomoléculas como son proteínas, ácidos nucleicos, lípidos o anticuerpos, entre muchos más, cuyo propósito es amplificar su biocompatibilidad y especificidad, lo que los convierte en herramientas clave para una variedad de aplicaciones biomédicas.

Sin embargo, la aplicación de NTC- biomoléculas enfrenta desafíos con su posible toxicidad, biodistribución y eliminación en organismos vivos, pero los avances en la funcionalización química y el diseño de NTC biocompatibles han permitido superar algunas estas limitaciones, promoviendo así una relevancia en investigaciones actuales.

7.3.1 Aplicaciones biológicas de los NTC's

Los NTC's son nanomateriales que muestran una diversidad de aplicaciones potenciales que incluyen la terapia fototérmica, imagen fotoacústica, administración de fármacos y otras aplicaciones biomédicas. El principal problema que se ha suscitado en este tipo de nanomateriales para su aplicación es su pobre solubilidad

en agua y su toxicidad, los que se ha resuelto parcialmente con la modificación de la superficie de NTC's, haciéndolos más dispersos en agua, lo que se encuentra directamente relacionado con su biocompatibilidad.

Entre las aplicaciones biológicas encontradas en la literatura se encuentra que moléculas biológicas como el ADN y carbohidratos pueden unirse de manera covalente a SWNTC's funcionalizados. En donde la funcionalización de SWNTC's se realizó mediante la oxidación con $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, lo que integra grupos ácido-carboxílicos en la superficie de los SWNTC's, para posteriormente desarrollar la reacción con aminas como la etilendiamina y la ftalamida, para tener finalmente funcionalidades terminales de amida y amina, los cuales pueden interaccionar y unirse covalentemente con una diversidad de polímeros. Este tipo de nanomateriales representan una posibilidad de uso en la biotecnología, ya que las propiedades tanto de los SWNTC's como de los materiales poliméricos se modifican [9].

7.3.2 Biosensores biológicos a base de NTC's

Una de las aplicaciones de mayor importancia en el ámbito de los nanomateriales dentro del área de la medicina y biotecnología es la creación de biosensores para la detección de diferentes metabolitos, en los que la funcionalización de NTC's resulta importante

La detección de proteínas se puede llevar a cabo con un sistema semiconductor de NTC's con anticuerpos y antígenos específicos, es importante considerar que los NTC's poseen una afinidad natural por ciertas proteínas a través de interacciones hidrófobas o electrostáticas, por lo que la utilización de este biocompuesto es considerado relevante y ampliamente estudiado [21].

Las biomoléculas se definen como compuestos de carbono, en la química de los organismos vivos se representan en más de la mitad del peso seco de las células [21], en bibliografía se considera que una gran cantidad de biomoléculas son derivados de los hidrocarburos, compuestos que cuentan con un esqueleto de átomos unidos

covalentemente a los átomos de hidrogeno. Por lo que los hidrocarburos presentan en su configuración una estabilidad importante para su estructura y sus características. Los átomos de hidrógeno son reemplazados por grupos funcionales lo que da lugar a los compuestos orgánicos. Los enlaces covalentes y grupos funcionales que contienen las biomoléculas al igual que la distribución de los átomos en el espacio tridimensional tienen una gran importancia ya que pueden formar dos o más formas tridimensionales que no se pueden distinguir químicamente, pero contribuyen a la interacción biológica; algunas biomoléculas a mencionar son aminoácidos, proteínas, enzimas, polisacáridos, por mencionar algunos. De ahí la importancia de la interacción con estructuras como los Nanotubos de carbono.

A través de interacciones supramoleculares y unión de tipo covalente de las biomoléculas en los NTC's, se han logrado inmovilizar ADN, proteínas y enzimas. Se han desarrollado biosensores electroquímicos basados en combinar enzimas que ayudan al diagnóstico clínico; donde las enzimas son inmovilizadas por NTC's y retienen su actividad de biocatálisis. En ocasiones se utilizan matrices poliméricas para que exista un entrecruzamiento de enzima y polímero para formar una película que sirva como biocatalizador y sensor. Por ejemplo, se ha diseñado un biosensor en el cual el platino parte de una matriz con NTC's, se inmovilizó la enzima glucosa oxidasa que se utilizó para detectar ciertos metabolitos.

El reconocimiento biomolecular de los sensores está asociado con propiedades de macromoleculares como oligonucleótidos y proteínas es por eso que se ha buscado el desarrollo de la funcionalización de los NTC's con estas biomoléculas. Los NTC's. se han utilizado como portadores de materiales y en la biodistribución de marcadores celulares o radio-marcadores, los cuales se ha investigado in vivo con ratones con la tomografía por emisión de positrones. Se encontró que los NTC funcionalizados con fosfolípidos fueron estables en la circulación y el sistema reticuloendotelial.

Durante la investigación de los NTC y su comportamiento ante la compatibilidad en medios acuosos se han utilizado diferentes métodos donde predominan el uso de

ácidos orgánicos como son el ácido gálico y agua desionizada con vibraciones ultrasónicas y múltiples lavados mantiene dispersos los NTC de pared múltiple [23], otro ejemplo es la formación de nanocomposito (NTC de pared múltiple funcionalizado con un glicolípido) donde el proceso de dispersión se realizó con una base de agua Milli-Q y se dispersaron con sonicación además de ser irradiados con UV a 254 nm para lograr la fotopolimerización y obtener el nanocomposito [24].

Así como la funcionalización con glicopolimeros sintéticos y su interacción de lectinas se utilizó para su funcionalización la solución del β -lactosa y agua desionizada por medio de sonicación se realiza la adición de los NTC, estos resultados se comprueban la interacción de los glicopolimeros y las proteínas conduciendo a la creación de sensores ópticos para la detección de carbohidratos, que es una característica de las lectinas [25]. También se han investigado la interacción del ADN y los NTC, los cuales se envuelve el ADN y los NTC mediante sonicación y una solución de Dextrano (250 kDa) y PEG (1,5 kDa) se mezclaron con solución vortexada (7:3) (140 L) y una solución acuosa de polivinilpirrolidona (PVP) al 10 (PVP; 0,33 L; 40 kDa), tras lo cual las soluciones combinadas se agitaron en vórtex y centrifugación para la separación de la solución en dos etapas [26].

7.4 Técnicas de caracterización

Durante las procesos de investigación, las técnicas de caracterización que son frecuentemente utilizadas son Microscopia Electrónica de Barrido (SEM), Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM), Espectroscopia RAMAN y espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR), dichas técnicas dan una perspectiva general de la dispersión de los nanocompuestos, sin embargo, no se ha llegado a una estandarización para el comportamiento en soluciones acuosas de los nanocompuestos provocando resultados muy diversos para la dispersión de estos nanomateriales.

7.5 Modelado molecular

El modelado molecular es una técnica utilizada en química y bioquímica para visualizar y estudiar la estructura tridimensional de moléculas y sistemas moleculares. Implica el uso de técnicas computacionales y programas informáticos especializados para simular el comportamiento y la interacción de átomos y moléculas. El uso de los métodos informáticos o computacionales son una herramienta innovadora dentro del modelado molecular y es utilizado para calcular propiedades de interacción entre las moléculas o simular resultados experimentales.

[35].

Algunas aplicaciones comunes del modelado molecular incluyen:

Diseño de Fármacos: Los científicos utilizan el modelado molecular para diseñar y optimizar compuestos químicos que puedan funcionar como medicamentos. Pueden prever cómo se unirá una molécula a una proteína específica y ajustar la estructura para mejorar la eficacia.

Estudio de Proteínas y Enzimas: El modelado molecular se utiliza para comprender la estructura tridimensional de proteínas y enzimas, lo que es crucial para entender su función biológica. También puede ser útil para estudiar cómo las moléculas se unen y reaccionan entre sí.

Química Teórica: En el campo de la química teórica, el modelado molecular ayuda a predecir las propiedades moleculares y el comportamiento de las sustancias químicas sin la necesidad de realizar experimentos físicos.

Simulaciones de Dinámica Molecular: Se utilizan para estudiar cómo las moléculas se mueven y cambian con el tiempo. Esto es especialmente valioso para comprender procesos biológicos y químicos en una escala temporal y espacial detallada.

Para ello métodos computacionales que se clasifican en categorías como:

7.5.1 Cálculo de campos de fuerza

Los campos de fuerza en el modelado molecular son descripciones matemáticas y algoritmos que se utilizan para calcular las fuerzas y las energías asociadas con la interacción entre átomos y moléculas; estiman la energía potencial de un sistema bajo estudio y calculan las fuerzas de interacción que actúan sobre los átomos involucrados. Estos campos de fuerza son esenciales para realizar simulaciones de dinámica molecular y prever el comportamiento de sistemas moleculares a lo largo del tiempo.

Un campo de fuerza consta de un conjunto de parámetros que describen la energía potencial entre pares de átomos o grupos de átomos. Estos parámetros están basados en observaciones experimentales y cálculos teóricos y se utilizan para calcular las fuerzas interatómicas y, por ende, las trayectorias moleculares en simulaciones computacionales.

Los campos de fuerza son fundamentales en la dinámica molecular (MD), donde se calculan las fuerzas entre las partículas en cada paso de la simulación, permitiendo prever cómo evolucionará el sistema molecular.

Son utilizados para realizar optimizaciones geométricas, es decir, encontrar la disposición tridimensional más estable de los átomos en una molécula. De igual manera los campos de fuerza son esenciales para predecir las estructuras moleculares estables y entender cómo las moléculas interactúan entre sí.

Los campos de fuerza permiten calcular la energía de enlace y evaluar las barreras energéticas asociadas con las reacciones químicas, lo que es esencial para comprender y prever procesos químicos.

7.5.2 Energía de dispersión de London

La energía de dispersión de London, también conocida como fuerzas de dispersión de London o fuerzas de Van der Waals, es un tipo de fuerza intermolecular que actúa entre moléculas neutras. Estas fuerzas son atractivas y surgen debido a las fluctuaciones temporales en la distribución de electrones dentro de las moléculas. Esto crea dipolos instantáneos que inducen dipolos en moléculas cercanas, resultando en una atracción mutua [45].

Las fuerzas de dispersión de London desempeñan un papel fundamental en las interacciones intermoleculares, lo que les confiere numerosas aplicaciones en distintos campos de la ciencia y la tecnología. Estas incluyen la nanotecnología y ciencia de materiales, la biología molecular, la farmacología y la física de sólidos, entre otros.

Algunas de las aplicaciones recientes de la influencia de las fuerzas de dispersión de London son:

1. Almacenamiento de Energía: Los NTC se utilizan en baterías y supercapacitores debido a su alta conductividad eléctrica y estabilidad mecánica. La dispersión estable de los NTC mejora el rendimiento y la eficiencia de estos dispositivos, ya que evita la formación de agregados que podrían reducir la superficie activa y la conductividad eléctrica [46].
2. Conductividad térmica y eléctrica: la adición de NTC a materiales polímeros mejora significativamente su conductividad térmica y eléctrica. La correcta dispersión de NTC, influenciada por las fuerzas de dispersión de London, asegura que las propiedades mejoradas se mantengan homogéneamente distribuidas a lo largo del material [47].

7.5.3 Métodos ab initio

Los métodos ab initio son enfoques teóricos en química computacional y física que se utilizan para calcular propiedades y comportamientos de sistemas moleculares y materiales desde principios fundamentales, sin depender de datos experimentales previos. La expresión "ab initio" proviene del latín y significa "desde el principio". Estos métodos se basan en resolver las ecuaciones fundamentales de la mecánica cuántica para describir la distribución electrónica y, a partir de ella, calcular propiedades moleculares. En este método, las estructuras moleculares tienen como base en la ecuación de Schrödinger, los valores constantes fundamentales y el número atómico de los átomos presentes.

7.5.4 Métodos semiempíricos

Se realiza una simulación de mecánica cuántica como base los átomos del sistema y posteriormente un análisis empírico basado en clusters de la estructura atómica equilibrada utilizando la identificación molecular como criterio. No se requieren datos estándar de potencial químico. Tiene una demanda computacional muy alta y mientras más compleja sea la molécula, también lo será este método [36].

7.6 Dinámica molecular

La dinámica molecular se puede definir como el análisis en el comportamiento o en la evolución de un sistema ya sea físico, químico o biológico, donde se calcula las fuerzas de atracción de los átomos que lo conforman a través de ecuaciones del movimiento de Newton. Así también es utilizada para generar las trayectorias de cualquier sistema compuesto de N número de partículas donde se pueda calcular el movimiento newtoniano, con especificaciones de interacción interatómico y el cual se sepa condiciones iniciales y de frontera adecuada, que puede ser maleable a condiciones específicas y llegar a un análisis de estabilidad intermolecular.

.

Estos pasos son una simplificación del proceso general de modelado molecular y pueden variar dependiendo de la pregunta científica específica y las técnicas utilizadas. Sin embargo, estos pasos brindan una idea general de cómo se lleva a cabo el estudio de nuevas técnicas en biomedicina utilizando el modelado molecular.

Existen diversos tipos de dinámica molecular pero estos procesos o métodos a utilizar pueden variar dependiendo de la pregunta de investigación a la cual este dirigida, como pueden ser.

1. Dinámica molecular clásica (MD): Es la simulación más utilizada en dinámica molecular. En este enfoque, las partículas se modelan como esferas sólidas con cargas y se calculan sus movimientos mediante ecuaciones de movimiento clásicas basadas en principios físicos. Esta simulación permite estudiar la evolución temporal de un sistema molecular, revelando información sobre las conformaciones, las interacciones y la dinámica de las moléculas.

2. Dinámica molecular ab initio: A diferencia de la dinámica molecular clásica, esta simulación utiliza métodos cuánticos para describir las interacciones entre los electrones y los núcleos de las moléculas. Esto permite tener en cuenta efectos cuánticos y obtener resultados más precisos para sistemas pequeños. Sin embargo, debido a su alta complejidad computacional, esta simulación es limitada a sistemas moleculares pequeños.

3. Dinámica molecular híbrida: Combina métodos clásicos y cuánticos para simular sistemas moleculares. Las regiones activas del sistema, como centros metálicos o grupos reactivos, se describen utilizando métodos cuánticos, mientras que las regiones restantes se tratan con métodos clásicos. Esta simulación es útil cuando se busca un equilibrio entre resolución y tiempo de cálculo.

4. Dinámica molecular acelerada (AMD): Esta simulación utiliza algoritmos especializados para acelerar los movimientos de las partículas y reducir el tiempo de simulación. Por ejemplo, se pueden modificar las fuerzas intermoleculares para mejorar la exploración del espacio de fase y permitir que el sistema visite más conformaciones en menos tiempo. Esta técnica es útil cuando se necesitan simulaciones a gran escala o cuando se busca muestrear eventos raros.

5. Dinámica molecular a temperaturas diferentes (TMD): Esta simulación permite estudiar la respuesta de un sistema molecular a cambios de temperatura. Se pueden realizar simulaciones a diferentes temperaturas para investigar cómo cambian las propiedades termodinámicas y estructurales del sistema, lo que es especialmente útil para el estudio de reacciones químicas y transiciones de fase.

7.7 Docking o acoplamiento molecular.

El docking permite predecir y calcular la posición de interacción entre un ligando y un blanco por medio de sus estados tridimensionales. Esta herramienta es altamente flexible para la evaluar nuevas estructuras moleculares ya que no cuenta con un método específico para el manejo de las moléculas, sin embargo proporciona el estado de protonación de los átomos, la identificación molecular en el sitio activo, la energía libre de Gibbs, el análisis de flexibilidad y los mecanismos de control de las moléculas; además que cada estructura proteica a evaluar debe tener en cuenta para el estudio del acoplamiento y la selección virtual de ligandos.

El docking molecular predice la orientación preferida de una molécula cuando se une a una diana, como una proteína, enzimas, membranas entre otro. Este método utiliza funciones de puntuación empíricas para evaluar la energía de interacción entre las moléculas [37].

Para el docking se consideran las siguientes etapas:

1. Preparación de las estructuras: En primer lugar, se deben obtener las estructuras tridimensionales del ligando y del receptor. Esto puede hacerse mediante técnicas experimentales como cristalografía de rayos X o resonancia magnética nuclear (RMN), o a través de métodos computacionales de modelado molecular.
2. Preparación del sistema: Es importante preparar adecuadamente el sistema antes de llevar a cabo la simulación de acoplamiento molecular. Esto incluye la eliminación de solvente, la adición de iones necesarios y la asignación de parámetros de fuerza apropiados para las moléculas involucradas.
3. Definición del sitio activo: Se debe definir el sitio activo en el receptor donde se espera que se una el ligando. Esto se hace mediante la especificación de una región tridimensional alrededor del sitio de unión conocido o sospechado.
4. Generación de conformaciones del ligando: Se generan diferentes conformaciones del ligando mediante técnicas como rotación de enlaces, búsqueda conformacional o muestreo de Monte Carlo. Estas conformaciones representan diferentes posibles orientaciones y conformaciones del ligando en el sitio activo.
5. Anclaje o anclaje rígido: En esta etapa, las conformaciones del ligando se colocan rígidamente en el sitio activo del receptor y se evalúa la energía de unión. Esto se logra mediante cálculos de energía potencial, generalmente utilizando funciones de fuerza como force fields o campos de fuerza.
6. Flexibilización del receptor: Si bien el anclaje rígido proporciona una primera estimación de la unión, a menudo es necesario tener en cuenta la flexibilidad tanto del ligando como del receptor. Por lo tanto, se pueden utilizar métodos de dinámica molecular para permitir movimientos y vibraciones en las moléculas, lo que refleja de manera más realista la naturaleza dinámica de las interacciones moleculares.

7. Evaluación y análisis de los resultados: Finalmente, se analizan y evalúan los resultados del acoplamiento, lo que incluye la identificación de conformaciones de mayor afinidad entre ligando y receptor, la estimación de energía libre de unión y el estudio de las interacciones moleculares clave.

7.8 Biomoléculas

Una biomolécula como concepto es una molécula que se produce naturalmente en los organismos vivos y que tienen un papel esencial en los procesos biológicos. Las biomoléculas son los componentes fundamentales de la vida y son esenciales para la estructura y función de las células y los tejidos. Estos en la bibliografía se clasifican en 4 categorías principales:

7.8.1 Carbohidratos

Los carbohidratos son moléculas que tienen una constitución de carbono, hidrogeno y oxígeno, estos cumplen con funciones importantes en un organismo como es una fuente de energía, así como su almacenamiento y constituye gran parte de estructuras celulares. Como ejemplos de ellos podemos considerar la glucosa, fructuosa, almidón, celulosa entre otros [38].

7.8.2. Lípidos

Una de las características importantes de los lípidos es que son insolubles en agua, pero solubles en disolventes orgánicos, de igual manera constituyen un grupo diverso de moléculas que incluyen grasas, aceites, ceras y esteroides. Desempeñan roles esenciales en el almacenamiento de energía, la formación de membranas y la señalización celulares, ejemplo de ello son los triglicéridos, fosfolípidos y el colesterol, que no se limitan a otras moléculas.

7.8.3 Proteínas

Las proteínas son un grupo de proteínas esenciales en la vida, ya que participan en prácticamente todos los procesos celulares, incluyendo la catálisis de reacciones bioquímicas (enzimas), la estructura celular, el transporte de moléculas y la regulación de genes, este grupo está constituida de polímeros de aminoácidos y son las moléculas más versátiles y funcionalmente diversas en los organismos. Por lo que un ejemplo de dicha diversidad es la hemoglobina, colágeno, enzimas como la amilasa y la ADN polimerasa [39].

7.8.4 Ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos son polímeros de nucleótidos que almacenan y transmiten la información genética en los organismos. Los dos tipos principales de ácidos nucleicos son el ADN (ácido desoxirribonucleico y el ARN (ácido ribonucleico), ejemplo de los ácidos nucleicos es el ARNm o ARN t.

7.8.5 Otras biomoléculas

Como se mencionó anteriormente las biomoléculas es un conjunto de moléculas producidas en los seres vivos, estas también pueden ser vitaminas, que son los compuestos orgánicos que se requieren en pequeñas cantidades para el funcionamiento adecuada de los organismos, hormonas que son moléculas de señalización que regulan diversas funciones fisiológicas. Metabolitos que son productos intermedios y finales del metabolismo.

7.8.6 Lectina

Una de las biomoléculas utilizadas en este estudio (son las lectinas), los cuales son proteínas o glicoproteínas que tienen la capacidad de unirse específicamente a

carbohidratos sin modificar covalentemente los carbohidratos a los que se unen. Esta capacidad de unión específica a estructuras de carbohidratos permite que las lectinas desempeñen roles cruciales en los procesos biológicos, como el reconocimiento celular, la adhesión celular, la señalización celular y la defensa inmunológica.

La importancia de las lectinas es fundamental en numerosos procesos biológicos y tienen importantes aplicaciones en la investigación y en la medicina, debido a su capacidad para reconocer y unirse a carbohidratos específicos que permite el desarrollo de herramientas para el estudio de la biología celular, la inmunología y el desarrollo de terapias dirigidas [40].

En los últimos años las lectinas se utilizan en la investigación científica y en la biotecnología para el aislamiento y la purificación de glicoconjugados, en la determinación de grupos sanguíneos, en la terapia contra cáncer debido a su capacidad para reconocer células tumorales específicas [40].

7.8.6.1 *Sambucus nigra*

La lectina de *Sambucus nigra*, también conocida como SNA (*Sambucus nigra agglutinin*), es una proteína aislada del saúco negro (*Sambucus nigra*). Es una lectina específica para los residuos de ácido siálico, particularmente los vinculados a galactosa en la estructura $\alpha 2,6$. Hay diferentes variantes de *sambucus nigra* cada una con características específicas, tales como:

1. *Sambucus nigra subsp.nigra*: Es la subespecie típica encontrada en Europa. Se cultiva ampliamente por su flores y bayas que se usan en alimentos y en la medicina tradicional.
2. *Sambucus nigra 'Black Lace'*: Esta variedad es conocida por su follaje oscuro, casi negro, que contrasta con las flores rosadas. Es popular en jardinería ornamental.
3. *Sambucus nigra 'Black Beauty'*: Similar a 'Black Lace', esta variedad también tiene follaje oscuro y flores rosadas, pero es ligeramente más compacta.

4. *Sambucus nigra* 'Laciniata': Esta variedad tiene hojas profundamente divididas que le dan un aspecto plumoso. Es menos común pero apreciada por su follaje distintivo. En la última década el uso de esta lectina en investigaciones científicas ha sido importante para el estudio de la Glicobiología, donde se utiliza para investigar la presencia y distribución de residuos de {ácidos siálicos en gliconjugados, lo que es esencial para comprender diversas funciones biológicas y patologías, también en el diagnóstico y detección de virus, en investigaciones oncológicas, entre muchas más aplicaciones.

7.8.6.2 Phaseolus lunatus

La lectina *Phaseolus lunatus* es conocida empíricamente como la lectina de frijol lima, la cual es una proteína extraída del frijol. Esta lectina es una proteína que se une específicamente a ciertos azúcares y tiene la capacidad de aglutinar células o precipitar glicoconjugados [40]. Los aminoácidos importantes de esta biomolécula son: Tirosina (Tyr), Fenilalanina (Phe), Aspartato (Asp), Glutamato (Glu), Histidina(His), Arginina (Arg), estos aminoácidos se encuentran por lo general suelen encontrarse en la unión al carbohidratos y los cuales son los que interaccionan específicamente con el azúcar. Algunos azúcares que tienen la capacidad de unión con la lectina son: Manosa y sus derivados, Glucosa, N-acetilglucosamina (GlcNAc), entre muchos más, estos son importantes para la función biológica de la lectina.

En los últimos años la *lectina Phaseolus lunatus* se ha utilizado en diversos estudios como el desarrollo de biosensores para la detección glicoconjugados específicos en muestras biológicas [41], investigaciones en Biomedicina donde debido a su capacidad para reconocer y unirse a carbohidratos específicos en la superficie de células patológicas, así como el diseño de estrategias terapéuticas y diagnósticas [41].

7.8.7 Enzimas

Las enzimas son proteínas biológicas que actúan como catalizadores, cuya principal función es catalizar en los organismos vivos la mayor parte de las reacciones químicas que requieren para su supervivencia. Esta actividad catalítica que realizan las enzimas depende de su plegamiento donde forman una cavidad, a la cual se llama “sitio activo” este lugar es donde se muestra afinidad por las moléculas específicas las cuales se define como “sustratos” que se convierten en productos en las reacciones realizadas.

La actividad enzimática es una reacción catalítica en la que el sustrato y la enzima interactúan para generar los productos necesarios para el organismo, reduciendo la energía de activación. La energía de activación se refiere al gasto energético inicial que requieren los reactivos para transformarse, permitiendo que los enlaces lleguen a un estado donde puedan romperse, lo que hace que las moléculas se vuelvan inestables. Este estado se conoce como 'estado de transición'. En este punto, la energía requerida es mayor, pero debido a la inestabilidad de las moléculas, el estado de transición es breve, y las moléculas continúan con la reacción química, produciendo los productos finales [42]. Las enzimas se pueden clasificar en seis categorías principales según el tipo de reacción que catalizan. Estas categorías son las siguientes:

a) Oxidorreductasas: cuya función principal es catalizar reacciones de oxidación-reducción, donde hay transferencia de electrones entre moléculas.

b) Transferasas: Transfieren grupos funcionales de una molécula a otra.

c) Hidrolasas: Catalizan la ruptura de enlaces mediante la adición de una molécula de agua (hidrólisis).

d) Liasas: Catalizan la ruptura de enlaces químicos sin la adición de agua, a menudo formando un doble enlace o un anillo.

e) Isomerasas: Catalizan la reordenación de átomos dentro de una molécula, cambiando su estructura sin alterar su composición.

f) Ligasas: Catalizan la unión de dos moléculas grandes mediante la formación de un enlace covalente, generalmente con la hidrólisis de ATP.

7.9 Solventes

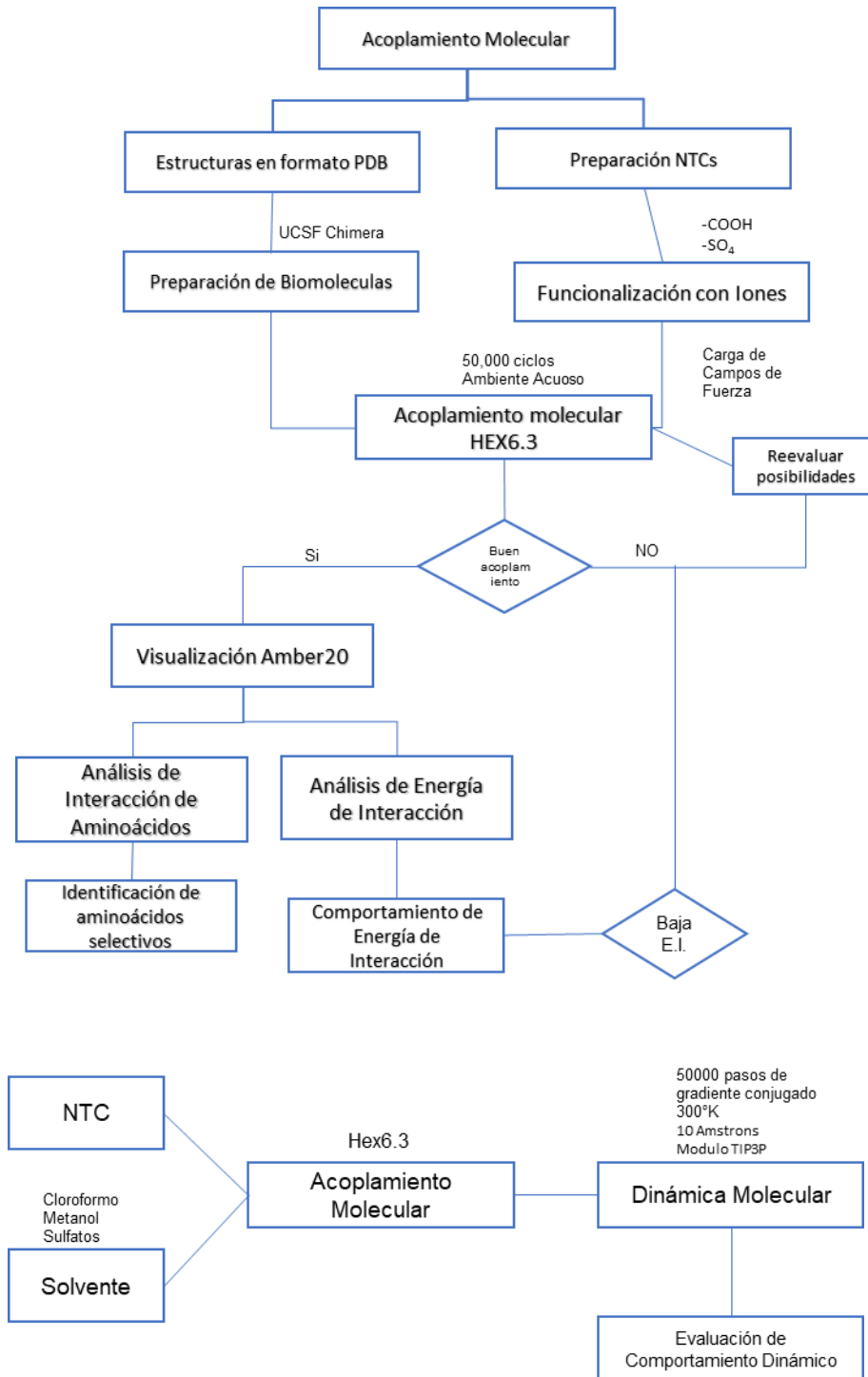
Un solvente por definición es una sustancia, que es generalmente un líquido, el cual tiene como propósito la disolución de un soluto formando una solución homogénea sin que ocurran cambios químicos en el soluto. Los solventes pueden ser orgánicos o inorgánicos y tienen diferentes polaridades, lo que influye en su capacidad para disolver distintos tipos de solutos [43]. Los solventes han sido utilizados desde sus inicios en investigaciones científicas, como disolución de reactivos y productos, facilitando la disolución de reactivos y productos en reacciones químicas, permitiendo una interacción más eficiente entre las moléculas, en extracción y separación donde es utilizado para extraer compuestos específicos de mezclas complejas, en cromatografía donde actúan como fase móvil en técnicas cromatográficas, ayudando a separar componentes de una mezcla en función de sus diferentes interacciones con la fase estacionaria; en espectroscopia ayudando a preparar muestras para análisis espectroscópicos, como espectroscopia UV-Vis, IR y NMR [44].

En reacciones biológicas moleculares y bioquímicas, los solventes se utilizan para disolver proteínas, ácidos nucleicos y otras biomoléculas. También en el campo de la biotecnología y la microbiología estos se utilizan en la preparación de medios de cultivo y en la conservación de muestras biológicas.

Dentro de los solventes más comunes están los solventes polares próticos que contienen átomos de hidrógeno enlazados a oxígeno o nitrógeno, capaces de formar enlaces de hidrógeno, solventes polares apróticos que se caracterizan en no contener átomos de hidrogeno capaces de formar enlaces de hidrógeno, los

solventes no polares que tienen una separación significativa de cargas eléctricas, entre muchos más.

VIII. METODOLOGIA.



1. Docking de la interacción de NTC con distintas biomoléculas.

Acoplamiento Molecular

Se empleó el programa HEX 6.3 [<https://hex.loria.fr/dist63/>], para realizar el acoplamiento molecular del nanocompuesto, Chimera y Rasmol para visualizar el compuesto; para la dinámica molecular el programa AMBER 20, Los NTC de capa simple se obtuvieron de Vogele et al., (2018) así como sus campos de fuerza.

Para el acoplamiento molecular como primer paso, se realizó la investigación de las estructuras biológicas de dos lectinas; *Sambucus nigra* y *Phaseolus lunatus*, las cuales se obtuvieron del Protein Data Bank (Archivos PDB), *posteriormente* se seleccionaron solventes orgánicos e inorgánicos (etanol, cloroformo, agua y sulfatos), para el análisis del comportamiento del nanocompuesto y su energía de interacción; los cuales se obtuvieron de los campos de fuerza de AMBER, y se desarrolló una estructura tridimensional del nanotubo de carbono de capa simple con características específicas.

Se realizó el acoplamiento molecular utilizando NTC de carbono unicapa-biomolécula, dinámica molecular de NTC- solventes inorgánicos y NTC-lectina como se describe en la Tabla No.1

Tabla No.1 Biomoléculas- Solventes				
Control	Lectinas	Ion	Enzima	Solvente
Albumina de Bovino	<i>Sambucus nigra aglutinina II</i>	-COOH	B-glucosidasa	Cloroformo (CHCl ₃)
Agua (H ₂ O)	<i>Phaseolus Lunatus</i>	-SO ₄	α-Glucosidasa	Metanol (CH ₃)
	Con-A		Celulosa Sintasa	fosfato (PO ₄)

La estructura de cada uno de los elementos se describe a continuación:

A. Lectinas

I. *Sambucus nigra aglutinina II. Forma de Cristal Hexagonal. (3CA0.PDB)*

La estructura tridimensional de rayos X de SNA-II ha determinado dos formas cristalinas distintas, hexagonal y tetragonal, a 1 Å, 90 Å y 1.35 Å.

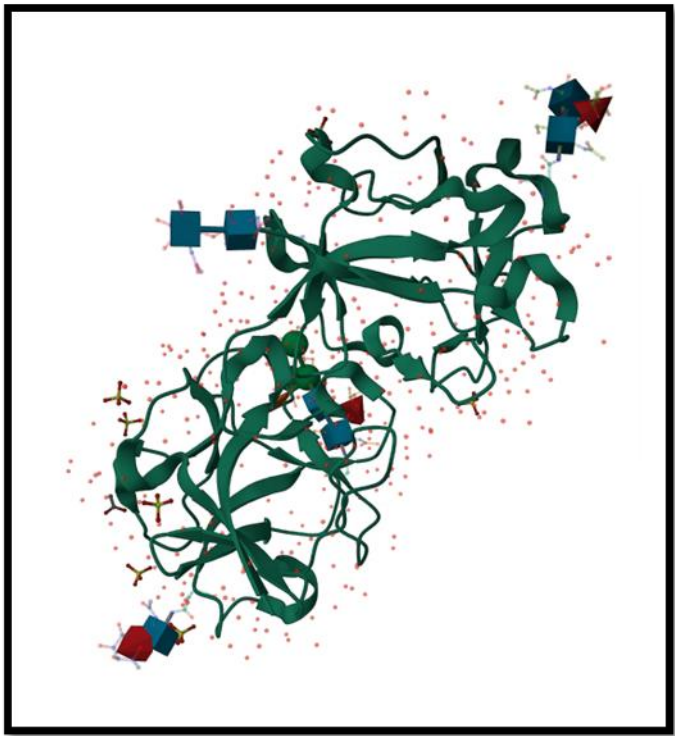


Tabla 1. Generalidades	
Recuento de átomos	2570
Recuento de residuos modelado	257
Recuento de residuos depositados	258
Peso Molecular	31.57 kDa

Figura 3. *Sambucus nigra* Agglutinina II
Fuente: Protein Data Bank

Dentro de su estructura contiene 2 únicos ligandos los cuales son iones sulfato y iones acetato los cuales se describen a continuación:

Nombre	Formula/ clave InChI	Diagrama
Ion Sulfato	SO ₄ QAOWNCQODCNURD-UHFFFAOYSA-L	
Ion Acetato	C ₂ H ₃ O ₂ QTBSBXVTEAMEQO-UHFFFAOYSA-M	

La estructura de la proteína contiene una secuencia de 258 aminoácidos en su cadena estructural descrita en la tabla 1, los aminoácidos distinguidos de color amarillo son los aminoácidos que constituyen las hélices Alfa, los aminoácidos de color verde pertenecen a las láminas beta:

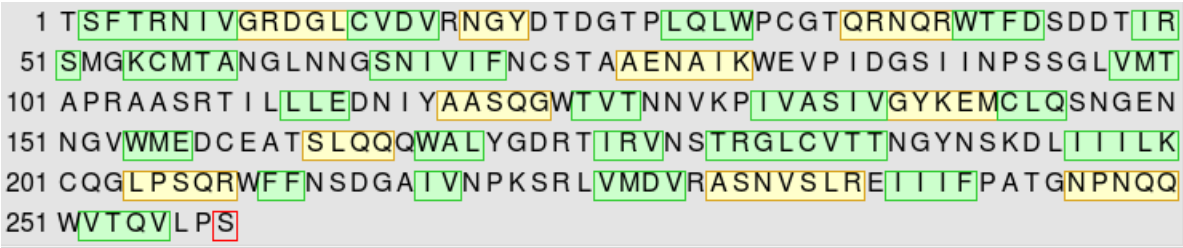


Figura 4. Secuencia de aminoácidos de *Sambucus nigra agglutina* que se visualizaron por medio de Chimera.

II. *Concanavalina A (3ENR)*

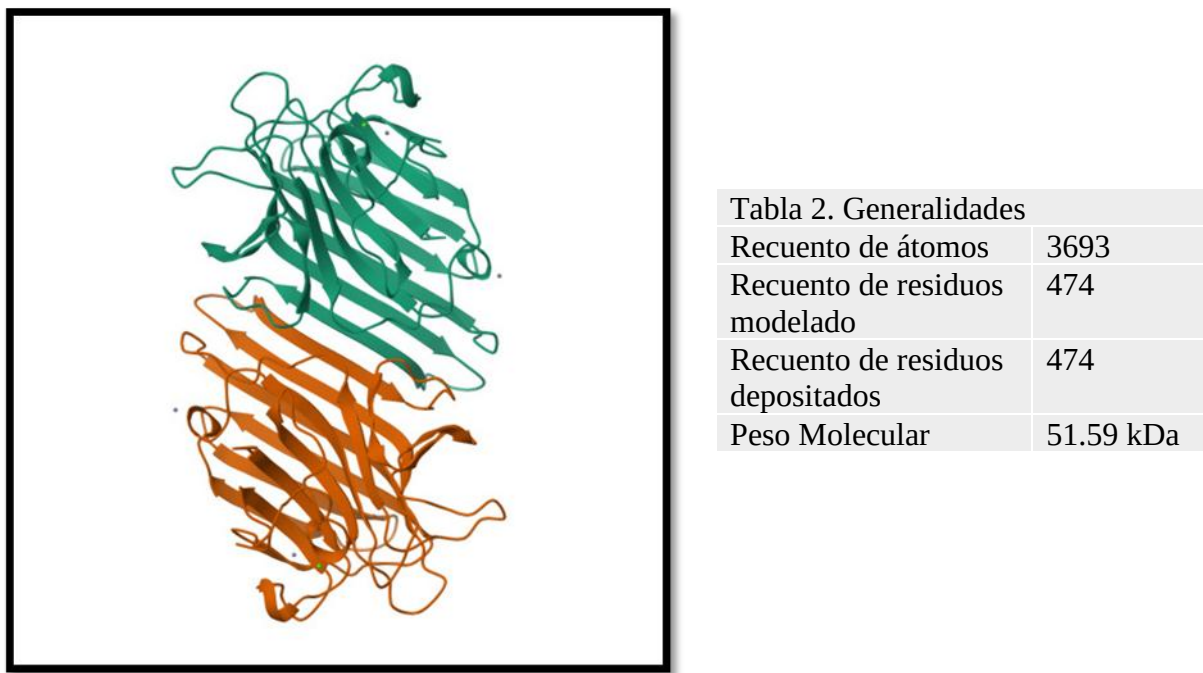


Figura 5. *Concanavalina A*
Fuente: Protein Data Bank

La estructura de la Concanavalina A contiene una secuencia de 474 aminoácidos en dos cadenas principales A-B donde interaccionan los iones Zn y Ca.

III. *Phaseolus lunatus* (7VO7)

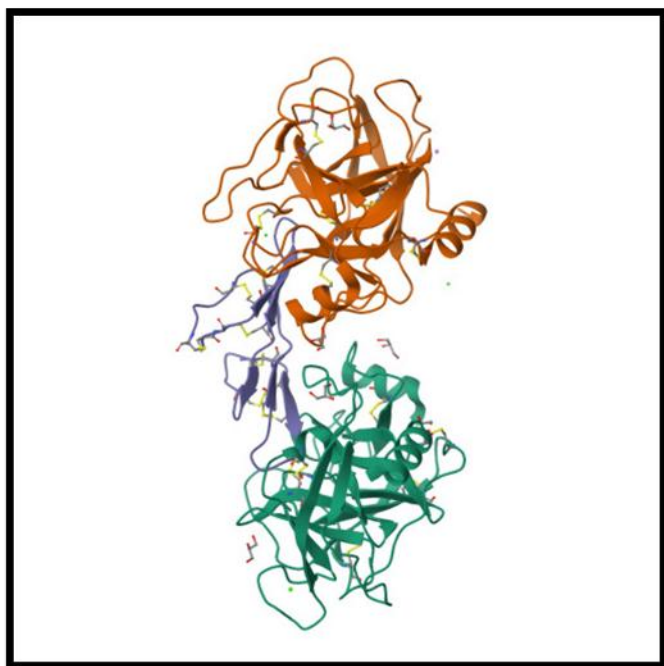


Tabla 3. Generalidades	
Recuento de átomos	4146
Recuento de residuos modelado	502
Recuento de residuos depositados	502
Peso Molecular	53.53 kDa

Figura 6. *Phaseolus Lunatus*

Fuente: Protein Data Bank

La secuencia estructural de la lectina *Phaseolus lunatus* está constituida de 4146 átomos y 502 aminoácidos. La secuencia de los aminoácidos se describe a continuación:

```

1 MASSVLLVLSLFLVLLL TQASAELFFNFQTFNAANLILQGNAVSSKGHLL
51 LTNVTHNGEPSVAS SGRALYSAPIQIRDSTGNASS TPTSHSYTLQQIFQN
101 VTDDP AWLFALVP VDSQP KKKGRLLGLFNKSEND INALT VAVEFD TCHNL
151 DWDKN SIAVNLGI GSV PWNFRDYDGQ NADVLITYD SSTKFLAVSLFYPIT
201 GKRNNVSANVELEKV LDDWVSVGF SATSGAYETHDVLSSSFASKLSSLDE
251 CPTGEN LLNK I L

```

Figura 7. Secuencia de aminoácidos de *Phaseolus lunatus* se visualizaron por medio de Chimera.

B. Control

I. Albumina de bovino (4F5S)

Esta biomolécula posee características clave, como la presencia de múltiples sitios de unión, que incluyen lugares específicos para ácidos grasos, metales y otras moléculas pequeñas. Estos dominios permiten que interactúe con una amplia variedad de compuestos, lo que la convierte en una herramienta valiosa para investigar interacciones moleculares. Por esta razón, se ha designado como el blanco de control para este proyecto.

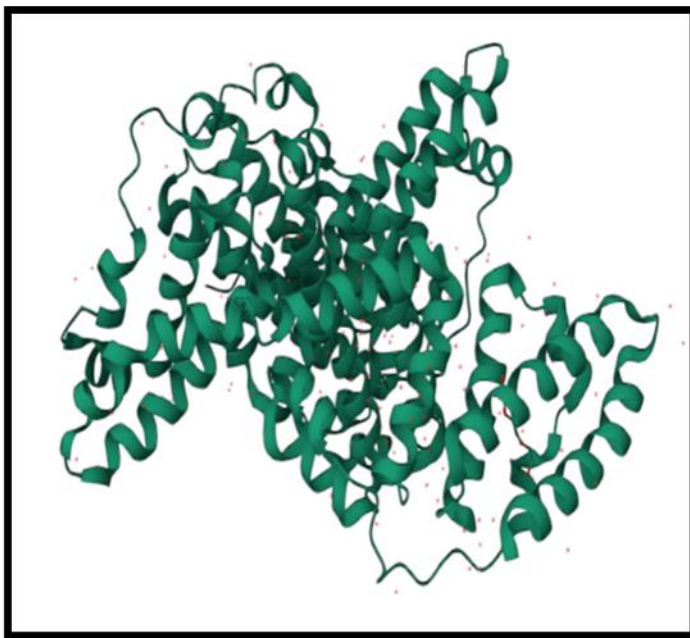


Tabla No. 4 Generalidades	
Recuento de Átomos	9675
Recuento de residuos modelado	1166
Recuento de residuos depositados	1166

Figura 8. Albumina de Bovino

Fuente: Protein Data Bank

Contiene una secuencia de 1166 aminoácidos distribuidos en dos secuencias identificadas como A y B, donde se encuentran identificados los aminoácidos que pertenecen a la estructura del alfa hélice.

Secuencia A

```

1 DTHKSEIAHRFKDLGEEHFKGLVLI AFSQYLQQCPFDEHVKLVNELTEFA
51 KTCVADESHAGCEKSLHTLFGDELCKVASLRETYGDMADCCEKQEPERNE
101 CFLSHKDDSPDLPKLKPD PNTLCDEFKADEKKFWGKLYE IARRHPYFYA
151 PELLYYANKYNGVFQECCQAEDKGACLLPKIETMREKVLTSARQRLRCA
201 SIQKFGERALKAWSVARLSQKFPKAEFVEVTKLVTDLT KVHKECCHGDDL
251 ECADDRADLAKYICDNQDTISSKLKECCDKPLLEKSHCIAEVEKDAIPEN
301 LPPLTADF AEDKDVCKNYQEAKDAFLGSFLYEYSRRHPEYAVSVLLRLAK
351 EYEATLEECCA KDDPHACYSTVFDK LKHLVDEPQNLIKQNC DQFEKLGEY
401 GFQNALIVRYTRKVPQVSTPTLVEVSRSLGKVGTRCCTK PESERMPCTED
451 YLSLILNRLC V LHEKTPVSEKVT KCCTESLVNRRPCFSALTPDETYVPKA
501 FDEKLFTFHADICTLPDTEKQIKKQTALVELLKHKPKAT EEQ LKTVMENF
551 VAFVDKCCAAD DKEACFAVEGP KLVVSTQTAL A

```

Figura 9. Secuencia de aminoácidos de BSA se visualizaron por medio de Chimera.

Secuencia B

```

1 DTHKSEIAHRFKDLGEEHFKGLVLI AFSQYLQQCPFDEHVKLVNELTEFA
51 KTCVADESHAGCEKSLHTLFGDELCKVASLRETYGDMADCCEKQEPERNE
101 CFLSHKDDSPDLPKLKPD PNTLCDEFKADEKKFWGKLYE IARRHPYFYA
151 PELLYYANKYNGVFQECCQAEDKGACLLPKIETMREKVLTSARQRLRCA
201 SIQKFGERALKAWSVARLSQKFPKAEFVEVTKLVTDLT KVHKECCHGDDL
251 ECADDRADLAKYICDNQDTISSKLKECCDKPLLEKSHCIAEVEKDAIPEN
301 LPPLTADF AEDKDVCKNYQEAKDAFLGSFLYEYSRRHPEYAVSVLLRLAK
351 EYEATLEECCA KDDPHACYSTVFDK LKHLVDEPQNLIKQNC DQFEKLGEY
401 GFQNALIVRYTRKVPQVSTPTLVEVSRSLGKVGTRCCTK PESERMPCTED
451 YLSLILNRLC V LHEKTPVSEKVT KCCTESLVNRRPCFSALTPDETYVPKA
501 FDEKLFTFHADICTLPDTEKQIKKQTALVELLKHKPKAT EEQ LKTVMENF
551 VAFVDKCCAAD DKEACFAVEGP KLVVSTQTAL A

```

Figura 10. Secuencia de aminoácidos de BSA se visualizaron por medio de Chimera.

C. Enzimas

I. β - Glucosidasa vegetal (2RGM)

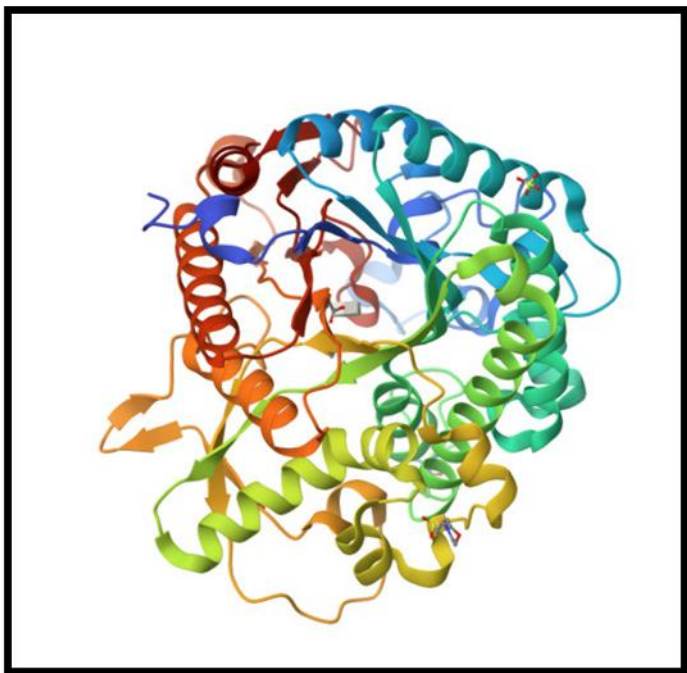


Tabla No. 5 Generalidades

Recuento de Átomos	9023
Recuento de residuos modelado	942
Recuento de residuos depositados	962

Figura 11. β - Glucosidasa vegetal

Fuente: Protein Data Bank

II. α -Glucosidasa (7KBR)

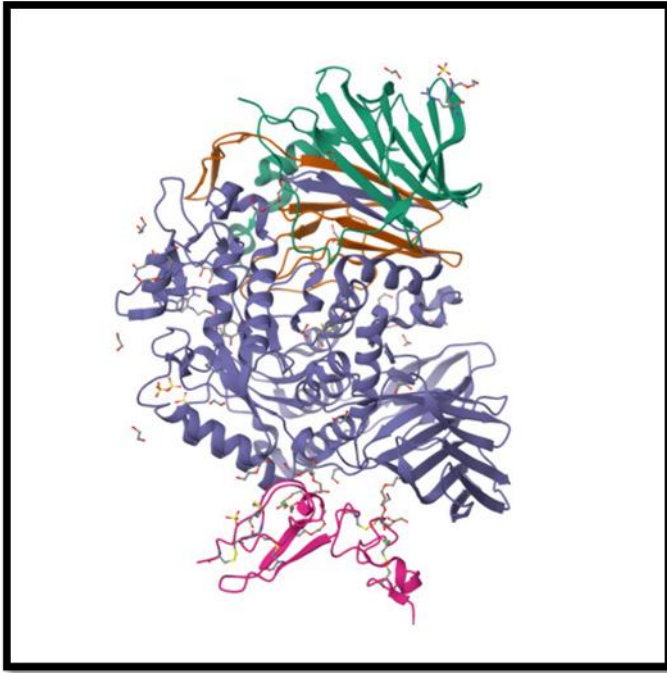


Tabla No. 6 Generalidades

Recuento de Átomos	16766
Recuento de residuos modelado	1876
Recuento de residuos depositados	2066

Figura 12. α - Glucosidasa vegetal

Fuente: Protein Data Bank

La enzima α - glucosidasa tiene un peso total estructural de 239.84 kDa en general es una enzima con alta capacidad de interacción, está constituida por 4 cadenas proteicas únicas. Y tienen una longitud de secuencia de 1876 aminoácidos presentes en su cadena principal tiene 1 mutación conocida en esta secuencia proteica.

III. Celulosa sintasa (4HG6)

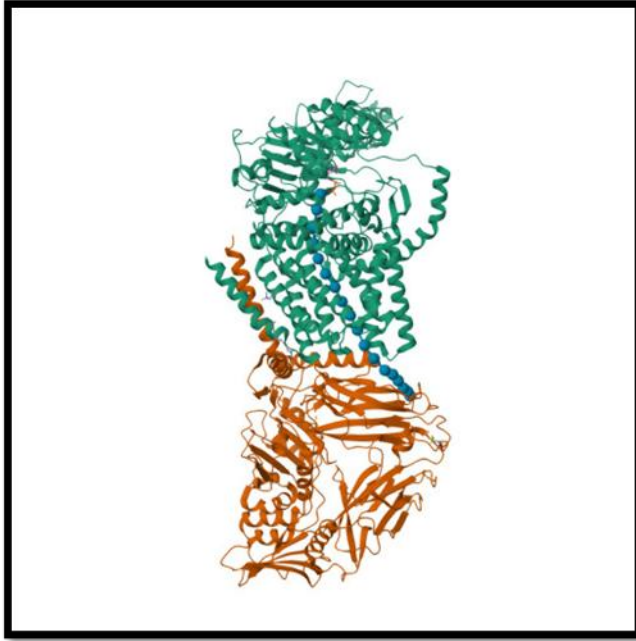


Tabla No. 7 Generalidades

Recuento de Átomos	11 029
Recuento de residuos modelado	1402
Recuento de residuos depositados	1509

Figura 13. Celulosa Sintasa

Fuente: Protein Data Bank

Esta enzima tiene un peso estructural de 168.56 kDa, cuenta con dos cadenas proteicas únicas y 1509 aminoácidos en su cadena residual.

Modelado de nanotubos de carbono de pared simple

Para este trabajo se realizó un modelado de Nanotubos de carbono de pared simple con apoyo del programa “Nanotube Modeler” para ello se seleccionaron NTC unicapa que fueron el objeto de estudio para su comportamiento de dispersión con las diferentes bio-estructuras descritas anteriormente, estos tienen las siguientes características.

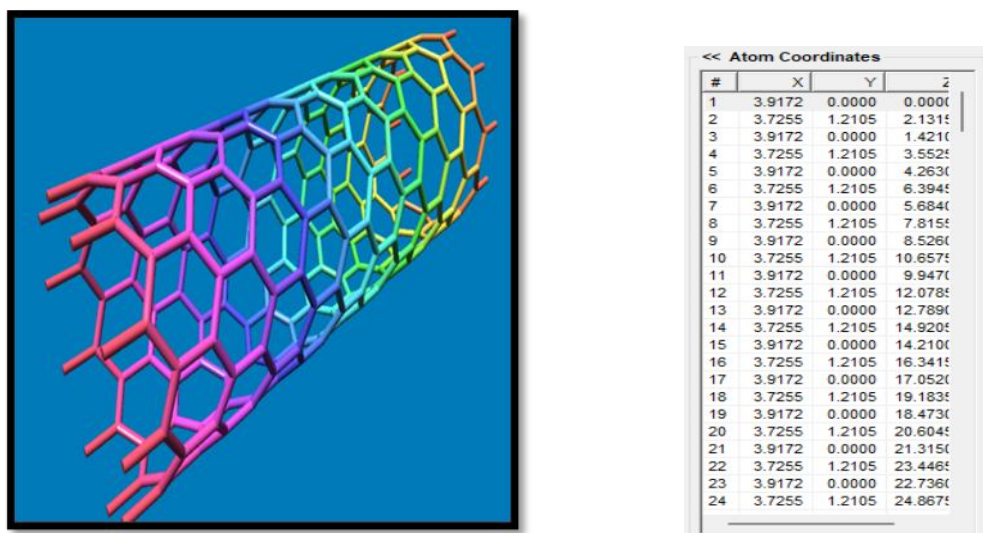


Figura 14. Nanotubo de pared simple (Modelado)

Chirality (n,m)	10, 0
Longitud del tubo	25
Diámetro del tubo	1.421

Estas características fueron el objeto de investigación inicial; sin embargo, en el transcurso del proyecto se modificaron en longitud y diámetro. Los campos de fuerza fueron extraídos de la página de Vogele et.al. y fueron cargados en las estructuras previamente antes de comenzar con los acoplamientos. Cabe mencionar que estos campos de fuerza son compatibles en las modificaciones previamente mencionas y estos no son modificables.

2. Preparación de las estructuras biológicas

Como siguiente paso de la metodología, las estructuras biológicas fueron preparadas con apoyo del software UCSF Chimera, donde fueron sometidas al proceso de eliminación de ligandos, átomos de agua y residuos que no sean parte de la secuencia de la molécula y que permitan el acoplamiento molecular (docking) exitoso.

1. Se abre el archivo de la biomolécula en formato **.pdb**
2. Para la optimización de las biomoléculas, se seleccionan las cadenas de los ligandos y los residuos, estos son identificables a través del programa.
3. Se procede a guardar bajo el mismo formato (**.pdb**) con un nombre identificable en el caso de este proyecto se optó con la nomenclatura de biomolécula y las siglas SL (Sin ligando).

Esta secuencia se realiza en cada una de las biomoléculas.

Posteriormente se requiere la utilización de software HEX 6.3 disponible en sistemas operativos Linux, Mac y Windows, cabe mencionar que para este proyecto se utilizó el sistema operativo Linux. Dicho programa es necesario para que el docking sea ejecutado de manera correcta.

En el docking en HEX 6.3 se determina el receptor y el ligando; para el caso de este proyecto los receptores van a ser las biomoléculas y el ligando los NTCs; se llegó a este criterio debido a que la molécula más grande funge como receptor además que uno de los objetivos de este proyecto es la compatibilidad y la capacidad de dispersión de los NTCs. Posterior a determinar el criterio de cada molécula involucrada en el docking. Se realiza el procedimiento mediante la siguiente secuencia.

1. En el apartado docking, se selecciona los parámetros a utilizar, para este punto se toman en cuenta los parámetros por default del programa, que es solución acuosa.
2. Se determina el número de soluciones que se pretende obtener, en el caso de este proyecto se determinó en 50 000 soluciones posibles, es importante mencionar que para obtener mayor precisión es necesario mayor número de soluciones. Generando un conteo de energía de interacción entre la biomolécula y el NTCs. Que

de acuerdo con la bibliografía se determinará la estabilidad que tiene el nanocompuesto obtenido.

3. Para terminar con el acoplamiento en toda la estructura, a la dimensión de la rejilla, es decir el ambiente en el cual se integrará el nanocompuesto, este fue seleccionado de menor a mayor comenzando con 1.

4. Por último ya determinados estos parámetros, se procede a correr el docking, el cual arroja los datos de las soluciones encontradas, así como la energía de interacción del nanocompuesto obtenido.

Esta secuencia de pasos fue realizada por cada una de las biomoléculas antes mencionadas, y fueron guardados en formato .pdb. Se obtuvieron los complejos receptor-ligando, con los datos de energía de interacción de los complejos con mayos energía de interacción, se guardaron para posteriormente realizar una dinámica molecular, con el propósito de verificar la estabilidad del complejo y la interacción entre los aminoácidos con el NTCs. Este procedimiento se desarrolló en dos partes primero NTCs- biomolécula y NTCs- solvente.

3. Dinámica molecular

Para este proyecto también se desarrollaron diversas Dinámicas Moleculares de 10 nanosegundos con apoyo del programa Amber 20. Para visualizar la trayectoria se utilizó VMD-19, cuya metodología se describe a continuación:

1. Se utilizaron las estructuras PDB de la biomolécula (Lectina) y de los NTC, cuyos acoplamientos se realizaron con HEX 6.3 en la etapa anterior.

2. Posteriormente se solvataron a 10 Ángstroms, se estabilizaron con Iones Sodio (Na^+) con el propósito de formar un equilibrio de las cargas,

3. Posteriormente se utiliza t-leap (programa de Amber) para asignar los parámetros necesarios basados en el campo de fuerza estándar de la biomolécula; para los parámetros de los NTCs se cargaron lo campos de fuerza obtenidos de Vogele et al.,

(2018), se minimizaron sus estructuras con 50000 pasos de gradiente conjugado, se ajustó la temperatura a 300°k se equilibró la densidad a 1 Atm y se obtuvieron 10 ns, de dinámica molecular.

4. Para visualizar la interacción de los NTC con los distintos solventes, se obtuvieron los campos de fuerzas de los mismos de AMBER 20. Para el agua, se usó el modelo TIP3P.

5. En la simulación con el solvente ácido fosfórico (PO_4), se rodeó al NTC con iones fosfato, cabe mencionar que los campos de fuerza de los iones fosfato se obtuvieron con antechamber. Los NTC se solvataron con los iones de fosfato a 10 Angstroms y se añadieron iones para equilibrar las cargas. Al igual que las lectinas se ajustó la temperatura a 300°K se equilibró la densidad a 1 atm y se obtuvieron 10 ns

6. Por último se realizó el mismo procedimiento para el cloroformo salvo que los campos de fuerzas para este se obtuvo de frcmod.chcl3.

IX. RESULTADOS

1. Acoplamiento (Docking) de biomoléculas-NTC.

Durante el proyecto se realizó el acoplamiento de las biomoléculas *Sambucus nigra*, *Phaseolus lunatus*, *albumina de bovino*, *Concanavalina-A*, β -glucosidasa, α -Glucosidasa y *celulosa sintasa* para observar el comportamiento de los NTC con las biomoléculas y su estabilidad. Estas se realizaron en distintas fases, dando como resultado lo siguiente:

Tabla No. 2 Resultados del acoplamiento

Biocompuesto	Energía de Interacción (Kcal/mol)	Aminoácidos que Interactúan
NTC- <i>Sambucus nigra aglutinina II</i>	451, 407	Gln, Gly y His
NTC- Albumina de Bovino	881,873	Ala, Gln,His
NTC- <i>Phaseolus Lunatus</i>	657	Gln, Gly, Asn y His
NTC- β -glucosidasa	568	Ser, Ile, Gly, Asn
NTC- α -Glucosidasa	541	Gly, Ala,
NTC- Con-A	635	Ser, Arg, Lis, Gln
NTC- Celulosa Sintasa	681	Pro, Gly, Val, Ala

Se realizaron 3 rondas de docking con características distintas, las cuales se detallan a continuación:

Acoplamiento No.1

I. Nanocompuesto *Sambucus nigra*- NTC

Se realizaron dos acoplamientos donde se utilizó la proteína completa, esto quiere decir sin eliminar cadena de aminoácidos existentes e igualmente se realizó el acoplamiento, pero con modificación en la proteína, eliminando los lingados de la cadena de aminoácidos como se observa en la figura 15.

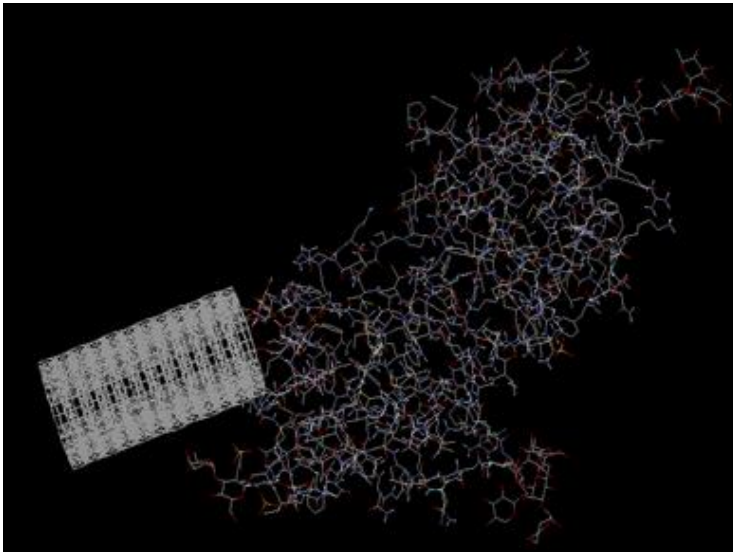


Figura 15. **Acoplamiento de lectina *Sambucus nigra* – NTC.** Esta proteína es completa y genera una energía de interacción de 451 Kcal/mol en las primeras correlaciones (25000 corridas)

Se observa en la imagen que la lectina tiene el acoplamiento en los extremos del NTC, lo cual indica que la atracción entre las moléculas se encuentra en los extremos de los NTC junto con los aminoácidos presentes en la lectina. Cabe mencionar que la lectina es altamente selectiva.

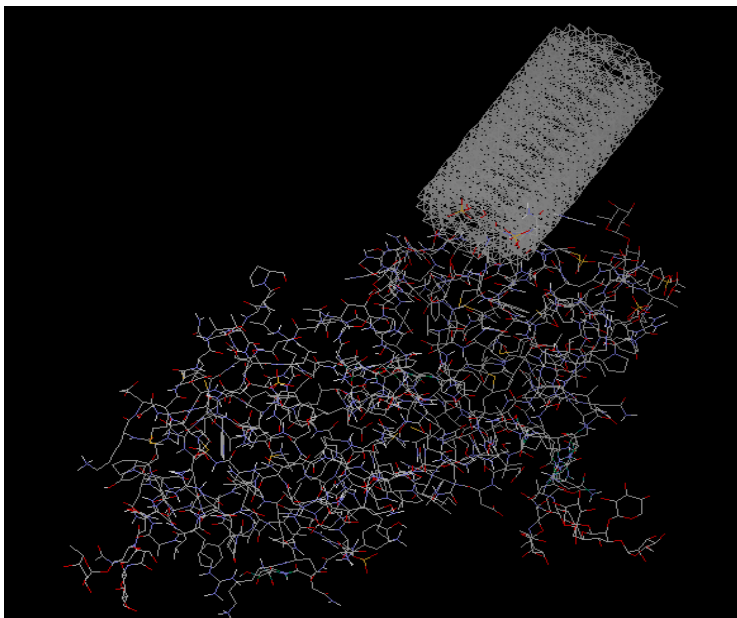


Figura 16. **Acoplamiento de lectinas sin ligandos de las proteínas.** Los iones sulfato y acetato existentes en la estructura fueron retirados en la construcción del acoplamiento dando una energía de interacción de 407 Kcal/mol en las primeras correlaciones (25000 corridas)

II. Nanocompuesto suero de bovino- NTC de pared simple.

Para el acoplamiento del blanco es importante comentar que se seleccionó porque es una proteína versátil y es utilizada continuamente por sus múltiples aplicaciones en la biología molecular.

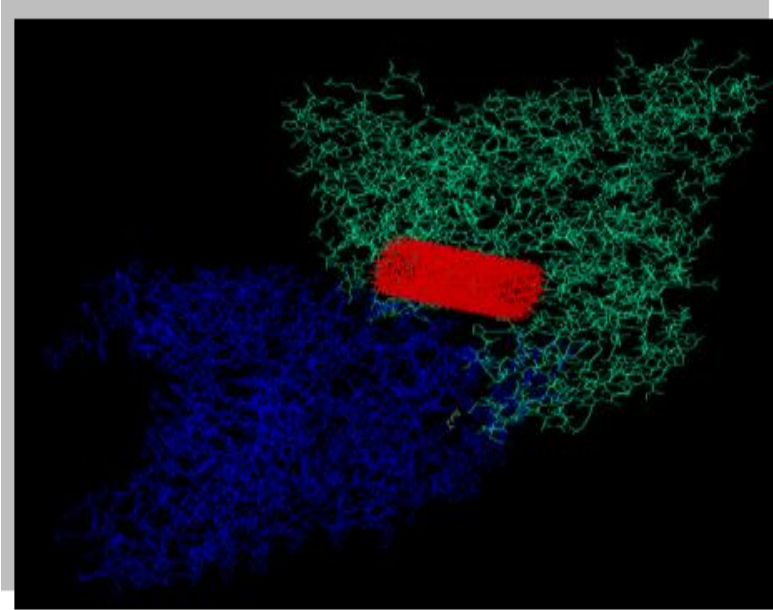


Figura 17. **Acoplamiento de la proteína de albumina de bovino con su estructura completa.** Se genera una energía de interacción de 881 Kcal/mol

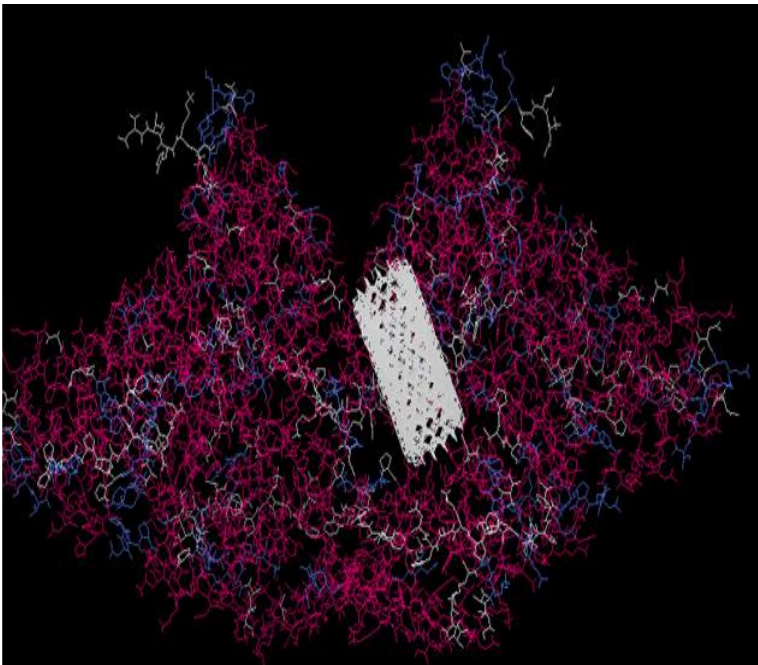


Figura 18. **Acoplamiento con la albumina de bovino.** Se eliminaron los ligandos en la cadena de aminoácidos, en esta corrida se genera una energía de interacción de 873 Kcal/mol

Como se observa inicialmente la energía de interacción del blanco y la lectina *Sambucus nigra*, es mayor cuando se conserva toda la proteína, es decir no se eliminan los ligandos, además se observa que la interacción de la biomolécula con el NTC en la lectina es específicamente en los extremos del NTC al contrario del blanco pues este se muestra que el NTC es rodeado por la biomolécula, esto nos puede indicar dos cosas, que tiene mayor atracción molecular el blanco que la lectina utilizada además que la biomolécula es mas grande como se muestra en las características enunciadas en la metodología.

Acoplamiento No.2

En el acoplamiento No.2 se realizó una serie de rondas donde los NTC de carbono tienen una longitud de 250 nm y un diámetro de 5, 8, 10 y 11 nm, con el propósito de observar el comportamiento del NTC con la lectina *Phaseolus lunatus*. Se observó que no varía la energía de interacción entre el ligando y el receptor obteniendo una energía de interacción de 657 kcal/mol en promedio. Ver Figura 19.

Tabla No.3	
NTC (°A)	Aminoácidos que interaccionan
5	Gln, Gly, Asn y His
8	Gln, Gly, Asn y His
10	Gln, Gly, Asn y His
11	Gln, Gly, Asn y His

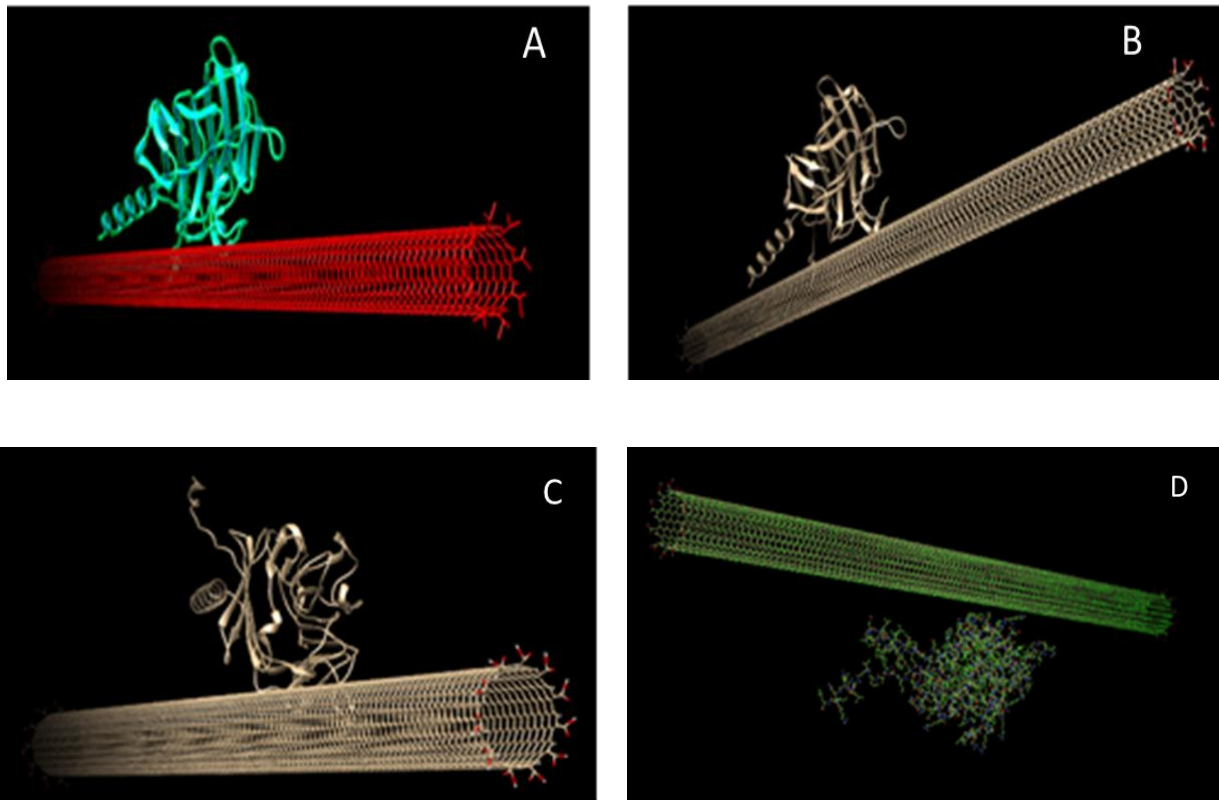


Figura 19. Acoplamiento de NTC de distintos diámetros con *Phaseolus lunatus*. A: 5nm, B: 8nm, C: 10 nm, D: 11nm. Se observa que el acoplamiento se da en la misma zona del NTC.

Se observa que el NTC se acopla a la lectina esencialmente en los aminoácidos, Gln, Gly, Asn y His, estos cuatro aminoácidos están presentes principalmente en la hélice Alfa de la lectina, y son los que tienen mayor capacidad de atracción en el NTC, ya que la interacción entre C-C del NTC es de mayor distancia, considerando que las energías de atracción entre los átomos contribuye a la capacidad de interacción de las otras moléculas, dado que los programas de acoplamiento hacen un ajuste donde la interacción se resta la energía del ligando a la energía del receptor.

Debido a que se tenían NTC de carbono de distintos diámetros se intentó un acoplamiento entre la Lectina y una simulación de un NTC multicapa, sin embargo, se observa el mismo comportamiento, las lectinas acoplan en la misma posición y sobre los mismos aminoácidos como se observa en la Figura No. 20

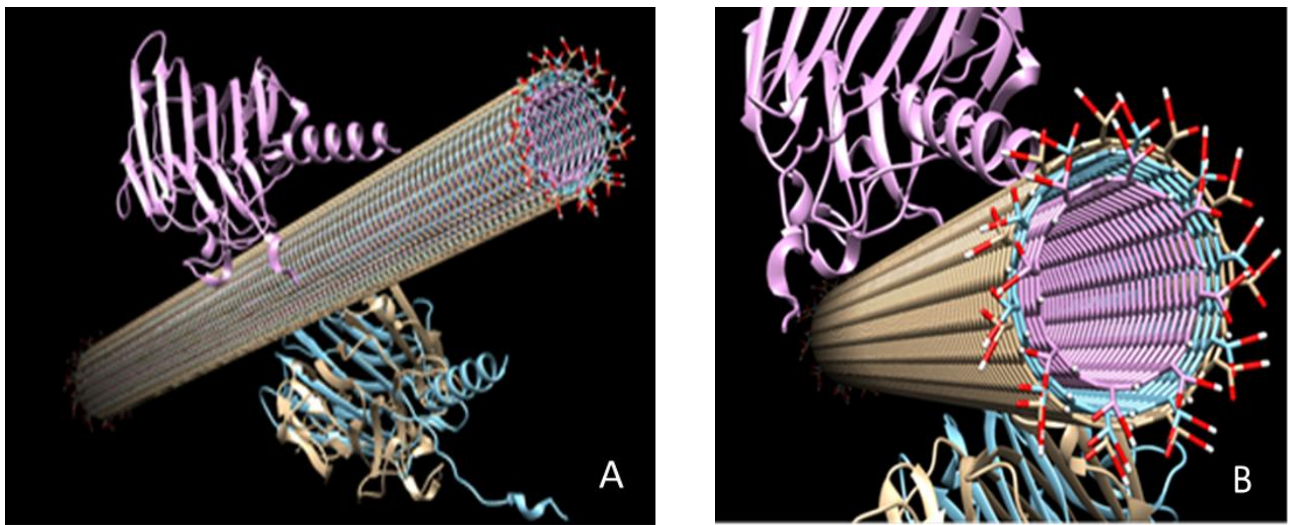


Figura 20. Acoplamiento de NTC Multipared- *Phaseolus lunatus*, A: Acoplamiento de 3 Lectinas, B: vista lateral del acoplamiento

Acoplamiento No. 3

En el acoplamiento No.3 se utilizaron las enzimas (β - Glucosidasa, α - Glucosidasa y celulosa sintasa) y lectina (Concanavalina-A), dando como resultado lo siguiente:

Tabla No.4 Resumen de aminoácidos que interaccionan

Biomolécula	Energía de Interacción Kcal/mol	Aminoácidos que interaccionan
β - Glucosidasa (7Kbr)	568	Ser, Ile, Gly, Asn
α - Glucosidasa (2rgm)	541	Gly, Ala,
Celulosa Sintasa (4hg6)	681	Pro, Gly, Val, Ala
Con-A (3enr)	635	Ser, Arg, Lis, Gln

Energía de Interacción

I. β - Glucosidasa – NTC

En el acoplamiento de este nanocompuesto se puede observar que la interacción principal se da principalmente en los extremos de los NTC, en los aminoácidos (Serina, Isoleucina, Glicina y Aspersina), también se destaca que la Glicina es el aminoácido que destaca ya que también se encuentra presente en los acoplamientos anteriores.

File	Edit	Structure	Headers	Numberings	Tree	Info	Preferences																																												
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	370	T	P	Q	T	D	I	R	W	M	S	E	S	G	I	I	D	V	F	L	M	L	G	P	S	V	F	D	V	F	R	Q	Y	A	S	L	T	G	T	Q	A	L	P	P	L	F	S	L	G	Y	H
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	420	Q	S	R	W	N	Y	R	D	E	A	D	V	L	E	V	D	Q	G	F	D	D	H	N	M	P	C	D	V	I	W	L	D	I	E	H	A	D	G	K	R	Y	F	T	W	D	P	T	R	F	S
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	470	Q	P	L	N	M	L	E	H	L	A	S	K	R	R	K	L	V	A	I	V	D	P	H	I	K	V	D	S	G	Y	R	V	H	E	E	L	R	N	H	G	L	Y	V	K	T	R	D	G	S	
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	520	Y	E	G	W	C	W	P	G	S	A	S	Y	P	D	F	T	N	P	R	M	R	A	W	S	N	M	F	S	F	D	N	Y	E	G	S	A	P	N	L	Y	V	W	N	D	M	N	E	P	S	
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	570	V	F	N	G	P	E	V	T	M	L	K	D	A	V	H	Y	G	G	W	E	H	R	D	I	H	N	I	Y	G	L	Y	V	H	M	A	T	A	D	G	L	I	Q	R	S	G	G	I	E	R	P
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	620	F	V	L	S	R	A	F	F	S	G	S	Q	R	F	G	A	V	T	G	D	N	T	A	E	W	D	H	L	K	I	S	I	P	M	C	L	S	L	A	L	V	G	L	S	F	C	G	A	D	
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	670	V	G	G	F	F	K	N	P	E	P	E	L	L	V	R	W	Y	Q	M	G	A	Y	Q	P	F	F	R	A	H	A	L	D	T	G	R	R	E	P	W	L	A	S	Q	Y	Q	D	A	I		
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	720	R	D	A	L	F	Q	R	Y	S	L	L	P	F	W	Y	T	L	F	Y	Q	A	H	K	E	G	F	P	V	M	R	P	L	W	V	Q	Y	P	E	D	M	S	T	F	S	I	E	D	Q	F	M
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	770	L	G	D	A	L	L	I	H	P	V	S	D	A	G	A	H	G	V	Q	V	Y	L	P	G	Q	E	E	V	W	Y	D	I	Q	S	Y	Q	K	H	H	G	P	Q	T	L	Y	L	P	V	T	L
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	820	S	S	I	P	V	F	Q	R	G	G	T	I	V	P	R	W	M	R	V	R	R	S	S	D	C	M	K	D	D	P	I	T	L	F	V	A	L	S	P	Q	G	T	A	Q	G	E	L	F	L	D
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	870	D	G	H	T	F	N	Y	Q	T	R	H	E	F	L	L	R	R	F	S	F	S	G	S	T	L	V	S	S	A	D	P	K	G	H	L	E	T	P	I	W	I	E	R	V	V	I	M	G	A	
7kbr-cnt_5.pdb (#0) chain A	920	G	K	P	A	A	V	V	L	Q	T	K	G	S	P	E	S	R	L	S	F	Q	H	D	P	E	T	S	V	L	I	L	R	K	P	G	V	S	V	A	S	D	W	S	I	H	L	R			

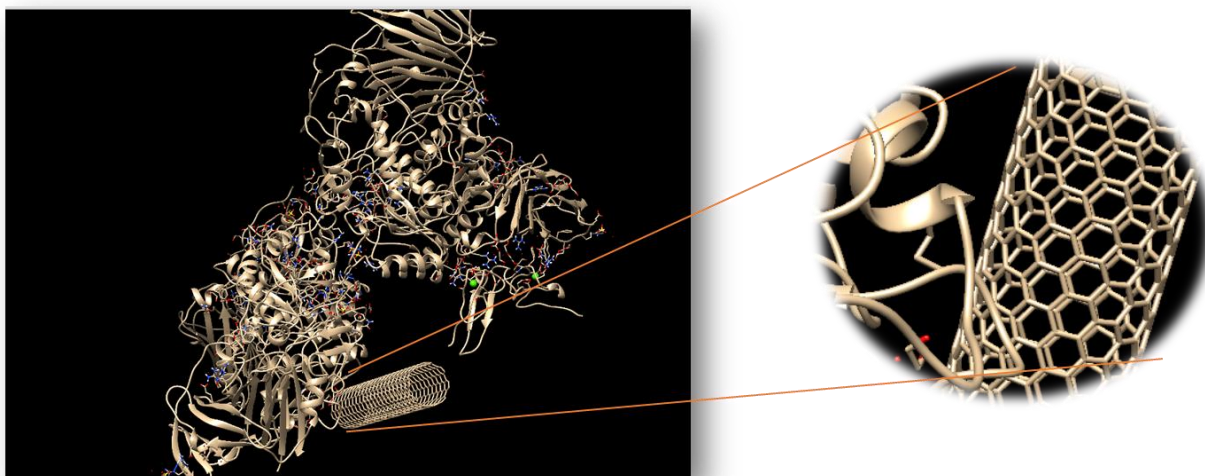


Figura 21. β - Glucosidasa en forma de monómero – NTC visualizado en Chimera. Se observa la interacción de los aminoácidos (Ser, Ile, Gly, Asn) en la Hélice Alfa.

II. α - Glucosidasa- NTC

Para este acoplamiento destaca que tiene una energía de Interacción de 541 kcal/mol, y solo interaccionan dos aminoácidos Gly y Ala.

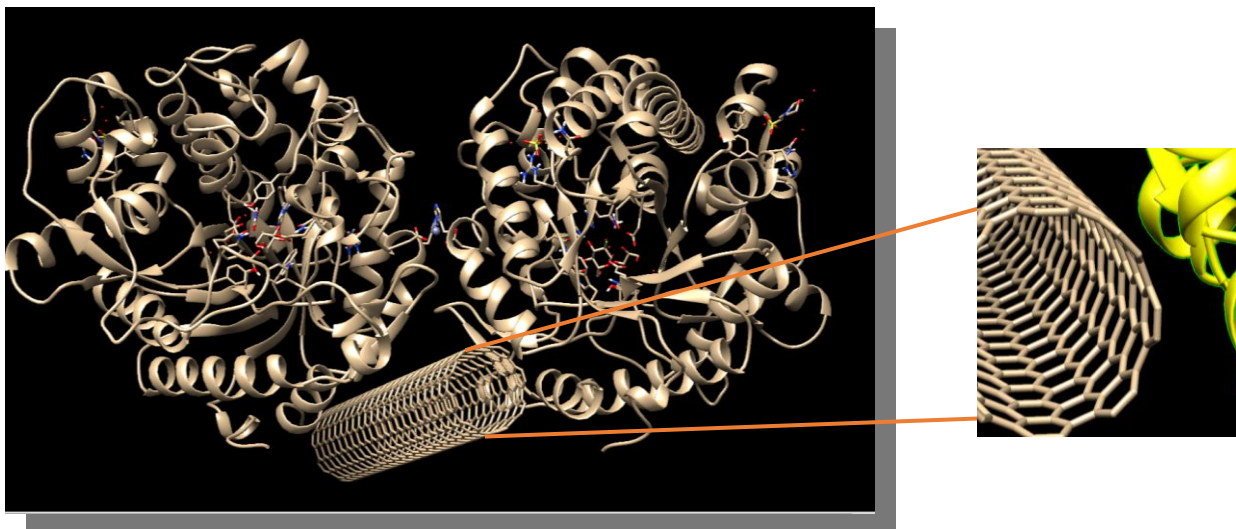


Figura 22. Interacción de aminoácidos (Gly, Ala) en el acoplamiento α - Glucosidasa – NTC.

III. Celulosa sintasa- NTC

Para este acoplamiento se observa que los aminoácidos que interaccionan son Prolina, Glicina, Valina y Alanina, además que la interacción se da principalmente en los extremos de los NTC.

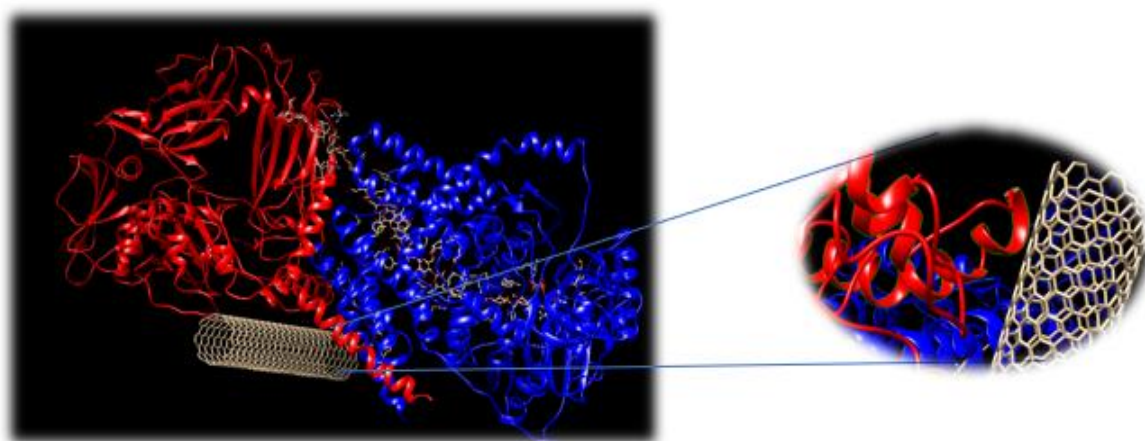


Figura 23. Interacción de aminoácidos (Prolina, Glicina, Valina y Alanina) principalmente en la Hélice Alfa en la Celulosa sintasa – NTC

III. Concanavalina-A- NTC

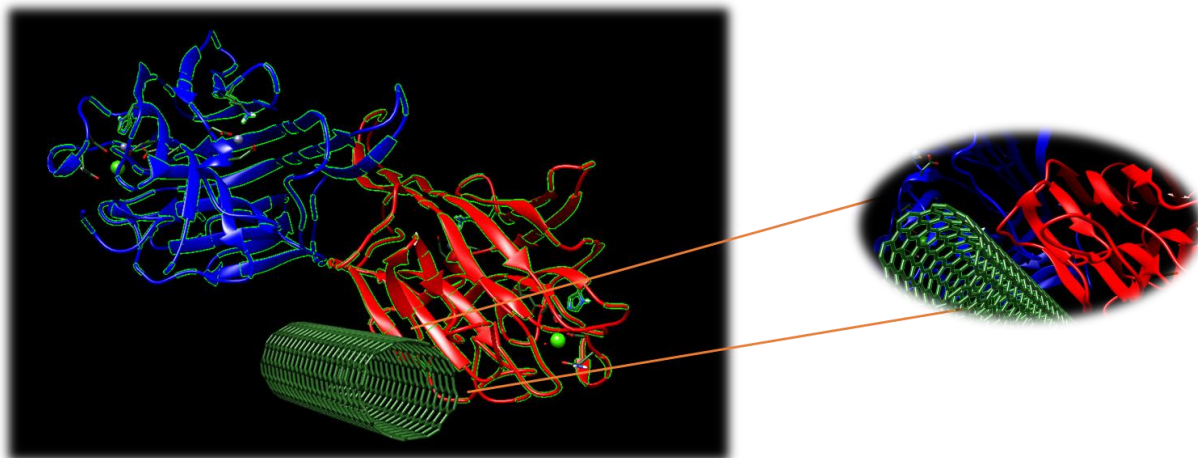


Figura 24. Interacción de aminoácidos (Ser, Arg, Lis, **Gln**) en el acoplamiento Con-A – NTC

En este acoplamiento destaca la interacción con los aminoácidos Serina, Arginina, Lisina y Glutamina, además que se encuentra presente esta interacción en la cadena B de la lectina.

B) Dinámica molecular (DM)

Se seleccionaron solventes inorgánicos que se mencionaron anteriormente, a una temperatura de 300 ° K, en la DM se observó el comportamiento molecular, que existe y la energía de interacción que tiene entre el solvente y el nanotubo de carbono, cabe señalar que el NTC por su composición C-C se observa que las moléculas de un ambiente acuoso coexisten, pero tienen a la repulsión comprobando que los NTC son hidrofílicos.

Se realizó la dinámica molecular cloroformo (CHCl_3), Metanol (CH_3OH), ácido fosfórico y moléculas de sulfato; observándose el siguiente comportamiento:

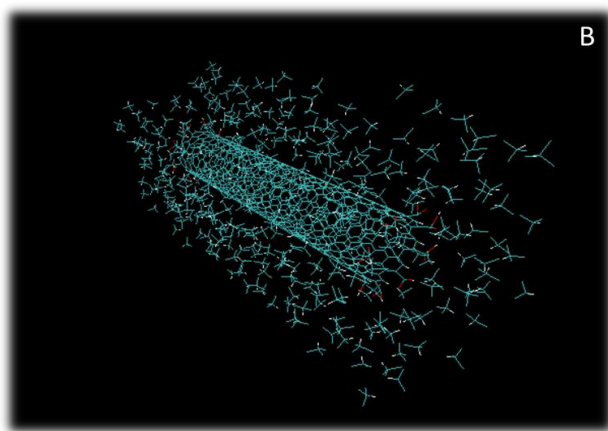
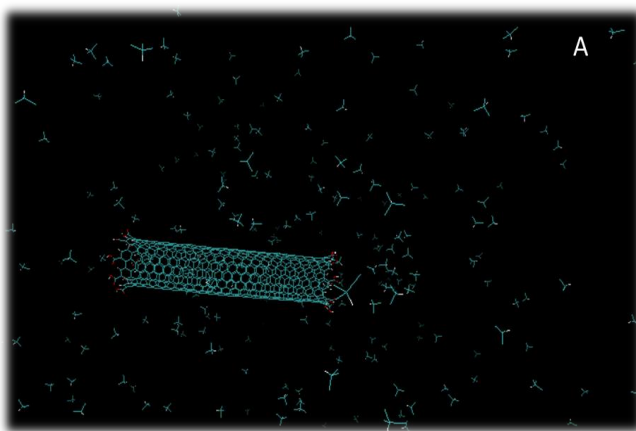


Figura 25. Distribución de los iones de Cloroformo con NTC. A) Se muestra una instantánea de la trayectoria de la interacción en los 200 primeros marcos, se observa la interacción inicial de los componentes. B) Se muestra una instantánea de los últimos marcos de la trayectoria

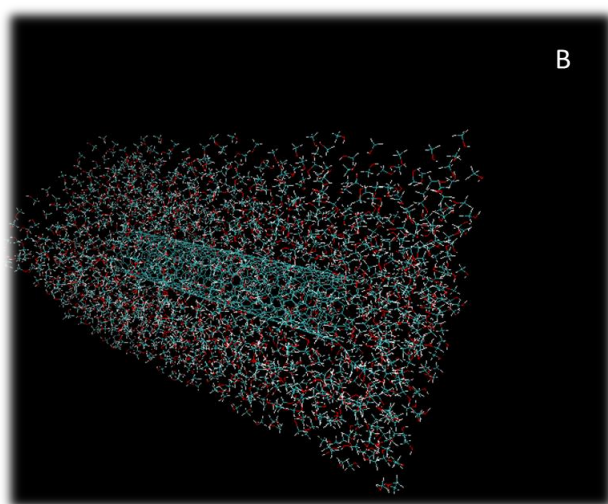
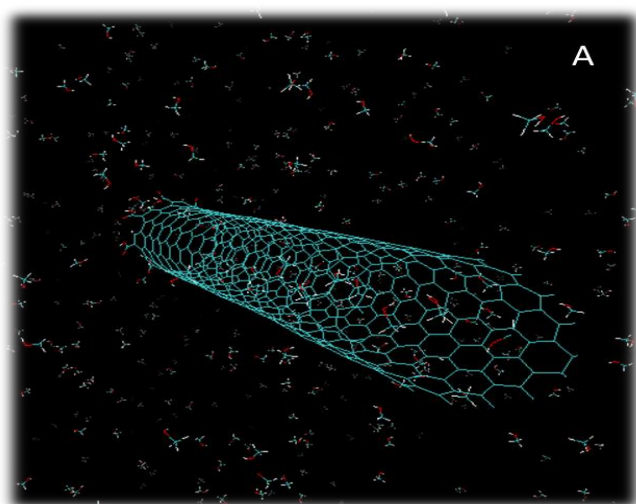


Figura 26. Distribución de los iones Metanol con NTC. A) Se muestra una instantánea de la trayectoria de la interacción en DM en los 200 primeros marcos, se observa la interacción inicial de los componentes. B) Se muestra una instantánea de los últimos marcos de la trayectoria.

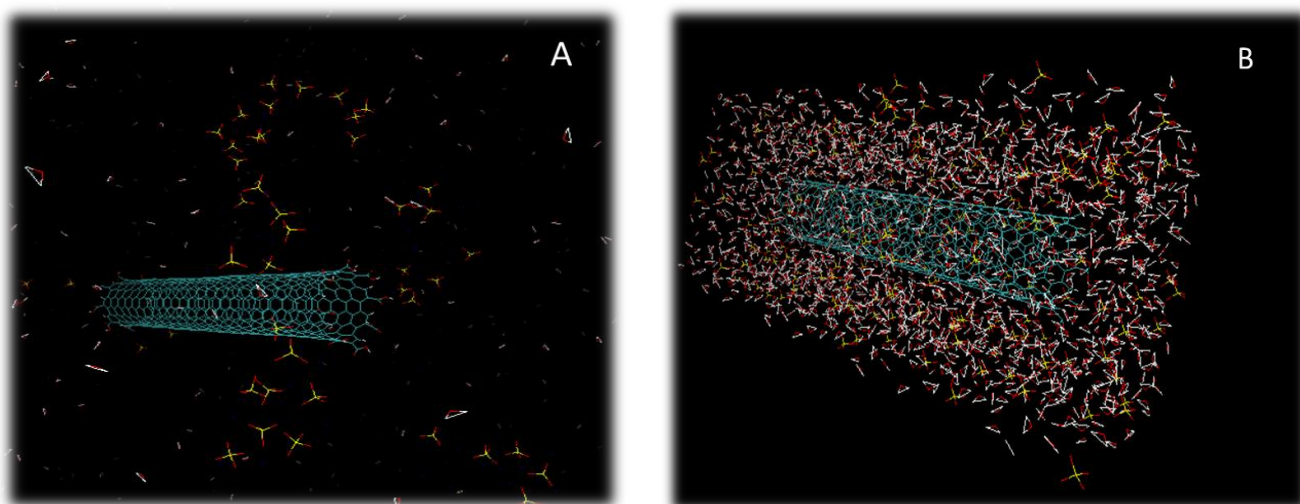


Figura 27. Distribución de los iones sulfato con NTC. A) Se muestra una instantánea de la trayectoria de la interacción en DM en los 200 primeros marcos. B) Se muestra una instantánea de los últimos marcos de la trayectoria de la interacción en DM.

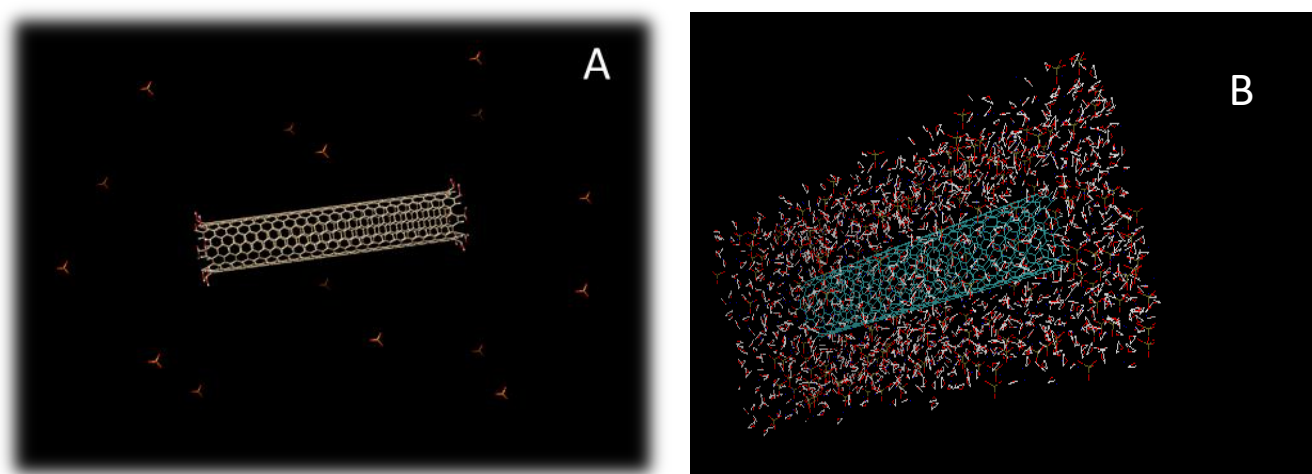


Figura 28. Distribución de los iones de Ac. Fosfórico NTC. A) Se muestra una instantánea de la trayectoria de la interacción en DM en los 200 primeros marcos. B) Se muestra una instantánea de los últimos marcos de la trayectoria de la interacción de DM.

El principio de la dinámica molecular es que entre los solventes y el nanotubo de carbono tengan una interacción física y química que permita que los NTC se adhieran e interactúen con el solvente, y las energías calculadas se estabilicen; produciendo una buena interacción y por ende un ambiente estable para el NTC.

En contexto de la dinámica molecular, una energía negativa para las interacciones de indica una interacción atractiva entre los átomos; lo que indica que lo generalmente contribuye a la estabilidad estructural del sistema, como se puede ver la que tiene una mayor capacidad de atracción con los NTCs es el cloroformo y el metanol

X. CONCLUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en los diversos acoplamientos realizados durante este proyecto, se puede llegar a los siguientes puntos:

En los acoplamientos, se observa afinidad de las biomoléculas evaluadas hacia el NTC no importando su diámetro ni su longitud. En estas interacciones se observa que, de manera constante, los aminoácidos Glicina, Asparagina, Glutamina y en menor grado la histidina, son los que mantienen la interacción. Aunque los acoplamientos son importantes porque nos dan una idea de cuáles son los sitios más probables de interacción entre dos moléculas, la dinámica molecular nos da un grado de certeza aún mayor para evaluar las interacciones entre dichas biomoléculas. En nuestros resultados de dinámica molecular, la interacción lectina – NTC se mantuvo constante a lo largo de la trayectoria, lo que nos da un grado de certeza de que esos aminoácidos muy probablemente mantengan una interacción si se realizaran ensayos in vitro, ya que la unión entre la lectina – NTC se mantuvo estable a lo largo de toda la trayectoria. Dichas interacciones no se llevaron a cabo por enlaces covalentes, ni por enlaces de hidrógeno, lo que nos lleva a pensar que éstas molecular se mantienen unidas por medio de fuerzas de dispersión de London, las cuales se forman entre dos moléculas formando dipolos inducidos.

Por otra parte, las simulaciones de dinámica molecular realizadas entre el NTC y los distintos solventes, nos muestran que el agua no es un buen solvente, tal como se puede corroborar de manera experimental, ya que los NTC no son solubles en agua. Sin embargo, los iones fosfato, los cuales sabemos de manera experimental que, si funcionan como solventes para los NTC, no presentan repulsión hacia éstos, al igual que el cloroformo y el metanol, lo que nos permite pensar que éstos podrían ser solventes para los NTC.

Como podemos observar, los experimentos in silico, ya sea el acoplamiento o la dinámica molecular, pueden ser de gran utilidad para poder predecir el comportamiento de los NTC en distintos ambientes. Esto nos podría llevar a encontrar un solvente que no sea tan tóxico y quizá en un futuro, poder implementarlos en la práctica, ya sea clínica o experimental.

Por último, de acuerdo con la hipótesis inicial donde nos dice que “Mediante procesos de oxidación y funcionalización no covalente los nanotubos de carbono (NTC) interactúan con biomoléculas como proteínas, carbohidratos y iones en ambientes acuosos que favorecen su interacción y dispersión en matrices de naturaleza química y biológica, las cuales pueden ser evaluadas mediante docking”, se llega a la conclusión que si bien son importantes las fuerzas de dispersión de London, en un ambiente acuoso los NTC no son lo suficientemente capaces de tener una dispersión adecuada en conjunto con las biomoléculas por lo que tienden a agregarse, sin embargo en lo observado con diversos solventes los NTC tienen mayor capacidad de dispersión en solventes inorgánicos, pero en conjunto con biomoléculas, las que pierden capacidad química son las biomoléculas ya que estos solventes no son en su mayoría compatibles. Por lo que esta hipótesis no fue comprobada.

Sin embargo, el análisis de la interacción y estabilidad de los nanocompuestos permitirá nuevas aplicaciones en el área biomédica considerando la nulidad de su citotoxicidad, mejor compatibilidad y dispersión adecuada en los estudios biológicos.

XI. BIBLIOGRAFÍA

- [1] **S. Iijima, Helical** microtubules of graphitic carbon, *Nature* 354 (1991) 56–58.
- [2] **Carmen-Mihaela Tîlmaciu and May C. Morris**, “Carbon nanotube biosensors”, *Frontiers in Chemistry* 2015 DOI:10.3389/FCHEM.2015.00059
- [3] **Umemura, K.; Izumi, K.; Oura, S.** Probe Microscopic Studies of DNA Molecules on Carbon Nanotubes. *Nanomaterials* 2016, 6, 180
- [4] **Claudia Espinosa, Isabel Cristina Ortiz-Trujillo, Jesus Antonio Carlos-Cornelio, Raul Dario Zapata-Hernandez, Lina Marcela Hoyos-Palacio**; Carbon Nanotube dispersión for in-vitro applications, *Revista DYNA*, 84(203), pp 24-30 December, 2017 DOI: [HTTP://DX.DOI.ORG/10.15446/DYNA.V84N203.64132](http://dx.doi.org/10.15446/dyna.v84n203.64132)
- [5] **Beatriz Rossi Canuto de Menezes, Renata Guimarares Riban**; “Recent Advances on the use of carbon nanotubes as Smart biomaterial”; *Royal Society of Chemistry* (2019) 1346-1360
- [6] **Md A. Bhuiyan, Raghuram V. Pucha, Kyriaki Kalaitzidou**; “3D RVE Models Able to Capture and Quantify the Dispersión, Agglomeration, and Orientation State of CNT in CNT/PP”, *Nanocomposites, Frontiers in Materials* 3:2, February 2016 DOI: 10.3389/FMATS.2016.00002
- [7] **Beatriz Rossi Canuto de Menezes, Renata Guimarães Ribas, Karla Faquine Rodrigues Thaís Larissa do Amaral Montanheiro, Gilmar Patrocínio Thim**; “Recent Advance on the use of carbon nanotubes as Smart biomaterials” This journal is © The Royal Society of Chemistry, January 2019 DOI: 10.1039/C8TB02419G

[8] **Citation: Giraldo, K.A.; Bermudez, J.S.; Torres, S.; Reyes, L.H.; Osma, J.F.** “Modeling and Simulation of Multiphase Flow for Nanoparticle Translocation”. Mater. Proc. 2021, 4, 71. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/IOCN2020-07796](https://doi.org/10.3390/IOCN2020-07796)

[9] **Vast L, Carpentier L, Lallemant F, Colomer JF, Van-Tendeloo G, Fonseca A, Nagy JB, Mekhalif Z, Delhalle J.** “Multiwalled carbón nanotubes functionalized with 7-octenyltrichlorosilane and noctyltrichlorosilane”: dispersión in Sylgard® 184 silicone and Young's modulus. J Mater Sel. 2009; 44(13) :3476-348

[10] **Rama Dubey, Dhiraj Dutta, Arpan Sarkar, Pronobesh Chattopadhyay;** “Functionalized carbon nanotubes: synthesis, properties and applications in wáter purification, drug delivery, and material and biomedical” sciences Royal Society of Chemistry, August 2021. DOI: 10.1039/d1na00293g

[11] **Carlos Renero-Lecuna, Rafael Valiente Mónica L. Fanarraga;** “Development of an accurate method for dispersion and quantification of carbon nanotubes in biological media” Royal Society of Chemistry, January 2020. DOI: 10.1039/D0AY01357A

[21] **Berg M.Jeremy, Tymoczko L.John,Gatto,Jr, Gregory J, Stryer Luber,** Biochemistry, Eighth Edition 2015

[23] **Xiaosong Jiang, Zhenyi Shao, Jingrui Li, Wanxia Liu, Degui Zhu, DanLiu.** “Dispersion Characteristics of Multi-Walled Carbon Nanotubes with Gallic Acid”; Journal of Nanoscience and Nanotechnology Vol. 15, 9874–9878, 2015

[24] **Mohyeddin Assali, Manuel Pernia Leal, Inmaculada Fernández, Nouredine Khiar.** “Synthesis and non-covalent functionalization of carbon nanotubes rings: new nanomaterials with lectin affinity”. Nanotechnology 24, 2013 085604

[25] **Ana M. DiLillo, Ka Keung Chan, Xue-Long Sun, Geyou Ao.** “Glycopolymer-Wrapped Carbon Nanotubes Show Distinct Interaction of Carbohydrates With Lectins” *Frontier of the Chemistry*, 2022. doi: 10.3389/fchem.2022.852988.

[26] **Matteo Palma, Mark Freeley, Rebecca E. A. Gwyther, D. Dafydd Jones.** DNA-Directed Assembly of Carbon Nanotube–Protein Hybrids. *Biomolecules* 2021, 11, 955.

[27] **Carmen-Mihaela Tîlmaciu and May C. Morris,** “Carbon nanotube biosensors” , *Frontiers in Chemistry* 2015 doi:10.3389/fchem.2015.00059

[28] **José Reyes Gasga,”** Brief history of electron microscopy in Mexico and the world”, *Mundo Nano* 13(25), 79-100, julio–diciembre 2020 doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2020.25.69610

[29] **Calderon, A. Hector** “Transmission electron microscopy to look at atoms: principles and development”, *Mundo Nano* 13(25), 133-156, julio–diciembre 2020 doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2020.25.69649

[30] **Landín Martínez, Ricardo”** Espectroscopía Raman en un arreglo de pinzas ópticas para muestras biológicas”, *Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica Tesis* 2011

[31] **Eurofins EAG** Laboratories. Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR). 2022.

[32] **Xiao-Lin Xie, Yiu-Wing Mai, Xing-Ping Zhou;”** Dispersion and alignment of carbon nanotubes in polymer matrix: A review *Materials Science and Engineering R* 49 ,2005 89–112

[33] **Beatriz Rossi Canuto de Menezes, Renata Guimarães Ribas, Karla Faquine Rodrigues, Thaís Larissa do Amaral Montanheiro, Beatriz Carvalho da Silva Fon, Gilmar Patrocínio Thim**; “Recent advances on the use of carbon nanotubes as Smart biomaterials” Royal Society of Chemistry January 2019, DOI:10.1039/C8TB02419G

[34] **Hongli Yan, Zhifeng Xue, Jiarong Xie, Yixiao Dong, Zhe Ma, Xinru Sun, Dereje Kebebe Borga, Zhidong Liu, Jiawei Li**; “Toxicity of Carbon Nanotubes as Anti-Tumor Drug Carriers” International Journal of Nanomedicine 2019:14 10179–10194

[35] **Rama Dubey, Dhiraj Dutta, Arpan Sarkar** , Pronobesh Chattopadhyay;

[36] **Helgren, T. R., & Hagen, T. J.** Demonstration of autodock as an educational tool for drug discovery. Journal of chemical education, (2017).94(3), 345-349.

[37] **Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J.** Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. Journal of Computational Chemistry, (1998), 19(14), 1639-1662.

[38] **Garrett, R. H., & Grisham, C. M.** Biochemistry (6th ed.). Cengage Learning. (2016).

[39] **Campbell, M. K., & Farrell, S. O.** (Biochemistry (9th ed.). Cengage Learning. (2018).

[40] **Taylor, M. E., & Drickamer, K.** Structural insights into what glycan arrays tell us about how glycan-binding proteins interact with their ligands. *Glycobiology*, (2019). 29(7), 470-480.

[41] **Ghosh, S., & Mandal, D.** A novel lectin from *Phaseolus lunatus* with antiproliferative and antifungal activities. *International Journal of Biological Macromolecules*, (2021). 183, 1297-1305.

[42]**Nelson, D. L., & Cox, M. M.** *Lehninger Principles of Biochemistry*. Macmillan. (2017).

[43] **Brown, W. H., & Poon, T.** *Introduction to Organic Chemistry*. Wiley. (2017).

[44]**Ritter, S. K.**"The Role of Solvents in Chemistry". *Chemical & Engineering News*, (2014). 92(16), 22-26.

[45] **Ken A. Dill and Sarina Bromberg** "Molecular Driving Forces: Statistical Thermodynamics in Biology, Chemistry, Physics, and Nanoscience", 2nd edition, Garland Science, 2010.

[46] **Choi, C., et al.** "Dispersion Stability of Carbon Nanotubes and Their Impact on Energy Storage Devices". *Inorganics*, 2023

[47]**Wang, Y., et al.** "Electrical and thermal conductivity enrichment by carbon nanotubes". *SpringerLink*, 2023

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representacion Grafica de Nanotubo de Carbono.

Figura 2. Vector Roll-up que define las estructuras de los Nanotubos de carbono.

Figura 3. *Sambucus nigra Agglutinina II*

Figura 4. Secuencia de Aminoácidos de *Sambucus nigra agglutinina* y se visualizaron por medio de Chimera.

Figura 5. *Concanavalina A*

Figura 6. *Phaseolus Lunatus*

Figura 7. Secuencia de Aminoácidos de *Phaseolus lunatus* y se visualizaron por medio de Chimera.

Figura 8. Albumina de Bovino

Figura 9. Secuencia de Aminoácidos de BSA y visualizados y se visualizaron por medio de Chimera.

Figura 10. Secuencia de Aminoácidos de BSA y visualizados y se visualizaron por medio de Chimera.

Figura 11. β - Glucosidasa vegetal

Figura 12. alfa- Glucosidasa vegetal

Figura 13. Celulosa Sintasa

Figura 14. Nanotubo de Pared Simple (Modelado)

Figura 15. Acoplamiento de lectina *Sambucus nigra* – NTC

Figura 16. Acoplamiento de lectinas sin ligandos de las proteínas

Figura 17. Acoplamiento de la proteína de albumina de bovino con su estructura completa

Figura 18. En el segundo acoplamiento con la albumina de bovino

Figura 19. Acoplamientos de NTC de distintos diámetros con *Phaseolus lunatus*. A: 5nm, B:8nm, C:10 nm, D:11nm. Se observa que el acoplamiento se da en la misma zona del NTC.

Figura 20. Acoplamiento de NTC Multipared- *Phaseolus lunatus*, A: Acoplamiento de 3 Lectinas, B: vista lateral del acoplamiento

Figura 21. β - Glucosidasa en forma de monómero – NTC visualizado en Chimera. Se observa la interacción de los aminoácidos (Ser, Ile, Gly, Asn) en la Hélice Alfa

Figura 22. Interacción de Aminoácidos (Gly, Ala) en el acoplamiento α - Glucosidasa – NTC.

Figura 23. Interacción de Aminoácidos (Prolina, Glicina, Valina y Alanina) principalmente en la Hélice Alfa en la Celulosa Sintasa – NTC

Figura 24. Interacción de Aminoácidos (Ser, Arg, Lis, **Gln**) en el acoplamiento Con-A – NTC

Figura 25. Trayectoria de la interacción en DM del NTC-Cloroformo. A) Se muestra la trayectoria de la interacción en DM en los 200 primeros marcos, se observa la interacción inicial de los componentes. B) Trayectoria de la interacción de DM en los últimos marcos

Figura 26. Trayectoria de la interacción en DM del NTC-Metanol. A) Se muestra la trayectoria de la interacción en DM en los 200 primeros marcos, se observa la interacción inicial de los componentes. B) Trayectoria de la interacción de DM en los últimos marcos

Figura 27. Trayectoria de la interacción en DM del NTC-Sulfatos. A) Se muestra la trayectoria de la interacción en DM en los 200 primeros marcos. B) Trayectoria de la interacción de DM en los últimos marcos

Figura 28. Trayectoria de la interacción en DM del NTC-Ac. Fosfórico. A) Se muestra la trayectoria de la interacción en DM en los 200 primeros marcos. B) Trayectoria de la interacción de DM en los últimos marcos