



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas

ESTUDIO TEÓRICO DE LAS INTERACCIONES ENTRE COMPONENTES DE
ÁCIDOS NUCLEICOS CON FULLERENOS Y NANOTUBOS DE CARBONO

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Maestro en Ciencias

PRESENTA:

LBM. ARTURO ANDRADE SALAS

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Vladimir Basiuk Evdokimenko
Instituto de Ciencias Nucleares-UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dr. Alejandro Sosa Peinado
Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina-UNAM

Dr. Rogelio Rodríguez Sotres
Departamento de Bioquímica, Facultad de Química-UNAM

Ciudad de México. Septiembre, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

La muerte esta tan segura de su victoria, que nos da toda una vida de ventaja.

A la memoria de mis padres.

Su cuerpo murió, pero su espíritu vivirá en el corazón de su familia.

Sus enseñanzas y recuerdos, estarán conmigo siempre.

Agradecimientos

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por permitirme seguir con mi formación profesional dentro de sus aulas.

Al **Posgrado en Ciencias Bioquímicas**, por aceptarme y darme la oportunidad de continuar con mi preparación como investigador.

Al **Instituto de Ciencias Nucleares**, por proporcionar el espacio y material para desarrollar este trabajo.

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**, por el apoyo brindado mediante la beca **(308118)**, otorgada para mis estudios de maestría.

A **CONACYT**, por el financiamiento mediante el proyecto de investigación **CONACYT-250655**.

A la **Dirección General de Asuntos de Personal Académico de la UNAM (DGAPA-UNAM)**, por el apoyo mediante el proyecto de investigación **PAPIIT DGAPA-IN200516**.

Agradezco sinceramente, al **Dr. Vladimir Basiuk Evdokimenko**, por la oportunidad y el apoyo que me brindo para poder trabajar en su laboratorio, además del tiempo dedicado a guiar y revisar el presente trabajo.

Agradezco también, al **Dr. Rogelio Rodríguez Sotres** y al **Dr. Alejandro Sosa Peinado**, miembros del comité tutor, que me apoyaron con ideas y correcciones durante las evaluaciones de mi trabajo.

Un agradecimiento, **al personal del Posgrado en Ciencias Bioquímicas**; especialmente, a **Leticia García Gutiérrez** y la **Mtra. Norma Trejo Medina**, por el apoyo en la gestión de los trámites, durante mi estancia en el posgrado.

Finalmente, agradezco a los **amigos**, y personas que me acompañaron, en los momentos difíciles, que tuve que pasar en esta etapa.

A todos, mi más sincero agradecimiento.

I. RESUMEN

Desde su aparición, la biotecnología permitió al ser humano conocer, entender y manipular la materia a escalas macroscópicas en un inicio, y posteriormente a nivel microscópico, para obtener diversos materiales y organismos para su propio beneficio, con el paso del tiempo, se desarrollaron diversas técnicas y métodos de manejo, que dieron como resultado el desarrollo de la nanotecnología y la nanobiotecnología.

Estas últimas, al ser aplicadas en el ámbito médico, trajeron consigo la aparición de la nanobiomedicina y los nanobiosistemas, ambas han hecho uso de los materiales de carbón, que son el principal tema a tratar en adelante.

En este trabajo, se estudiaron las interacciones no covalentes, entre los nanomateriales de carbono (Fullerenos C_{60} y nanotubos de carbono de pared sencilla con quiralidad tipo silla (ANT) y tipo zig zag (ZNT), con algunos de los componentes de los ácidos nucleicos, entre los que se encuentran las bases nitrogenadas: adenina (A), guanina (G), citosina (C), timina (T), uracilo (U), además de una citosina modificada con un grupo metilo en la posición 5 (5mC); así como los nucleósidos y nucleótidos, formados con cada una de estas bases y dos tipos de azúcar diferente (desoxirribosa y ribosa).

El estudio de estas interacciones, se llevó a cabo mediante simulaciones computacionales, utilizando en un inicio métodos de mecánica molecular, para lo cual fueron utilizados los campos de fuerza MM+ y AMBER, con un gradiente Polak-Ribiere como optimizador general y un valor cuadrático medio (RSM) de 0.005 kcal/(Å mol). Posteriormente, los resultados obtenidos fueron optimizados con cálculos de DFT, que es un método utilizado en mecánica cuántica, en este caso se utilizó el funcional PBE de aproximación de gradiente general, con la corrección de dispersión empírica de Grimme, en unión con un conjunto de doble base numérica.

Los complejos formados entre estos compuestos, fueron estudiados bajo dos condiciones diferentes de medio en que se desarrollaba la simulación, es decir, en vacío y en medio acuoso. Con el objetivo de comparar los resultados obtenidos,

para los complejos formados con los nucleósidos y nucleótidos se utilizaron dos configuraciones diferentes de orientación molecular ($r\bullet$) y ($\bullet r$).

Por otra parte, se analizaron las energías de interacción y las geometrías calculadas para cada complejo, así como los valores que corresponden a la energía del gap HOMO-LUMO. Los resultados obtenidos, mostraron en el caso de los complejos formados con las bases nitrogenadas, en condiciones de vacío que la fuerza de interacción disminuye en el siguiente orden: $G > 5mC > A > C > T > U$, para C_{60} y ZNT, y $G > A > 5mC > C > T > U$, para ANT; en comparación con el medio acuoso, la energía de unión disminuye en el siguiente orden: $G > A > 5mC > T > C > U$, para C_{60} y ANT, y $G > A > T > 5mC > C > U$, para ZNT.

En los complejos con nucleósidos y nucleótidos, solo se usó fullereno C_{60} ; los resultados mostraron que, los complejos formados con los nucleósidos en condiciones de vacío, presentaron los siguientes ordenes decrecientes en la fuerza de interacción: para los nucleósidos de desoxirribosa; $dT > dU > dG > dA > d5mC > dC$, en la primera orientación y $dT > dU > dG > d5mC > dC > dA$, para la segunda orientación molecular; para los nucleósidos de ribosa; $rA > r5mC > rG > rC > rT > rU$, para la primera orientación y $rA > rG > rC > rT > rU > r5mC$, para la segunda orientación.

En condiciones de medio acuoso, la fuerza de interacción disminuye en el siguiente orden: para los nucleósidos de desoxirribosa; $dG > d5mC > dC > dU > dT > dA$, en la primera orientación y $dG > d5mC > dU > dC > dT > dA$, en la segunda orientación molecular; para los nucleótidos de ribosa $rA > r5mC > rG > rT > rC > rU$, para la primera orientación y $rG > rA > rT > rC > r5mC > rU$, para la segunda orientación molecular.

Los resultados obtenidos de los complejos formados con nucleótidos, en condiciones de vacío, muestran que la fuerza de interacción disminuye de la siguiente manera: en los nucleótidos de desoxirribosa; $dGMP > dAMP > d5mCMP > dTMP > dUMP > dCMP$, en la primera orientación y $dAMP > d5mCMP > dCMP > dUMP > dTMP > dGMP$, para la segunda orientación molecular; para los nucleótidos de ribosa, $r5mCMP > rAMP > rTMP > rGMP > rUMP > rCMP$, bajo la primera

orientación, y $rGMP > rAMP > rTMP > rCMP > rUMP > r5mCMP$, para la segunda orientación molecular.

En condición de medio acuoso, el orden decreciente de la fuerza de interacción para los nucleótidos de desoxirribosa, queda de la siguiente manera: $dGMP > dAMP > d5mCMP > dTMP > dUMP > dCMP$, para la primera orientación y $dCMP > dTMP > dAMP > d5mCMP > dUMP > dGMP$, para la segunda; los nucleótidos de ribosa mostraron el siguiente orden decreciente: $rGMP > rAMP > r5mCMP > rTMP > rCMP > rUMP$, para la primera orientación y $rTMP > rGMP > rAMP > rCMP > r5mCMP > rUMP$, para la segunda orientación molecular.

El análisis de los gráficos de distribución HOMO-LUMO, muestran que es posible dividir los complejos formados en al menos cuatro grupos distintos, para cada conjunto de complejos, y estos dependen de la orientación molecular y del medio en el que se desarrolle la simulación.

Finalmente, se observa que en ciertas condiciones, los complejos formados con derivados de pirimidinas, muestran mayor fuerza de interacción en comparación con los derivados de purinas, que se esperaba formaran complejos más estables.

II. INDICE

	Pág.
I. RESUMEN	I
II. INDICE	IV
III. LISTA DE ABREVIATURAS	VI
IV. LISTA DE FIGURAS	VIII
V. LISTA DE TABLAS	X
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Conceptos generales	1
1.1.1. Biotecnología	1
1.1.2. Nanotecnología y Nanobiotecnología	2
1.1.3. Nanobiomedicina y Nanobiosistemas	2
1.1.4. Nanomateriales de carbono	3
1.1.4.1. Fullerenos	5
1.1.4.1.1. Descubrimiento	5
1.1.4.1.2. Características físico-químicas	6
1.1.4.2. Nanotubos de Carbono	7
1.1.4.2.1. Descubrimiento	7
1.1.4.2.2. Características físico-químicas	8
1.1.5. Aplicaciones de los nanomateriales de carbono	9
1.1.6. Ventajas y desventajas del uso de nanomateriales de carbono	10
1.1.7. Componentes de los ácidos nucleicos	11
1.2. Nanomateriales de carbono en biosistemas	14
1.2.1. Efecto tóxico de la nanopartículas de carbono	14
1.2.2. Aspectos teóricos	15
2. JUSTIFICACIÓN	18
3. HIPÓTESIS	19
4. OBJETIVOS	19
4.1. Objetivo general	19
4.2. Objetivos específicos	19
5. METODOLOGÍA	20
5.1. Modelos estudiados	20

5.2. Mecánica molecular	20
5.3. Mecánica cuántica	21
5.4. Optimización de geometría de los complejos	22
6. RESULTADOS	23
6.1. Optimización de complejos formados por fullereno C ₆₀ y componentes de ácidos nucleicos	23
6.1.1. Optimización preliminar con MM+ y AMBER	23
6.1.2. Optimización fina con DFT en vacío	24
6.1.3. Optimización con DFT en medio acuoso	38
6.2. Optimización de complejos formados por nanotubos y componentes de ácidos nucleicos	52
6.2.1. Construcción de nanotubos	52
6.2.2. Optimización con DFT en vacío	53
6.2.3. Optimización con DFT en medio acuoso	57
6.3. Análisis de la brecha HOMO-LUMO	62
6.3.1. Brecha HOMO-LUMO de complejos BN + NPC	62
6.3.2. Brecha HOMO-LUMO de complejos nucleósidos + C ₆₀	65
6.3.3. Brecha HOMO-LUMO de complejos nucleótidos + C ₆₀	69
7. DISCUSIÓN	74
8. CONCLUSIONES	80
9. BIBLIOGRAFÍA	83

III. LISTA DE ABREVIATURAS

(● Γ)	Orientación molecular 2
(Γ ●)	Orientación molecular 1
°C	Grados Celsius
3-2IG*	Conjunto base de valencia dividida Gaussian
5mC	5-metil-Citosina
Å	Angstrom
A	Adenina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMBER	Construcción de modelos asistido con refinamiento de energía
ANT	Nanotubos tipo silla
ARN	Ácido ribonucleico
B3LYP	Funcional híbrido con tres factores de correlación
BLYP	Combinación de funcionales Becke-Lee, Yang y Parr
BN	Bases nitrogenadas
C	Citosina
C ₆₀	Fullereno C ₆₀
C ₈₀	Fullereno C ₈₀
CNTs	Nanotubos de carbono
CoA	Acetil-coenzima A
Cu ²⁺	Ion cobre
d5mC	5-Metil-Desoxicitidina
d5mCMP	5-Metil-Desoxicitidín monofosfato
dA	Desoxiadenosina
dAMP	Desoxiadenosín monofosfato
dC	Desoxicitidina
dCMP	Desoxicitidín monofosfato
DFT	Teoría del Funcional de Densidad
dG	Desoxiguanosina
dGMP	Desoxiguanosín monofosfato
DND	Conjunto base doble numérico más función- <i>d</i>
DNP	Conjunto base doble numérico con función de polarización
dT	Timidina
dTMP	Timidín monofosfato
dU	Desoxiuridina
dUMP	Desoxiuridín monofosfato
<i>E</i>	Energía absoluta
<i>G</i>	Guanina
GGA	Aproximación de gradiente generalizado
H ₃ PO ₄	Ácido fosfórico
Ha	Hartree
HOMO	Orbital ocupado de más alta energía
IMP	Inosinato
LDA	Aproximación de densidad local
LUMO	Orbital libre de más baja energía

MM+	Campo de fuerza de mecánica molecular
MWNTs	Nanotubos de carbono de pared múltiple
NM	Nanomateriales
NPC	Nanopartículas de carbono
p	Densidad de probabilidad electrónica molecular
PBE	Funcional de intercambio y correlación Perdew-Burke- Ernzerhof
pm	Picómetro
r5mC	5-Metil-Citidina
r5mCMP	5-Metil-Citidín monofosfato
rA	Adenosina
rAMP	Adenosín monofosfato
rC	Citidina
rCMP	Citidín monofosfato
rG	Guanosina
rGMP	Guanosín monofosfato
RMS	Valor medio cuadrático
ROS	Especies reactivas de oxígeno
rT	5-Metiluridina
rTMP	5-Metiluridín monofosfato
rU	Uridina
rUMP	Uridín monofosato
SWNTs	Nanotubos de carbono de pared sencilla
T	Timina
U	Uracilo
VWN	Funcional local de correlación Vosko, Wilk y Nuseair
ZNT	Nanotubos tipo zigzag
ΔE	Energía relativa
μm	Micrómetro

IV. LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Abundancia de elementos en el universo.	3
Figura 2. Estructura de diamante y grafito.	4
Figura 3. Estructura de fullereno C ₆₀ .	5
Figura 4. Estructura de nanotubos de pared sencilla.	8
Figura 5. Energía relativa calculada con MM+ y AMBER.	24
Figura 6. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +Base nitrogenada).	26
Figura 7. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +azúcares).	29
Figura 8. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +Desoxirribonucleósido).	30
Figura 9. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +Ribonucleósido).	31
Figura 10. Geometría optimizada con DFT del complejo (C ₆₀ +H ₃ PO ₄).	35
Figura 11. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +desoxirribonucleótido).	36
Figura 12. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +Ribonucleótido).	37
Figura 13. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +Base nitrogenada).	40
Figura 14. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +azúcares).	43
Figura 15. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +Desoxirribonucleósido).	44
Figura 16. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +Ribonucleósido).	45
Figura 17. Geometría optimizada con DFT del complejo (C ₆₀ +H ₃ PO ₄).	49
Figura 18. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +Desoxirribonucleótido).	50
Figura 19. Geometría optimizada con DFT de complejos (C ₆₀ +Ribonucleótido).	52
Figura 20. Geometría optimizada de estructuras de nanotubos.	53
Figura 21. Estructura de complejos formados entre nanotubos ANT y bases nitrogenadas.	55

Figura 22. Estructura de complejos formados entre nanotubos ZNT y bases nitrogenadas.	57
Figura 23. Estructura de complejos formados entre nanotubos ANT y bases nitrogenadas.	59
Figura 24. Estructura de complejos formados entre nanotubos ZNT y bases nitrogenadas.	61
Figura 25. Orbitales HOMO-LUMO de bases nitrogenadas en condiciones de vacío.	64
Figura 26. Orbital HOMO de los complejos formados con nucleósidos de desoxirribosa y C ₆₀ .	66
Figura 27. Orbital HOMO de los complejos formados con nucleósidos de ribosa y C ₆₀ .	69
Figura 28. Orbital HOMO de los complejos formados con nucleótidos de desoxirribosa y C ₆₀ .	71
Figura 29. Orbital HOMO de los complejos formados con nucleótidos de ribosa y C ₆₀ .	72

V. LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Energía relativa y absoluta de complejos (C ₆₀ + Base nitrogenada).	25
Tabla 2. Energía relativa y absoluta de complejos (C ₆₀ + Nucleósido).	28
Tabla 3. Energía relativa y absoluta de complejos (C ₆₀ + Nucleótido).	33
Tabla 4. Energía relativa y absoluta de complejos (C ₆₀ + Base nitrogenada).	39
Tabla 5. Energía relativa y absoluta de complejos (C ₆₀ + Nucleósido).	41
Tabla 6. Energía relativa y absoluta de complejos (C ₆₀ + Nucleótido).	48
Tabla 7. Complejos (ANT + Base nitrogenada).	54
Tabla 8. Complejos (ZNT + Base nitrogenada).	56
Tabla 9. Energía relativa y absoluta de complejos (ANT + Base nitrogenada).	58
Tabla 10. Energía relativa y absoluta de complejos (ZNT + Base nitrogenada).	60
Tabla 11. Valores de la brecha HOMO-LUMO para los complejos de BN + NPC.	62
Tabla 12. Valores de la brecha HOMO-LUMO para los complejos de nucleósidos de desoxirribosa + C ₆₀ .	65
Tabla 13. Valores de gap HOMO-LUMO para los complejos de nucleósidos de ribosa + C ₆₀ .	67
Tabla 14. Valores de gap HOMO-LUMO para los complejos de nucleótidos + C ₆₀ .	70

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Conceptos generales

1.1.1. Biotecnología

Sin lugar a dudas uno de los más grandes logros de la humanidad, ha sido la manipulación de organismos vivos a niveles moleculares; permitiendo así obtener grandes avances en los ámbitos tecnológico, económico y social, siendo este último el de mayor interés, pues alentado por el objetivo de mejorar la calidad de vida de la población, se han desarrollado nuevas técnicas y estrategias que permiten llegar a este fin.

El término biotecnología fue usado por primera vez por Karl Ereky, a inicios del siglo XIX, él la define como “cualquier línea de trabajo que dé como resultado la obtención de productos a partir de materia prima con la ayuda de organismos vivos”. [1]

La manipulación de organismos vivos se ha dado desde inicios de la humanidad, con la agricultura y posteriormente con la fabricación de cerveza, vino y pan, a cargo de las antiguas culturas hace miles de años. Para mediados del siglo XIX se da el aislamiento de los primeros microorganismos, y el inicio de su aplicación en procesos productivos. Las aportaciones de Mendel sientan las bases de la herencia y la genética, demostrando que las características biológicas pueden ser heredadas de una generación a otra, con ello se da paso a la búsqueda de la entidad encargada de realizar la transferencia de dicha información; pero no fue sino hasta la publicación de la estructura del ADN en 1953 por Watson y Crick, que se logra resolver esta incógnita, dando paso al nacimiento de la biotecnología moderna. Esta última considerada como todos aquellos conocimientos dentro de la biología y otras ciencias que parten del descubrimiento de la estructura del ADN y de sus implicaciones en los procesos celulares, para llevar a cabo la modificación selectiva de organismos vivos, en la búsqueda de aplicaciones prácticas en sectores como la medicina, la agricultura, la alimentación, generación de energía, protección del medio ambiente y la producción industrial.[2]

Dentro de la biotecnología, una rama de la tecnología que ha jugado un papel importante es la nanotecnología.

1.1.2. Nanotecnología y Nanobiotecnología

La nanotecnología, se considera como la capacidad para caracterizar, diseñar y manipular la materia a niveles atómicos, moleculares y supramoleculares comprendidos entre 1 y 100 nm; sus objetivos son: entender, crear, y usar nuevos materiales en dispositivos y sistemas con nuevas características físicas, químicas y biológicas; proporcionadas por los mismos atributos moleculares de sus componentes.[3]

Con la aplicación de la nanotecnología a sistemas biológicos nace la nanobiotecnología, cuyo principal acierto es quizá el llevar a cabo el ensamble de moléculas en objetos “arquitectónicamente grandes”, es decir, macromoléculas que posteriormente, serán utilizadas en el desensamble de objetos a nivel celular; las principales estrategias, tomadas para que dichas moléculas, puedan auto-ensamblarse, son mediadas por la formación de puentes de hidrogeno, fuerzas de van der Waals, dipolos electrostáticos, y varias fuerzas superficiales que requieren poca energía de formación.

Auxiliado de este hallazgo, el objetivo final es la formación de estructuras, que puedan responder a los delicados cambios, generados en el contexto biológico de la célula, esperando, que el proceso sea llevado a cabo como en la naturaleza.

1.1.3. Nanobiomedicina y Nanobiosistemas

Las aplicaciones en medicina, rindieron como fruto el surgimiento de la nanobiomedicina; el término nanobiomedicina, se refiere a la disciplina, que toma como campo de estudio, la transformación de materiales inertes en sistemas biológicos. Entendiendo y aplicando los principios, y técnicas desarrollados por la nanotecnología, con un propósito médico, ya sea, en la síntesis e innovación de fármacos, la fabricación de prótesis, o el desarrollo de materiales, utilizados para diagnóstico y tratamiento. Esto, es el resultado de la integración, entre la nanotecnología y la biomedicina.

Dentro de los avances más relevantes de esta disciplina, se encuentra la fabricación de nanobiosistemas, que son componentes inspirados en modelos biológicos, con la finalidad de ser usados, como herramientas médicas, que proporcionen soluciones, para el cuidado de la salud.[4, 5]

El objetivo general de esta disciplina, está encaminado a la búsqueda de nanomateriales biocompatibles, como una alternativa, para el desarrollo científico y tecnológico de la medicina. Entre los nanomateriales biocompatibles, podemos destacar a los compuestos derivados de carbono, que en la actualidad, son motivo de intensa investigación, debido a sus propiedades físicas, químicas y biológicas.

1.1.4. Nanomateriales de carbono

El carbono ocupa el 4^{to} lugar, de los elementos más abundantes en el universo, y el 6^{to}, en la tabla periódica de los elementos conocidos.[6] Representa el 0.02 %, de los elementos de la corteza terrestre; es el principal componente de los seres vivos.[7]

El estudio del carbono, es la piedra angular de la química orgánica; la característica química más importante, es su configuración electrónica ($1s^2 2s^2 2p^2$), lo que permite a este elemento, poseer en la capa más externa, una configuración $2s^2 2p^2$, que le proporciona cuatro electrones de valencia; obteniendo así, la capacidad de formar orbitales moleculares *s* y *p*, que le permiten participar, en la síntesis de diversos compuestos, ya que se une a gran variedad de átomos, ayudado por su pequeño radio atómico de 70 pm.[7]

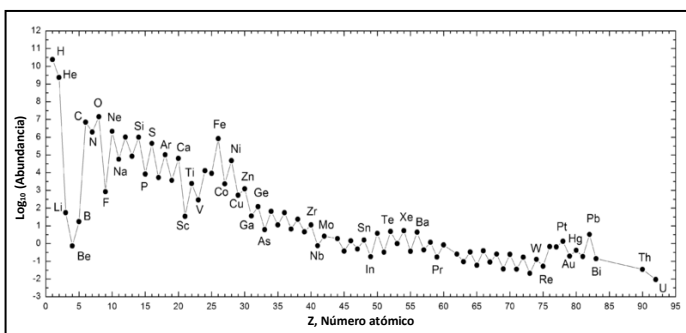


Figura 1: Abundancia de los elementos en el universo. (Tomado y modificado de "Abundances of elements; Suess HE and Urey HC").

El carbono se asocia principalmente con átomos de elementos como el hidrógeno (H) y oxígeno (O); con el hidrógeno forma compuestos comúnmente conocidos como hidrocarburos, que son utilizados como fuente de energía.[8] En asociación con el oxígeno, forma moléculas como el monóxido de carbono (CO), que es altamente tóxico para el ser humano, además forma dióxido de carbono (CO₂) necesario en procesos del metabolismo de plantas, por otra parte estos tres elementos pueden formar compuestos como la glucosa, principal fuente de energía para el ser humano.[9, 10]

Quizá, la característica más importante sea, la versatilidad alotrópica que posee, pues le brinda, la capacidad de formar estructuras, tan blandas como el grafito, y extremadamente fuertes como el diamante, ambas, son dos de las principales formas alotrópicas de carbono puro. A pesar de poseer, la misma cantidad de átomos de carbono, la principal diferencia, radica en la estructuración de dichos átomos, producida por las condiciones de síntesis de cada uno de los compuestos, ya que el diamante, se sintetiza bajo condiciones de altas temperaturas y presión extrema, en comparación con el grafito, el cual se sintetiza en condiciones menos extremas.

En cuanto a la estructura del diamante, éste cuenta con una hibridación sp^3 , que le da una forma tetraédrica a los enlaces del átomo de carbono, de este modo, la forma cristalina adquirida, se encuentra en su más alto grado de rigidez, lo que explica la dureza del material formado.

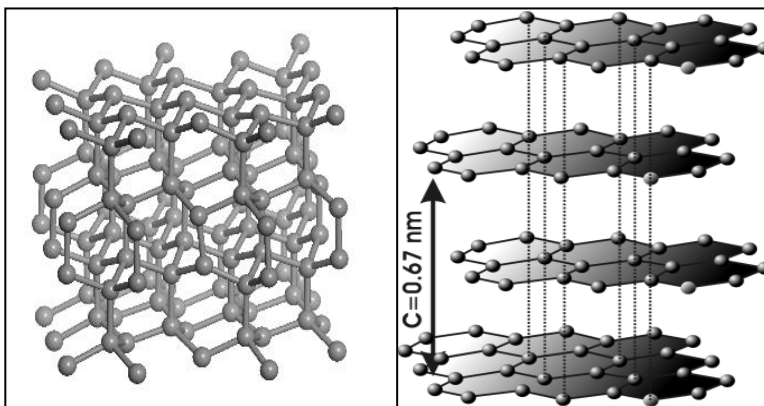


Figura 2: Estructura del diamante (Izquierda) y Grafito (derecha).

Por su parte, el grafito tiene una hibridación sp^2 , lo que produce una estructura plana, y longitud de enlace de 1.46 Å, que es menor a la del diamante, sus ángulos de enlace son de 120°, con lo que se forma una red hexagonal plana llamada grafeno. Cada una de las hojas de grafeno que constituyen el grafito, se apilan a una distancia de 3.35 Å, por medio de un enlace débil π en el eje z. Una característica más del grafito, es su capacidad de conducir electricidad, debido a la presencia de electrones en el orbital p_z , ya que dichos electrones pueden viajar libremente; ésta libertad se pierde en el caso de la hibridación sp^3 del diamante.

Otras estructuras alotrópicas del carbono, son los fullerenos y los nanotubos, que por encontrarse en escalas nanométricas, son consideradas nanopartículas. Debido a sus características físico-químicas, serán en adelante el principal tema a tratar en este trabajo.

1.1.4.1. Fullerenos

1.1.4.1.1. Descubrimiento

Los fullerenos, fueron descritos por primera vez en el año de 1985, por el Dr. Harold Kroto y colaboradores,[11] como resultado de experimentos, realizados para simular las condiciones ambientales de las estrellas rojas, y la búsqueda de nuevas formas de cristalización geométrica del carbono.

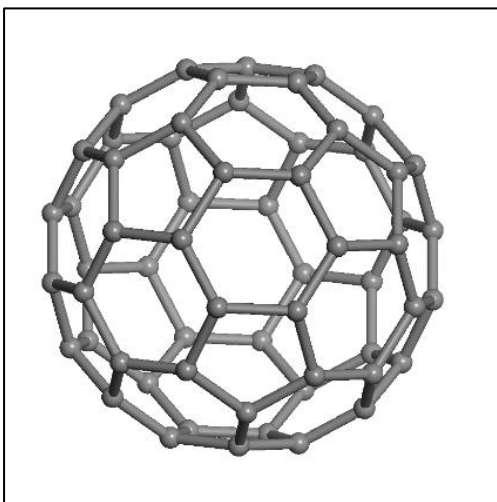


Figura 3: Estructura de Fullerenos C_{60} . Modelo utilizado en las simulaciones de este trabajo.

El descubrimiento, se dio a partir de experimentos, en los que usando radiación con láser, se vaporizó la superficie de una muestra de grafito sólido. El resultado fue, la formación de plasma, que fue enfriado por medio de la colisión con átomos de helio, obteniendo así, cúmulos de átomos de carbono, que posteriormente fueron analizados por espectrometría de masas, dando como resultado, la presencia de partículas de 70 y 60 átomos de carbono, proporcionando indicios de tratarse de una molécula importante, ya que estructuralmente, era distinta a las conocidas hasta ese momento.[11, 12]

1.1.4.1.2. Características físico-químicas

Geoméricamente, los fullerenos más comunes, son estructuras esféricas o elipsoidales, con diámetro menor a 1 nm, considerados como icosaedros truncados, de los cuales, el más abundante es el fullereno C₆₀, formado por 12 pentágonos y 20 hexágonos, esta estructura cumple con el teorema de Euler, el cual propone, que al construir una estructura cerrada, formada por hexágonos y pentágonos, esta debe contener solamente 12 pentágonos.

El tipo de hibridación que tiene cada átomo es sp^2 , uniendo a cada átomo de carbono con otros tres adyacentes. Su longitud de enlace, es de 1.45 Å, en cada pentágono, y de 1.40 Å en los hexágonos, teniendo similitud de enlaces sencillos y dobles respectivamente. En lo que respecta a los ángulos de enlace, estos son de 120° en un plano xy , de esta manera, al igual que el grafeno, posee una nube de electrones π deslocalizados, con lo que obtiene estabilidad por resonancia.[12, 13]

Entre sus principales propiedades, se encuentran la estabilidad a altas presiones y temperatura; el punto de sublimación, ocurre a los 530 °C; por tratarse de una molécula hueca, tiene la capacidad de transportar átomos, o pequeñas moléculas en su interior; además es altamente electronegativa, lo que le permite, formar compuestos con átomos donadores de electrones; por otra parte, también es fotosensible, facilitando el cambio de sus propiedades al contacto con la luz; su alta estabilidad, no le impide ser totalmente inerte, ya que, su reactividad, se ve incrementada por la tensión angular, provocada, por la piramidalización de la hibridación sp^2 , al momento de formar la esfera.

Además, pueden ocurrir cambios en su estabilidad molecular, a través de adiciones electrofílicas en los dobles enlaces, resultando en un cambio de hibridación sp^2 a sp^3 ; esto, con el objetivo de disminuir la tensión angular; con respecto a la solubilidad de este tipo de moléculas; poseen, baja solubilidad en la mayoría de los disolventes, a excepción de solventes orgánicos aromáticos, como el tolueno y el benceno; en donde se tiene 3.2 mg/ml y 1.8 mg/ml de solubilidad respectivamente. [14, 15]

1.1.4.2. Nanotubos de Carbono

1.1.4.2.1. Descubrimiento

En el año de 1952, imágenes obtenidas con microscopía electrónica de transmisión (TEM), realizadas por Radushkevich y Lukyanovich; mostraban fibras de carbono con interior hueco; estas, fueron las primeras imágenes, obtenidas de nanotubos de carbono (CNTs).[16] Posteriormente, en la década de 1970; Oberlin, buscaba conocer la estructura interna de las fibras de carbono, obtenidas por pirólisis de benceno y ferroceno a 1000 °C, sin embargo, con el afán de obtener fibras más delgadas, modificó las condiciones de obtención de dichas fibras, esperando recuperar muestras con tamaño menor a 100 nm. Sus estudios, mediante técnicas de microscopía electrónica de alta resolución (HT-TEM), mostraron la presencia de grafito tubular, sin embargo, estos resultados permanecieron en el olvido por varios años.[17]

A inicios de la década de los 1990; lijima, usando difracción de electrones, reportó la presencia de microtubos helicoidales, obtenidos en un reactor de fullerenos de arco de descarga; finalmente Ebbesen y Ajayan, reportan la obtención de nanotubos de carbono, usando la técnica de arco de descarga; estos, se generaron como depósitos, provocados por el arqueo de corriente directa en los electrodos de grafito, que estaban en contacto con helio.[18, 19]

1.1.4.2.2. Características físico-químicas

Básicamente, los CNTs, son láminas de grafeno enrolladas; pueden ser de pared sencilla (SWNTs) o múltiple (MWNTs). Los SWNTs, pueden medir desde 0.4 a 4 nm de diámetro, alcanzando una longitud máxima de unos milímetros; en conjunto, tienden a formar cúmulos, provocado por las fuertes interacciones de van der Waals. Los MWNTs, se componen de varias capas de SWNTs; separadas, por una distancia que varía entre los 0.3 y 0.4 nm, entre cada par de láminas; llegan a alcanzar una longitud de varios milímetros.[20, 21]

En estricto sentido, un SWNT, está formado por una parte en forma de cilindro y un par de tapas; la primera, consistente en una lámina de grafeno enrollada, y cada una de las tapas, por una media esfera, con estructura similar a la del fullereno C₆₀. El tipo de hibridación que tienen es sp^2 ; sin embargo, la curvatura de la lámina, produce cambios en la estructuración, dejando una hibridación $\sigma-\pi$; con lo que se compensa la deslocalización del orbital π , mismo que se sigue encontrando más expuesto, y le proporciona mayor reactividad química, resultando así, en diferentes formas de enrollamiento.[21, 22]

De acuerdo a los tipos de enrollamiento; los nanotubos, pueden adquirir tres diferentes configuraciones que son: “zig zag” (Figura 4), quiralidad intermedia y tipo “silla” (Figura 4). Sobresalen sus propiedades de fuerza mecánica, y conductividad eléctrica.[20] Por otra parte; los SWNTs, son considerados como materiales unidimensionales, ya que, la proporción entre longitud y diámetro es muy elevada, en este caso, la longitud llega a ser de 1 μm y el diámetro de sólo 1 nm.[23]

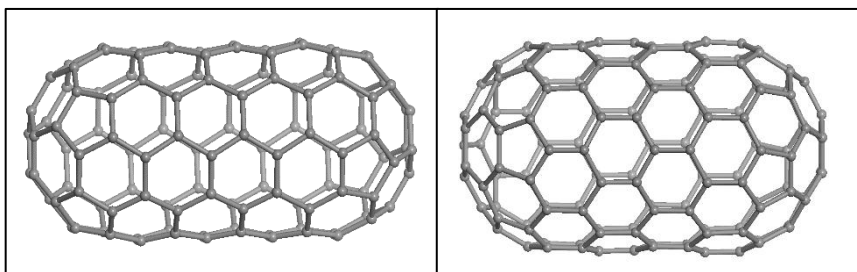


Figura 4: Ejemplos de quiralidad de nanotubos de pared sencilla: tipo silla (Izquierda) y tipo zigzag (Derecha). Modelos utilizados en las simulaciones de este trabajo.

En ocasiones, existe la presencia de dobles enlaces, o ausencia de átomos de carbono; ambos defectos, son provocados, por la sustitución de un hexágono por un pentágono o heptágono, y por la fusión de dos pentágonos o dos heptágonos respectivamente. Este último defecto, se conoce como defecto de Stone-Wales (SWD), estos defectos, se forman principalmente durante la síntesis de SWNTs.[20]

1.1.5. Aplicaciones de los nanomateriales de carbono

Debido a sus características estructurales, y propiedades físico-químicas; los nanomateriales de carbono, han contribuido al desarrollo de nuevas técnicas de asociación, transporte y distribución, de diversas sustancias. Lo anterior, gracias a la formación de materiales nanohíbridos, que son utilizados, en campos como la medicina, la aeronáutica, la ingeniería química, y la producción e industrialización de alimentos.

La aplicación en medicina y la industria farmacéutica, está encaminada, a la fabricación de bionanohíbridos y nanobiosistemas. Estos, son utilizados como vectores específicos de fármacos, y otras sustancias activas; por su alta capacidad de reactividad, y por su facilidad para cruzar las membranas biológicas.[24]

Existe además, la posibilidad de usar SWNTs, como recubrimiento en sistemas de filtración, ya que, tienen la capacidad de agregar, algunos tipos de bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. [25] Usados como vectores de transporte, se han logrado funcionalizar con proteínas; entre las que se encuentran: albumina sérica humana y bovina, además de citocromo-C.[26, 27] Son grandes candidatos como vectores, ya que permite, proteger moléculas pequeñas, con lo que aumenta, la posibilidad de que estas, lleguen a su sitio blanco; además, de su capacidad para formar uniones covalentes, y no covalentes con compuestos como: platino,[28] estreptavidina,[29] Paclitaxel,[30] pequeños péptidos,[29] proteínas virales como VP1 de la fiebre aftosa, [31] e incluso, casos de unión a siRNAs.[32]

Los cambios generados en su superficie, por la formación de fuerzas de van der Waals, inducen alteraciones en la conductividad eléctrica,[33] aprovechadas para el desarrollo de biosensores electroquímicos, basados en bionanomateriales,[34-36]

que responden, a los cambios en el gradiente electroquímico, provocado por la oxidación acelerada de NADH, o peróxido de hidrógeno.[37] Pueden ser usados también como agentes antivirales, como en el caso de fullereno C₆₀. [38-40]

Además, sus propiedades de absorción óptica, y fotoluminiscencia en infrarrojo, permite utilizar SWNTs, como medios de contraste en sistemas biológicos, para estudios de imagenología.[41, 42] En microscopia, se han utilizado funcionalizados con anticuerpos, donde los resultados, muestran una alta eficiencia de estos materiales.[43, 44] Los fullerenos, por ser fotosensibles, pueden inducir la destrucción de células cancerosas y bacterianas, demostrando así, su capacidad como herramienta médica, en el tratamiento de padecimientos, provocados por estos agentes.[15, 45]

En el caso de la medicina regenerativa, existe el problema de corrosión, de los materiales usados, para la fabricación de implantes y baja bioactividad, problema que han demostrado contrarrestar los nanomateriales de carbono. Al ser utilizados como base de soporte, para guiar el crecimiento celular,[44] o como parte de otros complejos, para aumentar la capacidad de adhesión y proliferación celular.[46, 47]

Se sabe, que estos bionanohíbridos y nanobiosistemas, ingresan al interior de un organismo vía dérmica, oral o pulmonar; su destino, varía de acuerdo al propósito de cada material, y la vía que toma para ser transportado.[48]

La excreción de estos nanomateriales fuera del organismo, se da principalmente por vía fecal, sin embargo, también pueden ser excretados por vía urinal; en casos particulares, como en las células pulmonares, es posible que sean eliminadas por las células de la mucosa; además, en el hígado, las células de Kupffer, se encargan de la degradación de gran parte de este tipo de materiales.[49-51]

1.1.6. Ventajas y desventajas del uso de nanomateriales de carbono

Sin duda, el uso de nanomateriales derivados de carbono, ha contribuido en gran medida, a mejorar las técnicas y avances tecnológicos, en diversos campos; gracias a su aplicación, en campos como la nanotecnología, farmacología, imagenología, medicina, terapéutica e investigación biomédica.

Es alta la importancia, que el uso de este tipo de materiales tiene, ya que, las ventajas son innumerables. Sin embargo, como todo sistema; los nanomateriales, cuentan con algunas desventajas, entre las que se encuentra: la producción de especies reactivas de oxígeno, que desencadena, una serie de eventos intracelulares, que inducen apoptosis.[24]

En contraste con lo anterior, en 1993, un grupo de la universidad de Arizona, así como el centro de cáncer de Arizona, determinaron que, la administración tópica fullereno C₆₀ en ratas, con dosis de 200 µg después de 24 semanas, no producen tumores malignos o benignos; proponiendo, que este efecto, es dosis dependiente.[52] Por su parte Tsuchiya y cols., realizaron experimentos, donde inducen citotoxicidad durante etapas embrionarias, mediante la producción de especies reactivas de oxígeno, en dosis de 50 mg/kg.[53]

En el caso específico de los SWNTs, no produjeron inflamación o anomalías, en células pulmonares de cerdos de guinea.[54] Proponiendo así, que una exposición a altas concentraciones de NPC, pueden tener efectos en las células, por medio de la formación de ROS.

1.1.7. Componentes de los ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), tienen la función de almacenar la información genética, necesaria para la síntesis de cada proteína y biomolécula en una célula. Son además, los responsables de transferir dicha información de generación a otra. Estos ácidos nucleicos están conformados por nucleótidos.

En general, un nucleótido tiene tres componentes básicos, estos son: una base nitrogenada, una pentosa, y uno o más grupos fosfatos. Cuando esta molécula carece de grupos fosfato se denomina nucleósido; tanto la base nitrogenada como la pentosa, son estructuras cíclicas. Por ello, un nucleósido, se considera una estructura heterocíclica.[55]

Las pentosas, que son integradas en los ácidos nucleicos; se originan a partir del metabolismo de carbohidratos, por medio de la vía de las pentosas. En esta vía, se

obtiene la ribosa 5-fosfato, necesaria para la síntesis de ribonucleótidos (necesarios para la síntesis de ARN), cuando son sintetizadas *de novo*; además de las moléculas, que son recicladas por medio de otras vías metabólicas. La presencia de desoxirribonucleótidos (necesarios para la síntesis de ADN), se debe a la actividad de la enzima ribonucleótido reductasa, que escinde el grupo OH, en la posición 2 de la ribosa, cambiándolo por un H; de esta forma, la ribosa es convertida en una desoxirribosa.[56]

Las bases nitrogenadas, se dividen en dos grupos; purinas y pirimidinas; cada grupo, tiene una diferente vía de síntesis. Las purinas, son sintetizadas paso a paso, a partir de 5-fosforibosilamina, en una serie de reacciones posteriores, los aminoácidos glutamina (Gln), glicina (Gly) y aspartato (Asp), proporcionan los átomos de nitrógeno de la purina; después, en una reacción de dos pasos, se cierra el anillo, para formar el núcleo de la purina. Las pirimidinas, son sintetizadas a partir de carbamoil-fosfato, a este se unen aspartato y la ribosa 5-fosfato, para así, producir un ribonucleótido de pirimidina.[57]

De las bases purínicas, encontramos a la adenina (A) y la guanina (G); originadas a partir de una molécula común, el inosinato (IMP); posteriormente, en una secuencia de dos reacciones, Asp y Gln donan un grupo amino (NH₂), para finalmente dar A y G respectivamente. Por su parte, para la síntesis de las pirimidinas: uracilo (U), citosina (C), timina (T); es necesario, sintetizar primero el anillo de 6 átomos de la pirimidina. Dicho anillo se forma, a partir de carbamoil-fosfato sintetizado en el citosol, que reacciona con Asp, para generar N-carbamilaspartato; posteriormente, este pierde una molécula de agua, que resulta en el cierre del anillo, formando L-Dihidroorotato; este se oxida en orotato; después, se adiciona la cadena lateral de ribosa 5-fosfato, esta reacción genera orotidilato, mismo que al descarboxilarse produce uridilato (UMP); este, es fosforilado para formar uridin 5-trifosfato (UTP); posteriormente, es aminada por la enzima *citidilato sintetasa*, para formar citidin 5-trifosfato (CTP). En el caso de la timidin 5-trifosfato (TTP); ésta, se puede sintetizar a partir de UTP o CTP; este último, debe

desaminarse, para generar UTP, al cual se adiciona un grupo metilo, proveniente de N⁵, N10-metilen-tetrahidrofolato.

Los productos de su degradación son: xantina y metilmalonil-semialdehído. La xantina, que es convertida a ácido úrico, en el caso de las purinas; en las pirimidinas, el metilmalonil-semialdehído, puede seguir dos vías diferentes: en la síntesis de ácidos grasos, como malonil-CoA; o en el ciclo de Krebs, como succinil-CoA.[57]

Cabe mencionar, que las bases nitrogenadas, pueden sufrir cambios estructurales, provocados por la acción enzimática. En la actualidad, una de las modificaciones más estudiada, es la metilación; esta modificación, generalmente se produce en la citosina, generando así una 5-metil citosina (5mC). La 5mC es de suma importancia, ya que, se localiza principalmente, en zonas del ADN conocidas como islas CpG; cuya presencia, se ha demostrado, que está relacionada con la expresión y el silenciamiento de genes; así como, con la aparición de mutaciones importantes.[58]

La metilación, es un proceso llevado a cabo por la una familia de proteínas, llamadas DNA metiltransferasas; a su vez, esta familia, está compuesta por 5 grupos: DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b y DNMT3l. Su función, es transferir un grupo metilo, desde el S-adenosilmetionina (SAM), al carbono 5 del anillo de la citosina.[59, 60]

Por otro lado, la 5mC, puede sufrir desaminación; este proceso, es realizado por enzimas, conocidas como desaminasas. En el proceso, la 5mC, pierde el grupo amino, en la posición 4 del anillo pirimídico; con lo que se obtiene una T. El cambio de base, al no ser reparado, puede provocar cambios, en el marco de lectura del ADN; lo que generaría una posible mutación. En ciertos casos, las mutaciones, pueden resultar letales.[61]

1.2. Nanomateriales de carbono en biosistemas

1.2.1. Efecto tóxico de las nanopartículas de carbono

Dentro de los nanomateriales más estudiados, por su capacidad para formar nanohíbridos, se encuentran los derivados de carbono, tales como nanotubos y fullerenos. Mucho se ha estudiado, sobre las aplicaciones que estos tienen. Sin embargo, es poca la información que se tiene sobre los efectos tóxicos; que éstos pueden llegar a tener.

En el caso de células procariontes formadoras de biofilm; se ha observado, que la presencia de SWNTs, disminuye la proliferación de las colonias por muerte celular; evitando así, la formación de nuevo biofilm. En el caso del biofilm ya formado, se observó que los SWNTs, pueden interactuar con el exopolisacárido, disminuyendo el efecto citotóxico; por lo que, son necesarias concentraciones más altas de SWNTs, para obtener el mismo efecto.[62]

Estudios realizados en organismos, como la planta cactácea *Parodia ayopayana*; han demostrado, que los nanotubos tienen efecto fitotóxico, induciendo, una disminución en la longitud de su raíz; además, de afectar el crecimiento y desarrollo de la planta; atribuido, al subdesarrollo de las espinas primarias.[63]

En organismos de medios acuáticos; las NP no funcionalizadas, pueden interactuar con el sistema inmune; demostrando que en macrófagos, los CNTs inducen una respuesta similar, a la que generan las bacterias gram-negativas;[64] por otra parte, se ha observado, que también, inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), sin presentar signos de citotoxicidad aguda.[65] En neutrófilos, inhiben procesos de fagocitosis, diapédesis y maduración.[66] Además, activan el sistema del complemento, en ambas vías clásica y alternativa.[67] En *Daphnia magna*, los nanocristales de C₆₀, no muestran ningún efecto tóxico por sí solo; sin embargo, al mezclarse con soluciones de cobre (Cu²⁺), se ha observado, que sirven como adyuvante, para incrementar la acumulación tanto de Cu²⁺ como de C₆₀ en el organismo, aumentando de esta forma el efecto tóxico.[68]

En nematodos, se ha analizado el efecto tóxico de NP hidroxiladas, que se usan para detoxificación en tratamientos anticáncer. Los resultados, mostraron la presencia de células apoptóticas; además, se encontró que inducen muerte celular por daño oxidativo.[69]

Pruebas realizadas en macrófagos alveolares, mostraron que, la citotoxicidad de SWNTs, MWNTs, fullereno C₆₀, tiene un efecto dosis-dependiente. Se observó también que: los SWNTs, tienen un mayor efecto citotóxico que los MWNTs; siendo el fullereno C₆₀, la nanopartícula con menor efecto. Además, se observó que tanto los SWNTs así como los MWNTs, dañaron el mecanismo de fagocitosis. Por otra parte, las células expuestas a estos NM, mostraron signos de necrosis, degeneración y muerte celular por apoptosis.[70]

Finalmente, en estudios realizados en embriones; se ha observado, que el método de obtención de diversos NM, así como el tipo de molécula con la que se funcionalizan, altera sus propiedades fisicoquímicas; razón por la cual, modifican el tipo de interacciones que tienen con la materia orgánica natural; llevando a efectos positivos o tóxicos al ser utilizados.[71]

1.2.2. Aspectos teóricos

En la actualidad, los estudios computacionales han tenido gran auge; sobre todo en el desarrollo de simulaciones, y modelos estructurales de nuevos NM. Esto ha contribuido al estudio y producción, de nuevos materiales nanohíbridos con aplicaciones biomédicas; ejemplo de este hecho, son los nanomateriales de carbono. Gracias a los esfuerzos realizados en investigación, sobre las propiedades físico-químicas y de biocompatibilidad; han sido usados en una extensa variedad de sistemas y dispositivos. Sin embargo, el estudio de nanohíbridos es complejo, ya que, su análisis tiene un costo computacional alto, para moléculas grandes.

A pesar de lo anterior, es posible realizar estudios de interacción y estructura electrónica, en sistemas de moléculas con pequeñas dimensiones; con el entendido, de que son representativas de sistemas de mayor tamaño. Los estudios teóricos, se llevan a cabo, por medio de métodos de simulación; en los que se

utilizan cálculos, tanto de mecánica molecular como de mecánica cuántica. Los estudios realizados, mediante métodos de teoría del funcional de la densidad (DFT); han permitido trabajar la mecánica cuántica, como una herramienta de la química cuántica.

Estudios de este tipo, se han realizado anteriormente. Utilizando el funcional BLYP/DND de DFT, se han analizado las interacciones no covalentes, entre nanotubos y aminoácidos. Utilizado, principalmente modelos ANT y ZNT de SWNTs, y *L*-aminoácidos; se observó, que la energía de adsorción, se encontraba entre -0.16 y -2.34 kcal/mol, en los aminoácidos adsorbidos a ANT; y entre -0.65 y -2,45 kcal/mol, para los aminoácidos adsorbidos a ZNT. Además, se encontró, que la fuerza de absorción, está relacionada con la hidrofobicidad de los aminoácidos. No obstante, el tipo de interacciones que muestran, no son del tipo clásico de interacciones hidrofóbicas; lo que sugiere, que se presentan otro tipo de interacciones, que proporcionan la mayor fuerza de interacción en estos modelos.[72] Por otro lado, la disminución de la brecha HOMO/LUMO por usar SWNTs, aumenta la reactividad. Se ha observado, que los complejos formados con arginina, cisteína y alanina, son los que tienen mayor fuerza de interacción con modelos ANT.[73] Al utilizar modelos ZNT, los resultados fueron similares, atribuyendo la mayor fuerza de interacción, a los grupos radicales de las cadenas de carbono.[74]

Para el estudio de los fullerenos, se han utilizado modelos de C₆₀, en complejos formados con aminoácidos. Las pruebas, se realizaron con el funcional híbrido B3LYP/3-21G de DFT, obteniendo como resultados, interacciones más favorables con arginina, leucina, triptófano y glutamato; además se propuso, una relación entre la brecha HOMO/LUMO, la hidrofobicidad y la energía de disociación.[75] En simulaciones, donde se usaron modelos de complejos entre C₈₀ y aminoácidos, analizados con el funcional BLYP/DND, se obtuvieron resultados similares, a los obtenidos en modelos de SWNTs; donde los aminoácidos con grupos tiol (-SH), presentan la mayor estabilidad; incluyendo en este grupo al aminoácido lisina (el cual carece de grupo tiol). Por otra parte, se propone, que la energía de disociación,

está relacionada a los radicales de la cadena de carbono, y al valor bajo de la brecha HOMO/LUMO.[74] Un estudio más reciente, donde se utilizaron los funcionales BLYP/GGA y VWN/LDA; además de los campos de fuerza AMBER y MM+, para analizar la interacciones, entre homopéptidos de glicina y *L*-alanina; mostraron la tendencia a formar α -hélices bastante rígidas, en comparación con las láminas- β , que son más flexibles, cuando forman complejos con C₆₀. Un dato importante, fue que el grado de cambio conformacional de las láminas- β , depende del aminoácido que inicia y la longitud del homopéptido, además del método computacional utilizado.[76]

En general, aplicando estos métodos computacionales, se han podido realizar estudios de funcionalización de NPC; tales como nanotubos y fullerenos. Lo anterior, permiten ampliar el conocimiento, sobre las interacciones de nanomateriales y los sistemas biológicos; para el desarrollo de nuevos dispositivos con aplicaciones funcionales.

2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, el uso de nanomateriales de carbono, para la fabricación de materiales y dispositivos va en aumento; ya que sus características fisicoquímicas, los dotan de gran capacidad funcional, como objeto y herramienta de investigación. Su aplicación, en la formación de dispositivos nanohíbridos, sistemas de asociación, y transporte de compuestos; ha permitido avanzar en el desarrollo de la nanociencia y nanotecnología.

En el Laboratorio de Nanomateriales, se realizan estudios de materiales derivados del carbono; por medio de trabajos experimentales y teóricos. Los estudios teóricos, son realizados a través de programas de modelado computacional. Anteriormente, se ha analizado la estructura y formación de complejos, e interacciones no covalentes entre NM y biomoléculas; como los aminoácidos.

Ahora bien, surge el interés por estudiar su comportamiento, en el contexto intracelular. En específico, se plantea un estudio, de la interacción con componentes derivados de los ácidos nucleicos; motivado por la importancia de estas biomoléculas, para la célula. Como se ha mencionado, son los responsables de manejar la información del código genético; indispensable, para el correcto funcionamiento de cada célula en un organismo. El daño en los ácidos nucleicos, altera su función; razón que desencadenaría eventos intracelulares, que alterarían las funciones normales de la célula. Las células con problemas en su función, es posible que alteren órganos, o sistemas del organismo.

Conocer el proceso de asociación e interacción, entre nanomateriales de carbono y ácidos nucleicos es complicado; desde el punto de vista experimental. Dadas las circunstancias, se ha optado por el uso de herramientas teóricas; de mecánica molecular y mecánica cuántica. Este trabajo de investigación, está dirigido, al estudio de interacciones; entre nanomateriales de carbono y componentes de los ácidos nucleicos. El uso de simulaciones en computadora, proporcionará información; sobre el posible comportamiento de estos nanomateriales, al encontrarse en contacto con los derivados de ácidos nucleicos.

3. HIPÓTESIS

Derivados de los ácidos nucleicos como: bases nitrogenadas, nucleósidos y nucleótidos; forman interacciones de tipo no-covalente con NPC (fullereno C₆₀, y nanotubos de carbono, tipo ANT y ZNT). La adición de la pentosa y el grupo fosfato a la base nitrogenada, disminuye la energía de formación del complejo, modificando la geometría del mismo.

Se espera que, de los derivados de los ácidos nucleicos; los originados de purinas, en comparación con los originados de pirimidinas, formen complejos más estables con las NPC estudiadas.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Estudiar el efecto sobre la geometría y energía de formación de complejos (derivado de ácido nucleico + fullereno C₆₀, y derivado de ácido nucleico + nanotubo de carbono), producido por las interacciones no-covalentes de fullereno C₆₀, y nanotubos de carbono con los derivados de los ácidos nucleicos.

4.2. Objetivos específicos

- 1) Construir modelos de complejos “Derivado de ácido nucleico + NPC”.
- 2) Utilizar simulaciones de MM+ y AMBER, para optimizar de forma preliminar la geometría de los complejos formados.
- 3) Utilizar simulaciones DFT, para la optimización precisa de la geometría de los complejos formados.
- 4) Dilucidar teóricamente, el efecto sobre la energía de formación de complejos “Derivado de ácido nucleico + NPC”.
- 5) Analizar la estabilidad de los complejos formados “Derivado de ácido nucleico + NPC”.

5. METODOLOGÍA

5.1. Modelos estudiados

Mediante el uso de programas computacionales como *HyperChem 7.01* y *Materials Studio 6.0*, se construyeron modelos de cada uno de los componentes derivados de los ácidos nucleicos; además, se realizaron modelos de NPC, tales como fullereno C₆₀ y dos SWNTs de extremos cerrados.

Los modelos obtenidos, se utilizaron para realizar simulaciones de interacción no-covalente, entre los componentes derivados de los ácidos nucleicos con fullereno C₆₀ inicialmente; posteriormente, se usaron modelos de SWNTs. Para los cálculos de optimización geométrica preliminar de los complejos, se usaron métodos de mecánica molecular, implementados en el programa *HyperChem 7.01*; posteriormente, se realizaron los cálculos de optimización geométrica fina, mediante el método de mecánica cuántica DFT, implementado en el paquete de programas *Materials Studio 6.0*.

5.2. Mecánica molecular

La mecánica molecular, es un conjunto de métodos teóricos y técnicas computacionales; que se emplea, cuando no es necesaria la simulación de reacciones químicas; por lo que los principios de la mecánica clásica, son suficientes para describir el comportamiento de un sistema. Se basa en la descripción de superficies potenciales de energía, y propiedades físicas de una molécula; tomando en consideración únicamente los núcleos de los átomos.

Entonces, la molécula puede ser descrita, como un grupo de funciones analíticas simples, de un campo de fuerzas; dado por una colección de átomos, que interactúan entre sí, obteniendo como resultado, aproximaciones de un grupo de datos escogido.

Es importante señalar, que la mecánica molecular no describe formación o ruptura de enlaces; ni sistemas, donde la deslocalización eléctrica, o interacciones de

orbitales moleculares, juegan un papel mayor en determinar la geometría, y propiedades moleculares.

En este trabajo, se emplearon los campos de fuerza MM+ y AMBER, incorporados en el programa *HyperChem* 7.01 (de HyperCube, Inc.), con los siguientes parámetros seleccionados: gradiente Polak-Ribiere, utilizado como optimizador general, el cual busca una serie de direcciones conjugadas en gradiente, a través de un número de ciclos determinado. Para el gradiente se usó un valor cuadrático medio (RMS) de 0.005 kcal/ (Å mol).

5.3. Mecánica cuántica

La mecánica cuántica, trata sobre un conjunto de leyes, que rigen el comportamiento de partículas tan pequeñas como los electrones, los núcleos de los átomos, y las moléculas; que no pueden ser explicados, por las leyes de la mecánica clásica. Haciendo uso de estas leyes, se pueden realizar cálculos, para un minucioso análisis de nubes electrónicas de una molécula, propiedades termodinámicas de la misma, describir la formación y ruptura de enlaces, estados de transición molecular; además de usarse, para determinar parámetros de un campo de fuerzas.

Desafortunadamente el uso de estas técnicas, es computacionalmente costoso, y el tamaño del sistema, se restringe a un número máximo del orden de 10^2 - 10^3 átomos.

La teoría del funcional de la densidad (DFT), es un método que permite realizar aproximaciones de mecánica cuántica, para calcular algunas de las propiedades de moléculas poliatómicas. Este método, calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular (ρ), y calcula la energía electrónica molecular a partir de ρ , es decir, calcula la energía de una molécula, a partir de su densidad.

Al tener a la densidad como variable fundamental, es posible trabajar la mecánica cuántica como herramienta de la química cuántica, y así, por medio de la densidad, definir el potencial eléctrico de una molécula, con un costo computacional menor.

En el presente trabajo, se manejó el funcional de intercambio y correlación PBE, que es un funcional sin parámetros empíricos, perteneciente a los funcionales de aproximación de gradiente generalizado (GGA), con el conjunto base doble numérico DNP, y la corrección de dispersión tipo Grimme, incorporado en el módulo DMol3, del paquete de programas Materials Studio 6.0 (de Accelrys, Inc.), con los siguientes parámetros seleccionados: la tolerancia de la convergencia bajo una energía de 10^{-5} Ha, fuerza máxima de 0.002 Ha/Å, en un desplazamiento máximo de 0.005 Å, con un corte global de orbital de 4.2 Å, tomando como propiedades consideradas para el cálculo, la densidad electrónica, el potencial electrostático, los orbitales y la población de electrones.

5.4. Optimización de geometría de los complejos

Las energías absolutas minimizadas de los complejos, así como de los componentes por separado, fueron obtenidas por medio de la optimización de geometría. La energía de formación del complejo fue calculada mediante la siguiente formula:

$$\Delta E_{\text{Complejo}} = E_{\text{complejo}} - E_{\text{NP}} - E_{\text{CA}}$$

Donde:

$\Delta E_{\text{complejo}}$: es la energía relativa.

E_{complejo} : es la energía absoluta del complejo adsorbido.

E_{NP} : es la energía absoluta de la nanopartícula correspondiente.

E_{CA} : es la energía absoluta del componente de ácido nucleico correspondiente.

El programa HyperChem da los valores de energía absoluta directamente en kcal/mol, mientras que el Materials Studio los proporciona en las unidades Hartree. Por lo tanto, en el último caso se ha usado un factor de conversión de 627.5 Kcal/mol, que es el equivalente a 1 Hartree.

6. RESULTADOS

Las simulaciones permitieron obtener información, sobre la fuerza de interacción entre los componentes de los ácidos nucleicos con el C₆₀ y nanotubos de carbono; así como, sobre la geometría de los complejos formados. A continuación, se presenta el análisis comparativo de la energía de formación calculada, así como de los orbitales y geometría de cada complejo formado.

6.1. Optimización de complejos formados por fullereno C₆₀ y componentes de ácidos nucleicos

6.1.1. Optimización preliminar con MM+ y AMBER

Utilizando métodos de mecánica molecular; se realizaron simulaciones de interacción, entre fullereno C₆₀ y los componentes de los ácidos nucleicos; en condiciones de vacío. Las simulaciones realizadas usando los campos de fuerza MM+ y AMBER, muestran varias diferencias en sus resultados. A pesar de que ninguno de estos campos fue diseñado para, calcular nanosistemas de carbono; MM+ es utilizado para diversos tipos de moléculas, además de ser el más usado en química orgánica; AMBER fue exclusivamente diseñado para el análisis de proteínas y ácidos nucleicos. Así pues, se llevó a cabo la optimización de geometría de las moléculas elegidas, además de los complejos formados; los cuales fueron sometidos a cálculo en dos diferentes condiciones, donde se cambiaba la orientación de la molécula (nucleósido o nucleótido) que interactúa con fullereno C₆₀ para formar el complejo analizado. En ambas orientaciones, al momento de construir el modelo, el contacto principal era entre C₆₀ y la base nitrogenada. Sin embargo, en la orientación 1 el azúcar (y el fosfato en el caso de nucleótidos) fue dirigido hacia fullereno ($\Gamma\bullet$), mientras que en la orientación 2 el azúcar (y el fosfato en el caso de nucleótidos) fue dirigido hacia el lado opuesto ($\bullet\Gamma$).

Los resultados de la optimización preliminar, usando las técnicas de mecánica molecular MM+ y AMBER, se muestran en la Figura 5; donde se observa la energía relativa (ΔE), en función del complejo formado. En ésta, se observa en primera instancia que los valores de ΔE , proporcionados por AMBER, son menores que los

obtenidos de MM+; marcando una diferencia considerable. Por otra parte, en ambos cálculos, la ΔE tiende a disminuir, cuanto más grande es el complejo formado; sin importar la orientación de la molécula, que forma los complejos con fullereno C_{60} .

La orientación molecular no parece tener ningún efecto en la ΔE , cuando el complejo formado, es únicamente con la base nitrogenada; ya que, como se puede observar, tanto en MM+ como en AMBER, los resultados son iguales. Sin embargo, se mencionó anteriormente, que a medida que la molécula adsorbida incrementa su tamaño, se observan muchas variaciones en la ΔE .

Estos resultados preliminares de geometría optimizada, muestran además, una posible tendencia de menor energía relativa; en los complejos formados por derivados de purinas, en comparación con los derivados de pirimidinas.

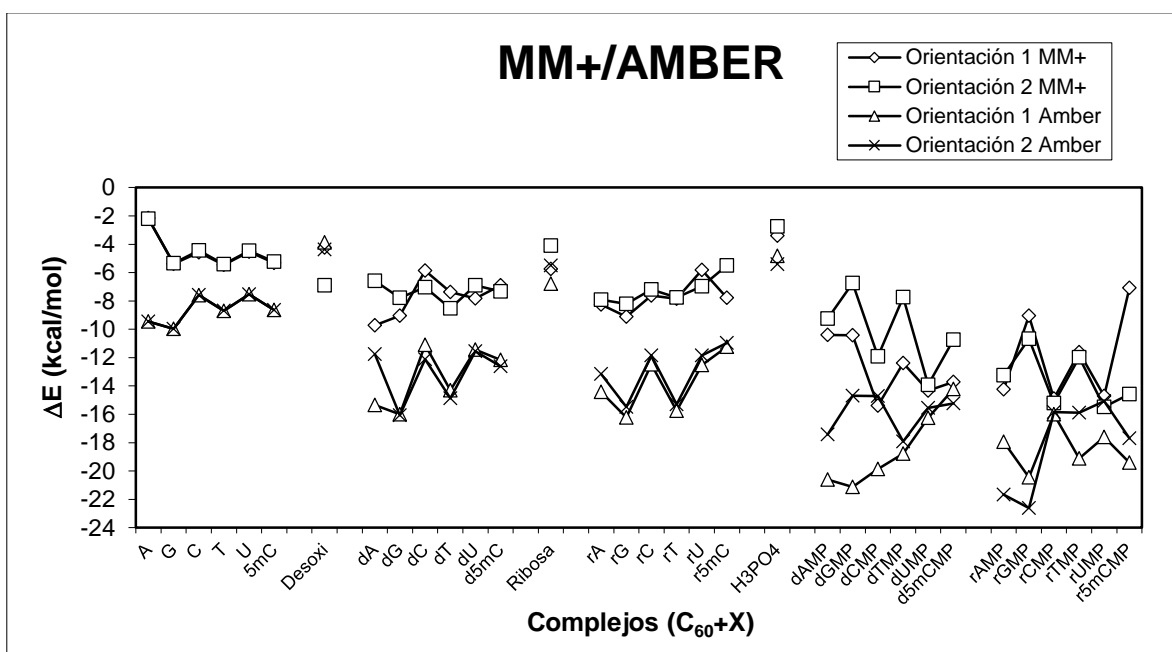


Figura 5: Energía relativa calculada con MM+ y AMBER. En la gráfica, se muestran los resultados preliminares de ΔE , obtenidos después de optimizar la geometría de formación de complejos (C_{60} + componente de ácido nucleico).

6.1.2. Optimización fina con DFT en vacío

Después de optimizar de forma preliminar la geometría de los complejos formados, se utilizaron los datos obtenidos del campo de fuerza AMBER; para realizar un análisis más detallado de cada uno de los complejos. Para ello, se usó el modelo

de mecánica cuántica DFT, en particular el funcional PBE. Los resultados se muestran a continuación.

En la Tabla 1, se presenta la energía absoluta (E) de las bases nitrogenadas (parte superior); además de la E y ΔE de cada uno de los complejos formados, entre bases nitrogenadas y fullereno C_{60} (parte inferior). Como se puede observar, el valor de ΔE es menor en el caso de los complejos de bases púricas; siendo el de menor energía el complejo $C_{60}+G$. Sin embargo, el complejo formado con 5mC, tiene un valor menor que el complejo formado con A. Por otra parte, aunque las bases pirimídicas forman complejos con mayor ΔE , la ΔE del complejo $C_{60}+C$ es la que aparentemente, tiene un valor más cercano al del complejo $C_{60}+A$; situación que cambia al metilar ésta base.

Se observó también, que la orientación molecular no tiene gran efecto en la ΔE ; ya que los valores de ambas condiciones son muy similares; resultado que es explicable, puesto que las bases nitrogenadas son moléculas planas.

Tabla 1: Energía relativa y absoluta de complejos ($C_{60}+Base$ nitrogenada). Se muestran los valores de E y ΔE , de los complejos formados entre C_{60} y las bases nitrogenadas, después de la optimización geométrica con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío.

Bases nitrogenadas			
Condición	1		
	E [Ha]	ΔE kcal/mol	
Componentes separados	C_{60}	-2284.343886	
	A	-466.974425	
	G	-542.176014	
	C	-394.651732	
	T	-453.818562	
	U	-414.538431	
	5mC	-433.930533	
Complejos	$C_{60}+A$	-2751.331244	-8.12
	$C_{60}+G$	-2826.536106	-10.17
	$C_{60}+C$	-2679.008136	-7.86
	$C_{60}+T$	-2738.173619	-7.01
	$C_{60}+U$	-2698.892608	-6.46
	$C_{60}+5mC$	-2718.288577	-8.88

En la Figura 6, se muestra la geometría optimizada, de cada uno de los complejos formados entre C_{60} y las bases nitrogenadas. En las imágenes, no se observan cambios en la estructura de las bases nitrogenadas; ya que como se ha mencionado anteriormente, se trata de moléculas planas, que además no sufren cambios notables en su conformación.

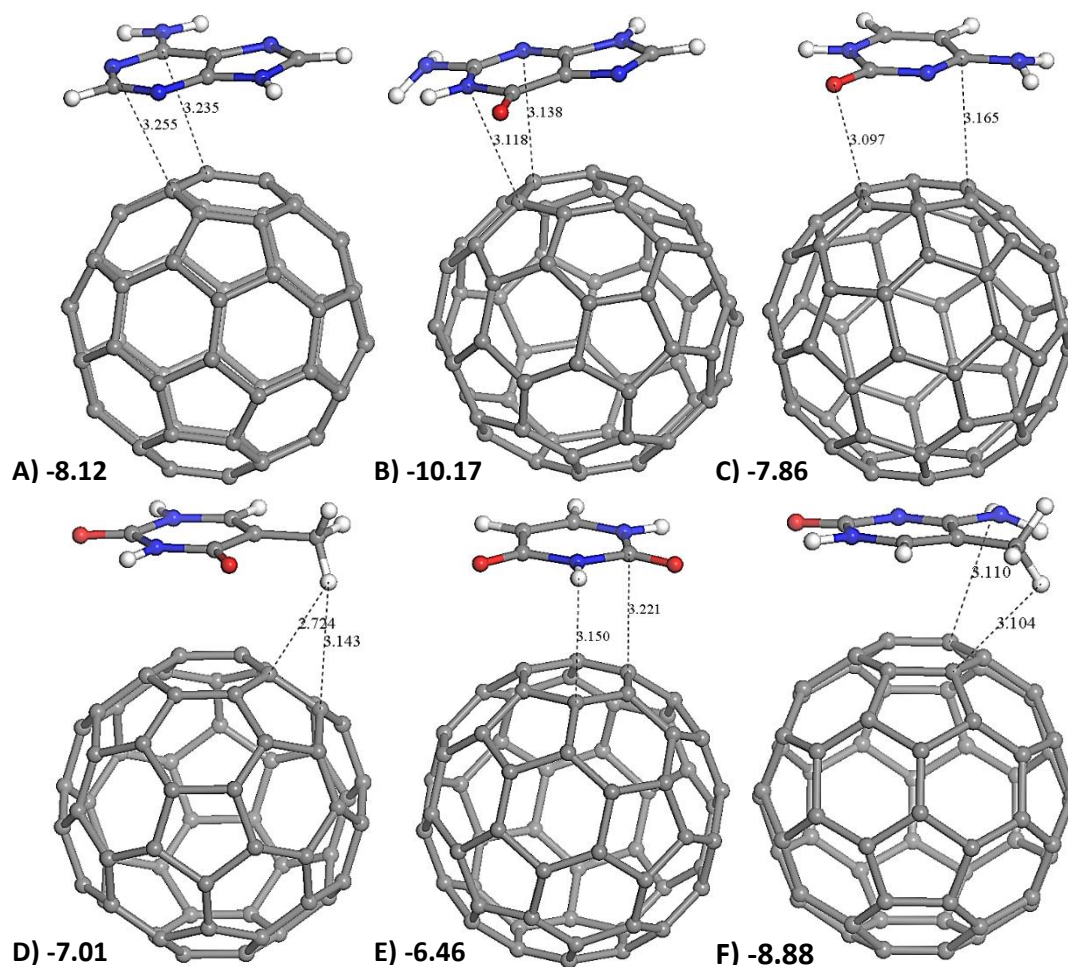


Figura 6: Geometría optimizada con DFT de complejos (C_{60} +Base nitrogenada). Se presenta, la geometría optimizada y el valor de ΔE , de los complejos de fullereno C_{60} con las bases nitrogenadas, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío: A) C_{60} +A, B) C_{60} +G, C) C_{60} +C, D) C_{60} +T, E) C_{60} +U, F) C_{60} +5mC.

Además, se realizó un análisis de la longitud, de los contactos cercanos entre ambas moléculas del complejo. Para cada geometría optimizada presentada en adelante, se muestran los dos contactos más cortos, de los cuales se menciona el de valor mínimo. Para los complejos entre C_{60} y bases, presentados en la Figura 6, el resultado de este análisis, mostró que los complejos formados por: A, G, C, U y

5mC, presentaron mayor longitud de los contactos; siendo estos de 3.235, 3.118, 3.097, 3.150 y 3.104 Å, respectivamente. El complejo de T tiene menor longitud de enlace que el complejo de U, siendo ésta de 2.724 Å; lo que concuerda con una ΔE menor para timina.

En los antecedentes, se mencionó que la desoxirribosa y la ribosa, son parte fundamental de los componentes de ácidos nucleicos; ya que su unión a las bases nitrogenadas produce nucleósidos. La complejación de estos compuestos, también ha sido estudiada en este trabajo. Las energías de estos compuestos, además de los complejos formados con C_{60} , se muestran en la Tabla 2. Al igual que con las bases nitrogenadas, en la primera sección de la tabla, se muestra la E de cada molécula por separado, y en la sección inferior se muestran la E y ΔE , de los complejos formados entre dos azúcares, y sus nucleósidos con fullereno C_{60} . Los valores de menor ΔE están resaltados en negritas. La comparación entre los azúcares, muestra que la orientación en la que están, al momento de formar el complejo afecta su ΔE , siendo menor en la orientación 2; cabe aclarar que, ya que se trata de moléculas planas, con algunos radicales; el tipo de orientación, radica principalmente en la cantidad de radicales hidroxilo, y átomos de hidrógeno; orientados en ambas caras de la molécula, siendo la orientación 1, la que cuenta con el mayor número; después de optimizar la geometría de la molécula, para ambos azúcares.

En cuanto a los nucleósidos formados con desoxirribosa, bajo la primera orientación ($\Gamma\bullet$), se muestran valores de ΔE que van de -9.78 a -21.53 kcal/mol; comparando los valores de ΔE , obtenidos entre derivados de purinas y pirimidinas, se observa que los complejos $C_{60}+dT$ y $C_{60}+dU$, tienen menor ΔE que los derivados de purinas $C_{60}+dA$ y $C_{60}+dG$; quedando en orden creciente $dT < dU < dG < dA < d5mC < dC$. Con respecto a la segunda orientación (opuesta a la primera), los valores de ΔE varían entre -9.82 y -22.84 kcal/mol; con lo que se puede observar que, bajo la segunda orientación, se obtiene un valor menor de ΔE . En este caso, los derivados de pirimidinas tienen valores de ΔE menores que el complejo $C_{60}+dA$; con lo que el orden creciente de ΔE , quedaría de la siguiente manera: $dT < dU < dG < d5mC < dC < dA$.

Tabla 2: Energía relativa y absoluta calculada con DFT de complejos (C₆₀+Nucleósido). Se presenta el valor de *E*, de nucleósidos formados con desoxirribosa y ribosa; además de los valores de *E* y ΔE , de cada uno de los complejos formados entre nucleósidos y fullereno C₆₀; después de la optimización geométrica con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío.

		Nucleósidos			
Condición		1		2	
		E [Ha]	ΔE kcal/mol	E [Ha]	ΔE kcal/mol
Componentes separados	C ₆₀	-2284.343886			
	Desoxirribosa	-497.082204			
	dA	-887.675569			
	dG	-962.881023			
	dC	-815.355894			
	dT	-874.500489			
	dU	-835.220590			
	d5mC	-854.6347331			
	Ribosa	-572.271173			
	rA	-962.860695			
	rG	-1038.063443			
	rC	-890.538200			
	rT	-949.703643			
	rU	-910.423385			
r5mC	-929.8171626				
Complejos	C ₆₀ +Desoxirribosa	-2781.433809	-4.84	-2781.435926	-6.17
	C ₆₀ +dA	-3172.037210	-11.14	-3172.035096	-9.82
	C ₆₀ +dG	-3247.245450	-12.89	-3247.244905	-12.55
	C ₆₀ +dC	-3099.715360	-9.78	-3099.717508	-11.12
	C ₆₀ +dT	-3158.878682	-21.53	-3158.880767	-22.84
	C ₆₀ +dU	-3119.597331	-20.62	-3119.597144	-20.50
	C ₆₀ +d5mC	-3138.996164	-11.01	-3138.998173	-12.27
	C ₆₀ +Ribosa	-2856.624557	-5.96	-2856.651883	-23.11
	C ₆₀ +rA	-3247.226842	-13.97	-3247.229356	-15.55
	C ₆₀ +rG	-3322.419920	-7.90	-3322.427533	-12.68
	C ₆₀ +rC	-3174.892273	-6.39	-3174.900415	-11.50
	C ₆₀ +rT	-3234.056579	-5.68	-3234.064419	-10.60
	C ₆₀ +rU	-3194.774279	-4.40	-3194.782785	-9.74
	C ₆₀ +r5mC	-3214.174328	-8.33	-3214.174269	-8.30

Por su parte, los nucleósidos formados con ribosa, muestran diferencias en su comportamiento; pues, como se puede observar, el estado de menor ΔE , se presenta en los derivados de purinas; aunque el complejo de r5mC, presenta menor ΔE que el de rG en la condición 1. Además, el efecto de la orientación molecular es uniforme para ambos tipos de nucleósidos, dando como resultado, un estado de menor ΔE bajo la condición de orientación 2. Es así que el orden creciente de ΔE queda: rA<r5mC<rG<rC<rT<rU para orientación 1, y rA<rG<rC<rT<rU<r5mC para la orientación 2.

Un dato importante, es que los complejos derivados de purinas en este caso, mantienen una ΔE menor que los derivados de pirimidinas; mostrando que los nucleósidos derivados de purinas forman complejos más estables, en comparación con los derivados de pirimidinas.

En la Figura número 7, se presenta la geometría optimizada, de los complejos de desoxirribosa y ribosa con C_{60} , que obtuvieron menor ΔE : A) corresponde a C_{60} +desoxirribosa y B) a C_{60} +ribosa. Como se puede observar, el valor con menor ΔE corresponde al complejo de C_{60} +ribosa.

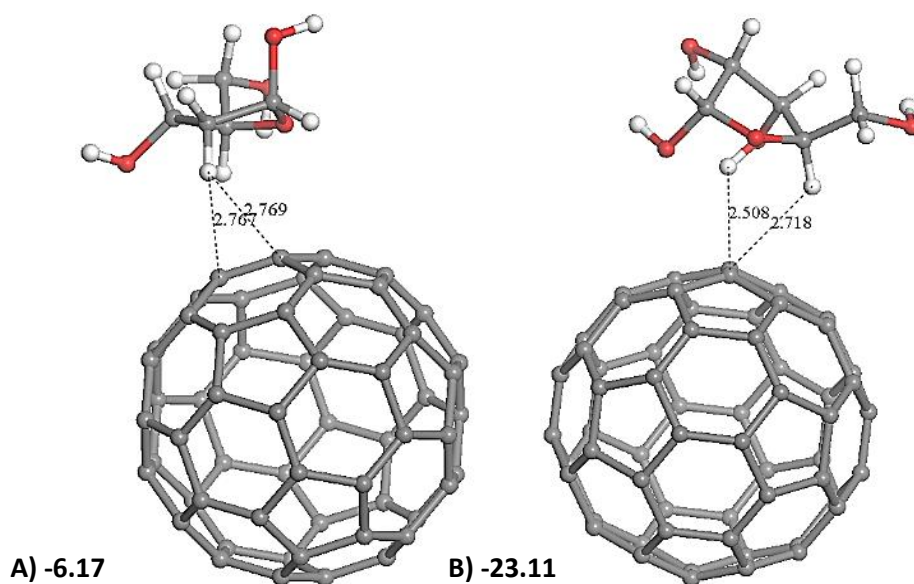


Figura 7: Geometría optimizada con DFT de complejos (C_{60} +azúcares). Se muestra, la geometría optimizada de menor ΔE , utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío: (A) C_{60} +Desoxirriobosa y (B) C_{60} +Ribosa.

El resultado anterior, también corresponde a la menor distancia de interacción; como se puede apreciar, al comparar los dos contactos más cercanos.

La Figura 8, muestra la geometría optimizada de los complejos formados entre C_{60} y nucleósidos de desoxirribosa; los complejos presentados, corresponden a los que obtuvieron menor ΔE : A, B y E, corresponden a los complejos formados con la primera orientación molecular; mientras que los de C, D y F, corresponden a los datos obtenidos de la segunda orientación molecular (opuesta a la primera).

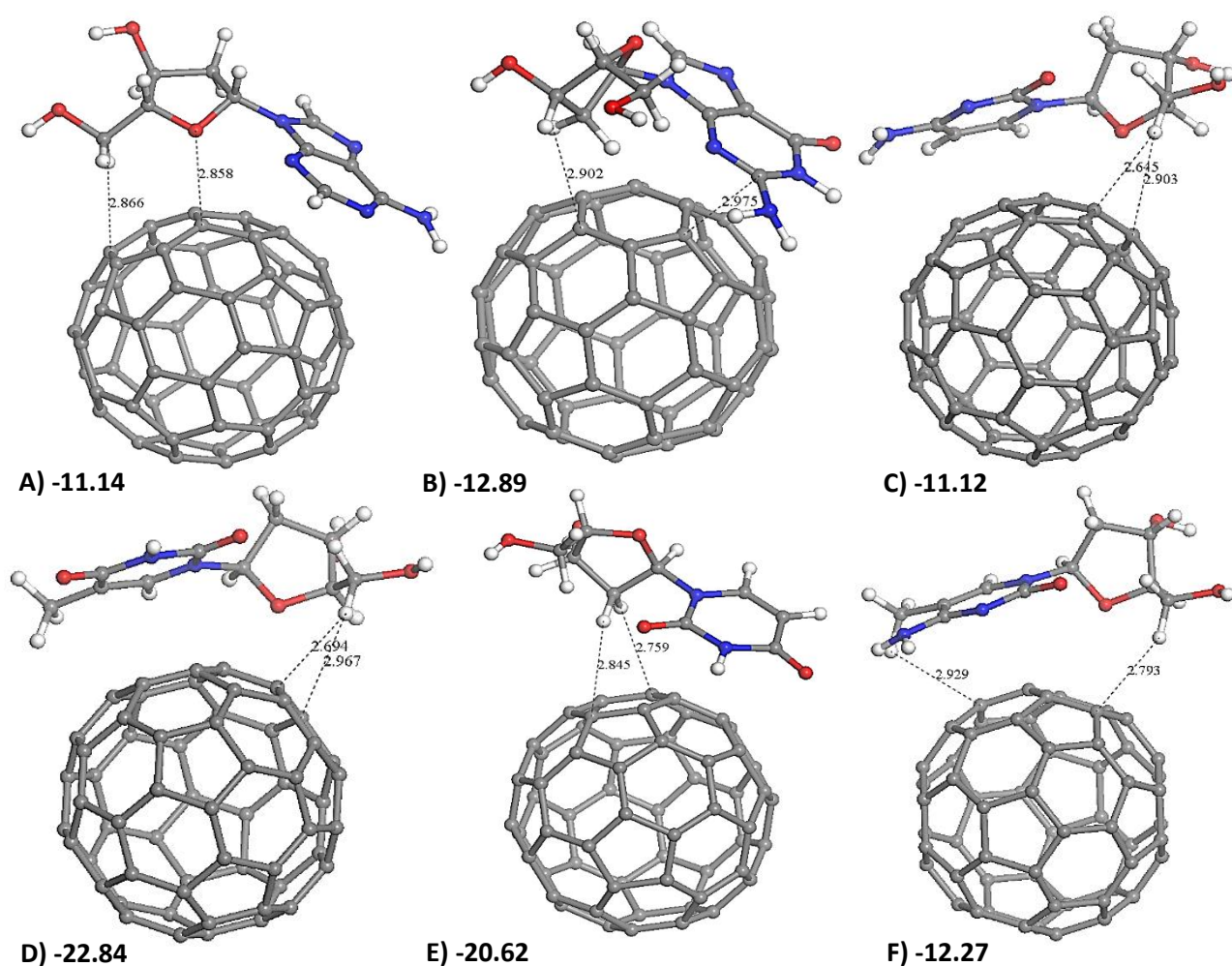


Figura 8: Geometría optimizada con DFT de complejos (C_{60} +Desoxirribonucleósido). Se muestra, la geometría optimizada de menor ΔE , de los complejos formados entre fullereno C_{60} y los nucleósidos de desoxirribosa, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío: A) C_{60} +dA, B) C_{60} +dG, C) C_{60} +dC, D) C_{60} +dT, E) C_{60} +dU, F) C_{60} +d5mC.

En análisis de los contactos cercanos, muestra que bajo la primera orientación molecular, los complejos con dA, dG, dC, y d5mC, mantienen una distancia mayor en comparación con la segunda orientación; teniendo valores de: 2.858, 2.902, 2.645 y 2.793 Å. Por otra parte, en los complejos con dT y dU, las mayores longitudes de contacto, se obtienen bajo la segunda orientación; siendo estos valores de: 2.694 y 2.759 Å respectivamente; en este caso, los complejos dC, dU y d5mC, tienen una menor distancia de contacto cuando la ΔE es menor.

La geometría optimizada de los complejos de nucleósidos de ribosa, se presenta en la Figura 9. En este caso, todos corresponden a la segunda orientación molecular; salvo el complejo de r5mC, que pertenece a la primera orientación molecular, ya que son los resultados que mostraron menor ΔE .

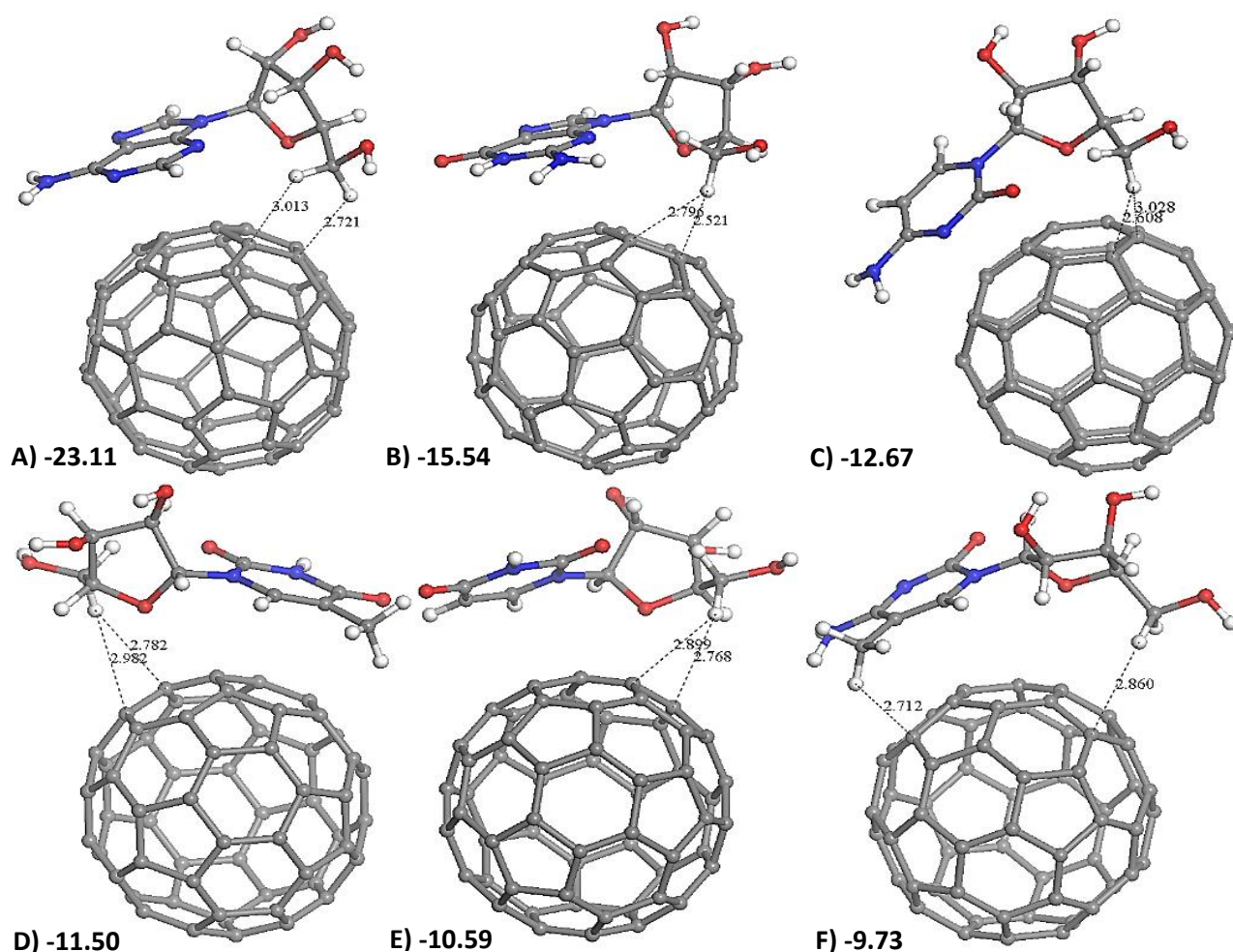


Figura 9: Geometría optimizada con DFT de complejos (C_{60} +Ribonucleósido). En esta figura, se ilustra la geometría optimizada de menor ΔE , de los complejos formados entre fullereno C_{60} y los nucleósidos de ribosa, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío: A) C_{60} +rA, B) C_{60} +rG, C) C_{60} +rC, D) C_{60} +rT, E) C_{60} +rU, F) C_{60} +r5mC.

Lo anterior, nos habla de una mayor consistencia, en el efecto provocado por la orientación molecular al formar el complejo.

Al analizar los datos obtenidos, de la longitud de los contactos; se observa, que en el caso de los complejos formados con: rA rG, rC, rT y rU, son mayores bajo la segunda orientación. Para estos complejos, se obtienen valores de: 2.721, 2.521, 2.608, 2.782 y 2.768 Å. En este caso, también corresponden a los valores, donde los complejos presentan menor valor de ΔE .

Como parte de la secuencia de moléculas estudiadas; a los nucleósidos, se le agregó un grupo fosfato; para obtener nucleótidos monofosfatados, de cada uno de los nucleósidos antes analizados. Los resultados obtenidos de ΔE para cada geometría optimizada, se muestran en la Tabla 3. Al igual que en las tablas anteriores; la sección superior pertenece a valores de E , para cada uno de los componentes del complejo formado; en la segunda sección, se muestra tanto la E como la ΔE de cada uno de los complejos formados.

En la parte inferior de la tabla, se muestran los valores de cada uno de los complejos formados; cuando el ácido fosfórico, es la molécula utilizada para formar el complejo; se ve favorecido estructuralmente, bajo la primera orientación molecular; que corresponde, al igual que con los azúcares, a la que expone el mayor número de grupos radicales de la molécula; ya que se tienen -16.40 kcal/mol, como valor de ΔE ; en comparación con el valor de -16.23 kcal/mol, de la segunda orientación molecular utilizada; que en este caso, corresponde a una orientación de contacto lateral, ya que el átomo de fosforo, genera una estructura tetraédrica en el ácido fosfórico.

En lo que concierne a los complejos formados por C_{60} , y los nucleótidos que tiene desoxirribosa; se muestra que bajo la primera orientación ($\Gamma\bullet$), los complejos derivados de purinas: dAMP y dGMP, tienen menor ΔE ; que los derivados de pirimidinas. Obteniéndose valores de: -14.29 y -20.06 kcal/mol, respectivamente. El complejo de d5mC, también tiene menor ΔE bajo la primera condición, su valor es de -12.59 kcal/mol. En el caso de la segunda orientación, son los complejos

derivados de pirimidinas: dCMP, dTMP y dUMP, los que presentan un menor valor de ΔE ; siendo estos de: -10.75, -9.57 y -10.07 kcal/mol, respectivamente. Sin embargo, el complejo dAMP presenta un ΔE de -13.25, que es menor que los complejos antes mencionados; manteniéndose como el más favorable, en ambas condiciones de orientación.

Tabla 3: Energía relativa y absoluta calculada con DFT de complejos (C_{60} +Nucleótido). En la primera sección, se muestran los valores de E , de nucleótidos monofosfatados de desoxirribosa y ribosa, además del ácido fosfórico; en la sección inferior, se presentan los valores de E y ΔE , de cada complejo formado entre nucleótidos y fullereno C_{60} ; utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío.

		Nucleótidos			
Condición		1		2	
		E [Ha]	ΔE kcal/mol	E [Ha]	ΔE kcal/mol
Componentes separados	C_{60}	-2284.343886			
	H_3PO_4	-643.867356			
	dAMP	-1455.189718			
	dGMP	-1530.400553			
	dCMP	-1382.865541			
	dTMP	-1442.030967			
	dUMP	-1402.754033			
	d5mCMP	-1422.144902			
	rAMP	-1530.372412			
	rGMP	-1605.582593			
	rCMP	-1458.049135			
	rTMP	-1517.210529			
	rUMP	-1477.935920			
r5mCMP	-1497.32835				
$C_{60}+H_3PO_4$		-2928.237385	-16.40	-2928.237104	-16.23
Complejos	$C_{60}+dAMP$	-3739.556371	-14.29	-3739.554718	-13.25
	$C_{60}+dGMP$	-3814.776414	-20.06	-3814.751961	-4.72
	$C_{60}+dCMP$	-3667.216119	-4.20	-3667.226557	-10.75
	$C_{60}+dTMP$	-3726.389304	-9.07	-3726.390106	-9.57
	$C_{60}+dUMP$	-3687.107071	-5.74	-3687.113971	-10.07
	$C_{60}+d5mCMP$	-3706.508855	-12.59	-3706.506246	-10.96
	$C_{60}+rAMP$	-3814.739655	-14.66	-3814.737837	-13.52
	$C_{60}+rGMP$	-3889.939637	-8.26	-3889.950065	-14.80
	$C_{60}+rCMP$	-3742.402919	-6.21	-3742.411021	-11.29
	$C_{60}+rTMP$	-3801.573199	-11.79	-3801.574385	-12.53
	$C_{60}+rUMP$	-3762.291849	-7.56	-3762.292894	-8.21
	$C_{60}+r5mCMP$	-3781.70462	-20.32	-3781.684753	-7.85

Los complejos dCMP y dUMP, presentan ΔE con valores de: -4.20 y -5.74 kcal/mol; siendo estas, las más altas del grupo, en la primera condición de orientación molecular. Bajo la segunda condición, el complejo de dGMP, presenta la ΔE más alta del grupo; siendo de -4.72 kcal/mol. Por su parte, el complejo de dTMP, presenta valores similares de ΔE ; en ambos casos de orientación molecular. De esta forma, el orden creciente de ΔE queda: dGMP < dAMP < d5mCMP < dTMP < dUMP < dCMP; para la primera orientación molecular. Y dAMP < d5mCMP < dCMP < dUMP < dTMP < dGMP, para la segunda orientación.

Con los complejos de nucleótidos de ribosa, se tienen los siguientes resultados. En comparación con los resultados anteriores, donde se mostraban diferencias entre los derivados de distintas bases; en este caso, podemos observar, que bajo la primera orientación, los complejos: C₆₀+rAMP, C₆₀+rTMP y r5mCMP, tienen los valores de ΔE menores; siendo estos de: -14.66, -11.79 y -20.32 kcal/mol, respectivamente; dejando a C₆₀+rGMP, C₆₀+rCMP y C₆₀+rUMP, con los valores de: -8.26, -6.21 y -7.56, que son más altos; haciendo a los primeros tres complejos, energéticamente más favorables.

Bajo la segunda orientación, los complejos C₆₀+rAMP y C₆₀+rGMP, tienen los menores valores de ΔE de: -13.52 y -14.80 kcal/mol; seguidos de los complejos: C₆₀+rCMP, C₆₀+rTMP y C₆₀+rUMP, que disminuyen su ΔE , teniendo valores de: -11.29, -12.53 y -8.21 kcal/mol, respectivamente. En este sentido, quizá la observación más interesante, es que el del complejo C₆₀+r5mCMP aumenta su ΔE , pasando de -20.32 a -7.85 kcal/mol.

El orden creciente de ΔE para estos complejos, queda de la siguiente forma: r5mCMP < rAMP < rTMP < rGMP < rUMP < rCMP, bajo la primera orientación; y rGMP < rAMP < rTMP < rCMP < rUMP < r5mCMP, para la segunda orientación molecular.

En la Figura 10, se presenta la geometría del complejo H₃PO₄. Aunque en ambas orientaciones el valor de ΔE es similar; en la geometría mostrada, las distancias son

mucho más cortas, en comparación con la de 2.623 Å; correspondiente a la segunda orientación.

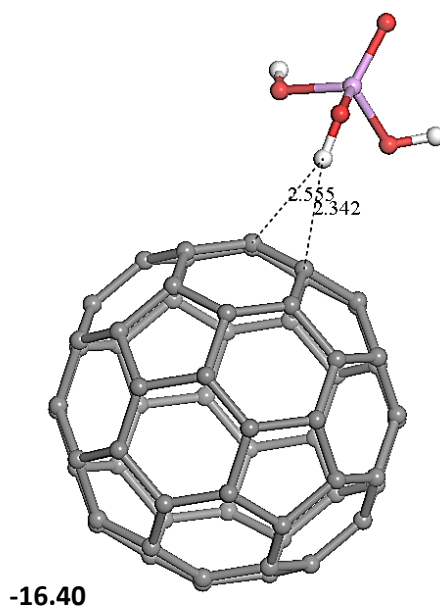


Figura 10: Geometría optimizada con DFT del complejo ($C_{60}+H_3PO_4$). Se presenta, la geometría optimizada del complejo formado entre C_{60} y H_3PO_4 , utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío.

La Figura 11, exhibe la estructura optimizada con DFT; de cada uno de los complejos formados con nucleótidos de desoxirribosa. En cada una de las secciones de la figura, se muestra la estructura más favorable de acuerdo a su ΔE ; así en A) se presenta el complejo $C_{60}+dAMP$, en B) $C_{60}+dGMP$, en C) $C_{60}+dCMP$, en D) $C_{60}+dTMP$, en E) $C_{60}+dUMP$ y en F) $C_{60}+d5mCMP$.

En el caso de los complejos dAMP, dGMP y d5mCMP; la orientación 1, que es la que tiene menor valor de ΔE , corresponde a los valores de longitud de contacto 2.450, 2.366 y 2.152 Å, respectivamente. Estos además, son los valores menores que se presentan; en comparación con la orientación 2.

Comparando los resultados obtenidos, los complejos derivados de pirimidinas dCMP y dUMP, son los únicos que se corresponden entre, los menores valores de longitud de contacto teniendo 2.797 y 2.502 Å, y los menores valores de ΔE . En el

caso del complejo formado con dTMP, se obtiene un valor de 2.718 Å; que es mayor al de la orientación 1; donde se obtiene también un valor más elevado de ΔE .

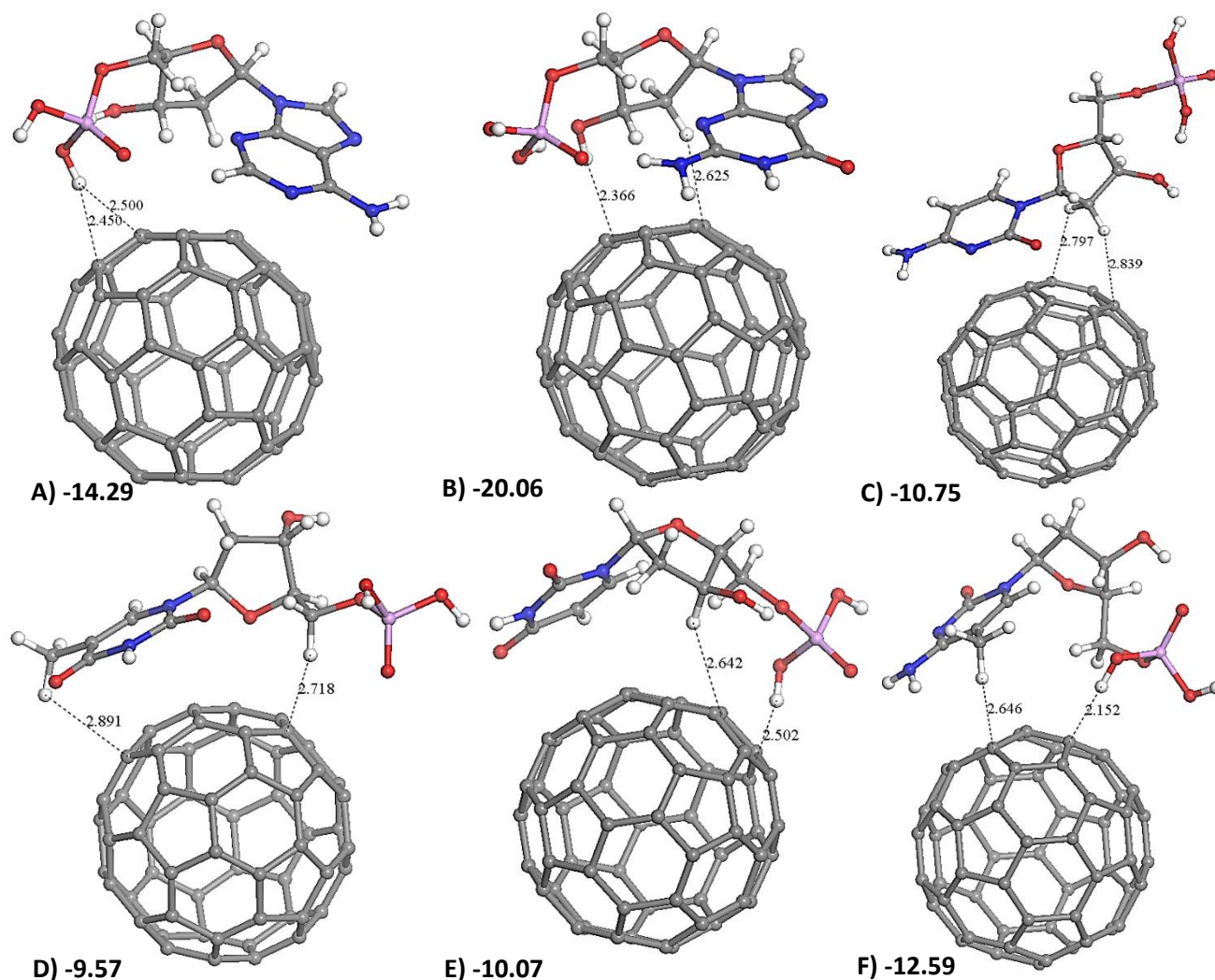


Figura 11: Geometría optimizada con DFT de complejos (C_{60} +Desoxirribonucleótido). En esta figura, se ilustra la geometría optimizada de los complejos formados por fullereno C_{60} con los nucleótidos de desoxirribosa, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío: A) C_{60} +dAMP, B) C_{60} +dGMP, C) C_{60} +dCMP, D) C_{60} +dTMP, E) C_{60} +dUMP, F) C_{60} +d5mCMP.

A continuación la Figura 12, presenta los complejos de ribonucleótidos: en A) se muestra el complejo C_{60} +rAMP, seguido por B) C_{60} +rGMP, C) C_{60} +rCMP, D) C_{60} +rTMP, E) C_{60} +rUMP y F) C_{60} +r5mCMP. Al igual que en la figura anterior, en este caso, se presenta la orientación molecular más favorable.

En una comparación entre la longitud de los contactos y el valor de ΔE , se obtuvo que, en el caso de los complejos formados por: rGMP, rTMP y rUMP; cuentan con

los mayores valores de longitud de contacto; además, tienen los menores valores de ΔE . Esto en la condición de orientación molecular 2.

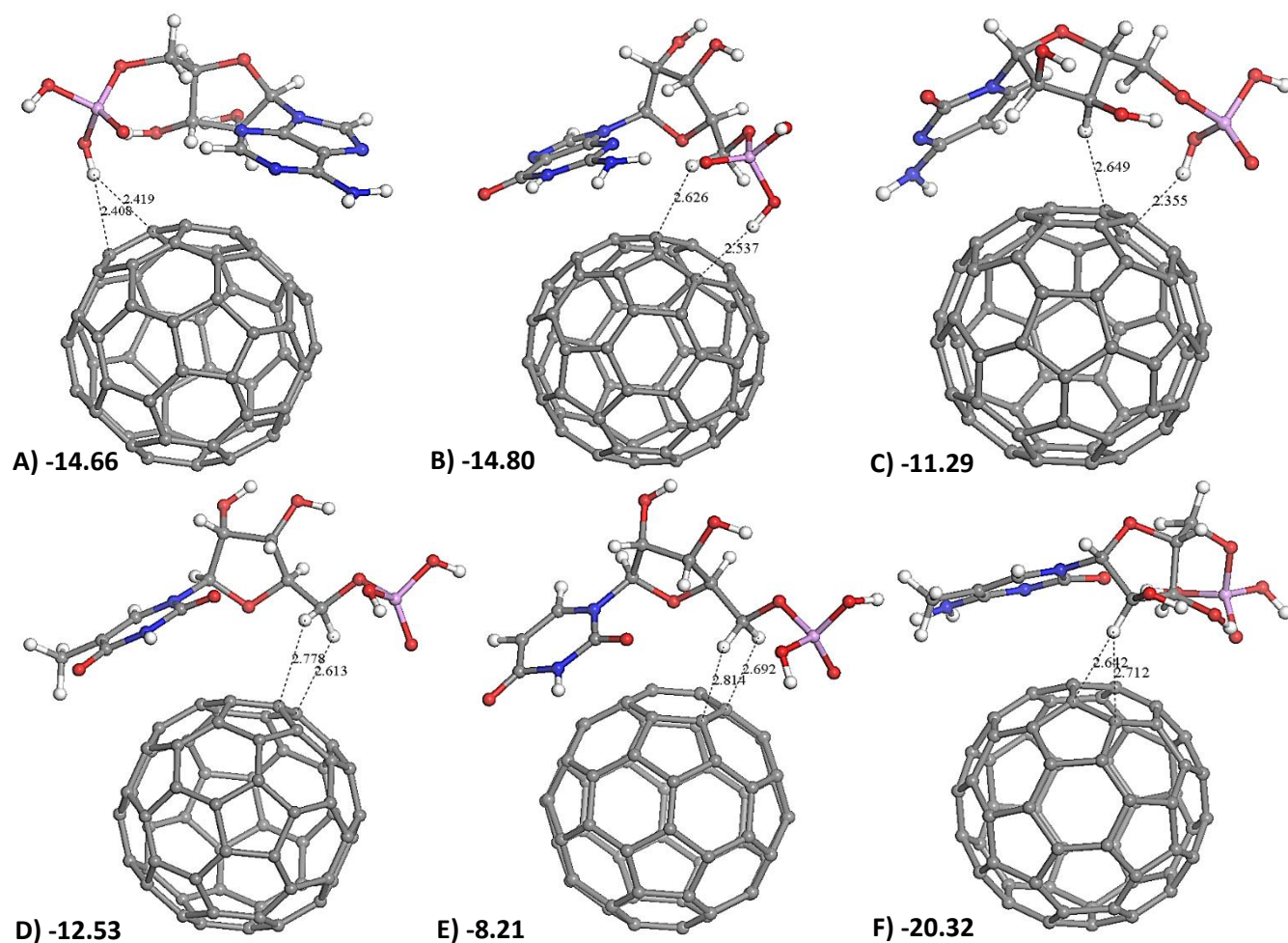


Figura 12: Geometría optimizada con DFT de complejos (C_{60} +Ribonucleótido). Se presenta la geometría optimizada, de los complejos formados por fullereno C_{60} con los nucleótidos de ribosa, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío: A) C_{60} +dAMP, B) C_{60} +rGMP, C) C_{60} +rCMP, D) C_{60} +rTMP, E) C_{60} +rUMP, F) C_{60} +r5mCMP.

En cuanto al complejo formado con rAMP, se encontró que el menor valor de distancia fue de 2.419 Å en la orientación 1; que corresponde a la condición donde dicho complejo presenta el menor valor de ΔE . Además el complejo formado con rCMP, presenta una longitud contacto menor con valor de 2.502 Å, en la orientación 2; al igual que en el caso del complejo anterior, también concuerda con la orientación molecular, en la que se obtiene el menor valor de ΔE . Por otra parte, el

complejo r5mCMP, también muestra menor ΔE , en conjunto con el menor valor de contacto; siendo este de 2.642 Å, en la primera orientación.

Hasta aquí, se han presentado resultados de simulaciones, hechas en condiciones de vacío. Lo que se ha podido observar, es que con el incremento en las dimensiones de la molécula, con la que se forma el complejo; disminuye el valor de ΔE . Más aún, se han encontrado importantes diferencias, entre la orientación molecular utilizada, y el tipo de nucleósido o nucleótido utilizado; para la formación del complejo estudiado.

En adelante, se presentan los resultados de las simulaciones, alterando el medio, de una condición de vacío, a una condición de medio acuoso.

6.1.3. Optimización con DFT en medio acuoso

Posterior a la obtención de los datos, obtenidos en vacío; se realizó, el análisis del comportamiento, de estos compuestos en un medio acuoso, situación que es más similar a los sistemas reales. La condición de medio, fue incluido en los cálculos de forma implícita. Los datos obtenidos se presentan a continuación.

En la Tabla 4, se muestran los datos obtenidos, de la simulación de formación de complejos entre C_{60} y las bases nitrogenadas. Como se puede observar, de los complejos formados; $C_{60}+G$, es el que tiene menor energía de formación, en todo el grupo analizado, dando un valor de -8.09 kcal/mol. Además, el complejo de $C_{60}+A$, presenta un valor de -7.09 kcal/mol, siendo uno de los más bajos. Sin embargo, el complejo $C_{60}+T$, presenta un valor de -7.44 kcal/mol; lo que lo incluye, entre los más bajos; aunque este sea un derivado de pirimidina.

Los otros complejos derivados de pirimidinas, presentan valores más altos de ΔE , teniendo: -5.77 para $C_{60}+C$, -5.31 para $C_{60}+U$ y -6.66 kcal/mol para $C_{60}+5mC$. El orden creciente de ΔE , quedo de la siguiente manera: $G < T < A < 5mC < C < U$.

En contraste con la simulación en condiciones de vacío; en condiciones de medio acuoso, los complejos formados por A, G, C y U, aumentan su ΔE de formación. Sin embargo, el complejo $C_{60}+T$ disminuye su ΔE , llegando a obtener un valor de:

-11.34 kcal/mol. Así mismo, se puede observar que, con excepción del complejo formado por C₆₀+T; los derivados de purinas, se mantienen con valores de ΔE menores, a los alcanzados por los complejos derivados de pirimidinas.

Tabla 4: Energía relativa y absoluta de complejos (C₆₀ + Base nitrogenada), calculada con DFT en medio acuoso. Se muestra la E y ΔE , de los complejos formados entre C₆₀ y las bases nitrogenadas, después de optimización geométrica con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condición de medio acuoso.

Bases nitrogenadas			
Condición	1		
	E [Ha]	ΔE kcal/mol	
Componentes separados	C ₆₀	-2284.349378	
	A	-466.996703	
	G	-542.213136	
	C	-394.682524	
	T	-453.832803	
	U	-414.561875	
	5mC	-433.9612344	
Complejos	C ₆₀ +A	-2751.357373	-7.09
	C ₆₀ +G	-2826.575410	-8.09
	C ₆₀ +C	-2679.041106	-5.77
	C ₆₀ +T	-2738.200251	-7.44
	C ₆₀ +U	-2698.919713	-5.31
	C ₆₀ +5mC	-2718.321248	-6.67

En seguida, se presentan las estructuras geométricas optimizadas de los complejos, en condiciones de medio acuoso (Figura 13); donde A, B, C, D, E y F, corresponden a los complejos: C₆₀+A, C₆₀+G, C₆₀+C, C₆₀+T, C₆₀+U, C₆₀+5mC, respectivamente.

Siguiendo la misma línea de trabajo, realizada para las condiciones de vacío; se realizó el análisis de las longitudes de contacto, entre las moléculas de cada complejo formado. Los resultados mostraron que, en el caso de los complejos formados con A y C, se presentan las longitudes de contacto más largas, siendo de: 3.239 y 3.220 Å, respectivamente. En el caso de los complejos formados por: G, T, U y 5mC, se obtuvieron longitudes de: 3.211, 2.875, 3.152 y 3.169 Å, respectivamente.

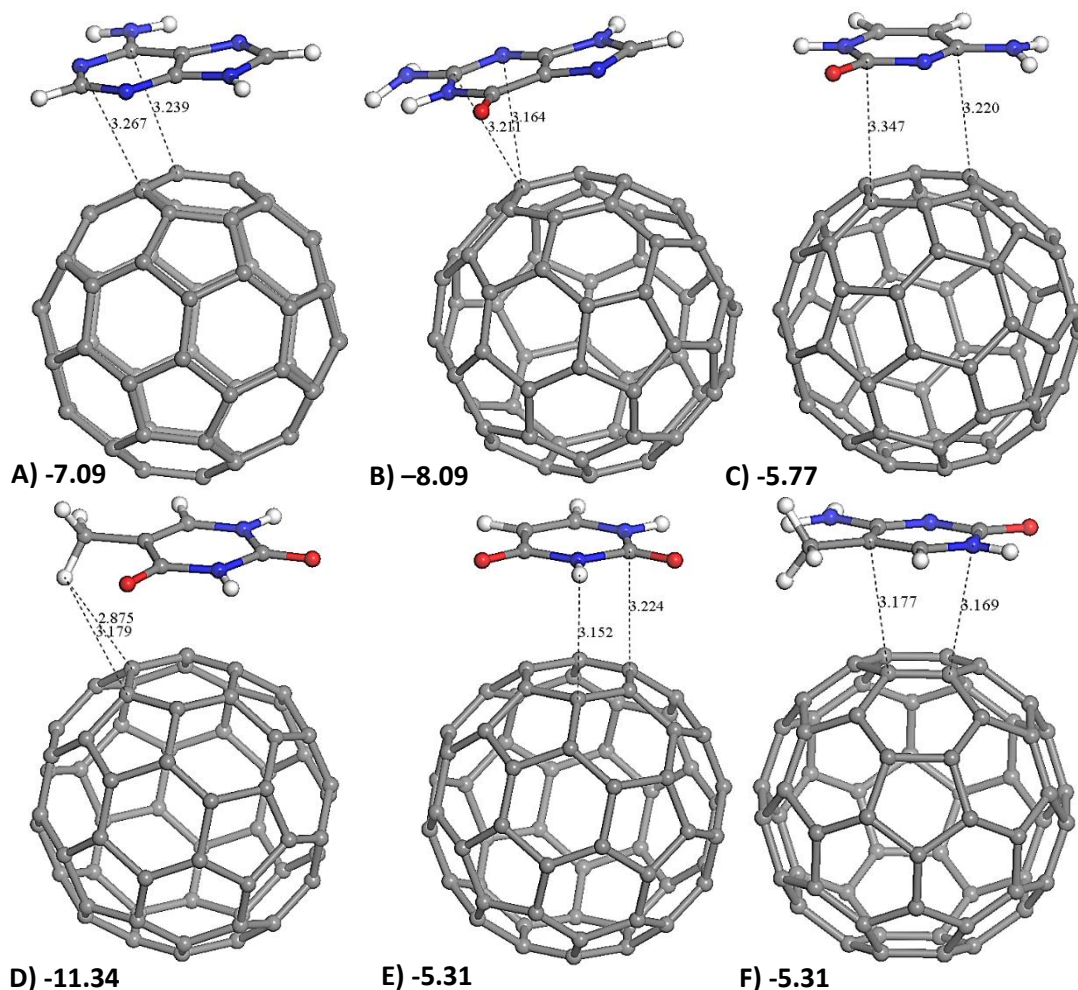


Figura 13: Geometría optimizada con DFT de complejos (C_{60} +Base nitrogenada). Se presenta, la geometría optimizada de menor ΔE , de los complejos formados entre fullereno C_{60} y las bases nitrogenadas, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en medio acuoso: A) C_{60} +A, B) C_{60} +G, C) C_{60} +C, D) C_{60} +T, E) C_{60} +U, F) C_{60} +5mC.

En comparación con los resultados obtenidos en vacío; las longitudes de contacto, aumentan ligeramente en todos los complejos, principalmente en el complejo formado con T; en el caso de los formados con A y U, se mantienen sin cambios aparentes en este valor.

Con los complejos formados por los nucleósidos, al igual que con los complejos formados con las bases nitrogenadas, los valores de ΔE aumentan, en comparación con los obtenidos en condiciones de vacío. Los resultados obtenidos, se presentan en la Tabla 5. Los valores calculados para el complejo de desoxirribosa, aumentan para ambas orientaciones moleculares, con respecto a los datos obtenidos en vacío.

En este caso, para la condición de menor ΔE correspondiente a la orientación 2 se obtiene un valor de -3.99 kcal/mol.

Tabla 5: Energía relativa y absoluta de complejos (C_{60} +Nucleósido), calculada con DFT en medio acuoso. La tabla muestra, la E de nucleósidos formados con desoxirribosa y ribosa, en la parte superior; la sección inferior, muestra los valores de E y ΔE , de cada uno de los complejos formados entre nucleósidos y fullereno C_{60} , utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en un ambiente acuoso.

	Nucleósidos				
	Condición	1		2	
		E [Ha]	ΔE kcal/mol	E [Ha]	ΔE kcal/mol
Componentes separados	C_{60}	-2284.349378			
	Desoxirribosa	-497.105476			
	dA	-887.711631			
	dG	-962.928557			
	dC	-815.393707			
	dT	-874.554657			
	dU	-835.272561			
	d5mC	-854.6717522			
	Ribosa	-572.292204			
	rA	-962.896123			
	rG	-1038.113487			
	rC	-890.578261			
	rT	-949.736471			
	rU	-910.456975			
	r5mC	-929.8571863			
Complejos	C_{60} +Desoxirribosa	-2781.460019	-3.24	-2781.461221	-3.99
	C_{60} +dA	-3172.071263	-6.43	-3172.069943	-5.61
	C_{60} +dG	-3247.295003	-10.71	-3247.294516	-10.40
	C_{60} +dC	-3099.754772	-7.33	-3099.754889	-7.41
	C_{60} +dT	-3158.915310	-7.07	-3158.914349	-6.47
	C_{60} +dU	-3119.633530	-7.27	-3119.633761	-7.42
	C_{60} +d5mC	-3139.035552	-9.05	-3139.035593	-9.08
	C_{60} +Ribosa	-2856.648747	-4.50	-2856.647827	-3.92
	C_{60} +rA	-3247.259770	-8.95	-3247.260774	-9.58
	C_{60} +rG	-3322.473146	-6.45	-3322.478275	-9.67
	C_{60} +rC	-3174.933812	-3.87	-3174.940916	-8.33
	C_{60} +rT	-3234.093247	-4.64	-3234.099181	-8.37
	C_{60} +rU	-3194.812429	-3.81	-3194.818926	-7.89
	C_{60} +r5mC	-3214.220069	-8.47	-3214.219531	-8.14

Como se observa, el complejo formado por $C_{60}+dA$, presenta el valor de ΔE más alto, del grupo de los nucleósidos de desoxirribosa; tanto en la orientación 1 como en la 2, obteniéndose valores de: -6.43 y -5.61 kcal/mol, respectivamente. Por otra parte, las menores energías para ambas orientaciones, le pertenecen al complejo de $C_{60}+dG$, con valores de: -10.71 y -10.40 kcal/mol. De los complejos derivados de pirimidinas, el complejo formado con d5mC, es el que obtiene los menores valores de ΔE , con: -9.05 y -9.08 kcal/mol. Para los complejos formados con: dC, dT y dU, se obtienen valores de: -7.33, 7.07 y .7.27 kcal/mol, bajo la primera orientación; y para la segunda orientación molecular, se obtienen valores de: -7.41, -6.47 y 7.42 kcal/mol, respectivamente.

Analizando los complejos formados con nucleósidos de desoxirribosa, el orden creciente, para ambas orientaciones quedó de la siguiente forma: en la primera orientación, $dG < d5mC < dC < dU < dT < dA$; y $dG < d5mC < dU < dC < dT < dA$, en la segunda orientación.

En cuanto a los resultados obtenidos, para los derivados de la ribosa; en condición de medio acuoso, además de disminuir su ΔE ; la energía cambia dependiendo de la orientación molecular, ya que, en este caso, para la orientación 1, se obtiene un valor de ΔE de formación menor, siendo este de -4.50 kcal/mol; en comparación con la segunda orientación molecular que tiene valor de -3.92 kcal/mol.

En el caso de los complejos formados con nucleósidos de ribosa, persiste la tendencia para la orientación 2, a mantener los menores valores de ΔE ; a excepción del complejo formado con r5mC, que tiene el menor valor de ΔE , bajo la primera orientación. Por otra parte, exceptuando la d5mC; son las purinas, las que muestran valores más negativos, con respecto a los obtenidos para las pirimidinas.

En particular, bajo la primera orientación, se obtienen valores de: -8.95 y -6.45 kcal/mol, para los complejos de: rA y rG, respectivamente. Para los complejos de rC, rT y rU, se obtienen valores de: -3.87, -4.64 y -3.81 kcal/mol, respectivamente. En el caso de r5mC, se obtiene un valor de -8.47 kcal/mol. En el caso de la segunda orientación, para los complejos de rA y rG, se calcularon valores de -9.58 y -9.67

kcal/mol; para los derivados de pirimidinas rC, rT y rU, valores de: -8.33, -8.37 y -7.88 kcal/mol, respectivamente. El complejo formado por r5mC, da una energía de formación de -8.14 kcal/mol, quedando como una de las más altas.

Ahora bien, el orden creciente de ΔE , para este grupo de complejos, queda de la siguiente manera: rA<r5mC<rG<rT<rC<rU, para la primera orientación y rG<rA<rT<rC<r5mC<rU, para la segunda orientación molecular.

En la Figura 14, se presentan en A) el complejo formado por C₆₀ y desoxirribosa, en B) se presenta el complejo formado con ribosa, con lo que podemos observar que el complejo de ribosa tiene un menor valor de ΔE , este valor corresponde a la distancia de contacto más corta de 2.550 Å, a diferencia de la desoxirribosa que tiene un valor de 2.737 Å.

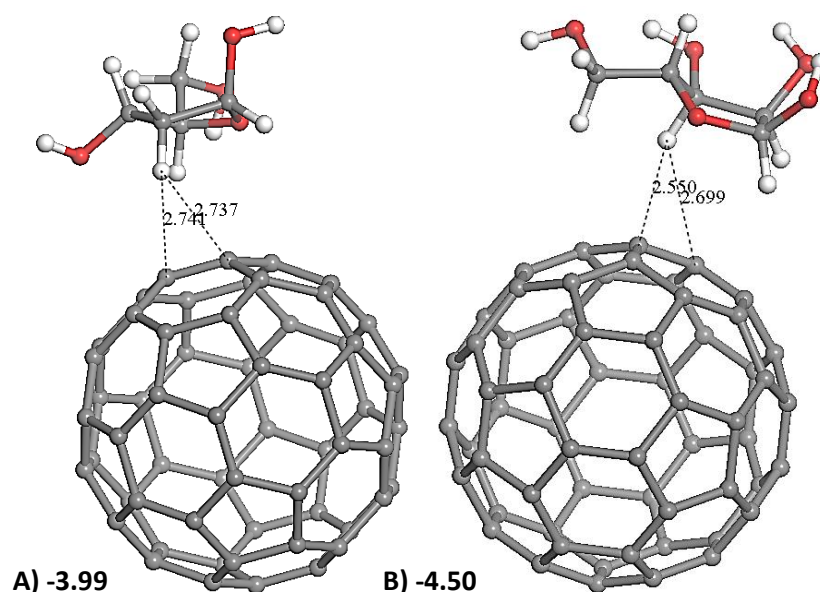


Figura 14: Geometría optimizada con DFT de complejos (C₆₀+ azúcares). Se muestra, la geometría optimizada de menor ΔE , utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en medio acuoso: C₆₀+Desoxirribosa (A) y C₆₀+Ribosa (B)

Los complejos de nucleósidos de ribosa, se muestran en la Figura 15; donde podemos observar: en A) C₆₀+dA, B) C₆₀+dG, C) C₆₀+dC, D) C₆₀+dT, E) C₆₀+dU y F) C₆₀+d5mC. Los complejos de dA y dG, pertenecen a la primera orientación molecular; sin embargo, estos tienen una mayor longitud de contacto con respecto

a la segunda orientación molecular, siendo estas de: 2.880 y 2.965 Å. Todos los complejos formados con derivados de pirimidinas, son tomados de la segunda orientación molecular. En este caso, solo los complejos formados con dC y d5mC, son los únicos donde: el menor ΔE , coincide con los menores valores de longitud de contacto, siendo estos de: 2.618 y 2.786 Å.

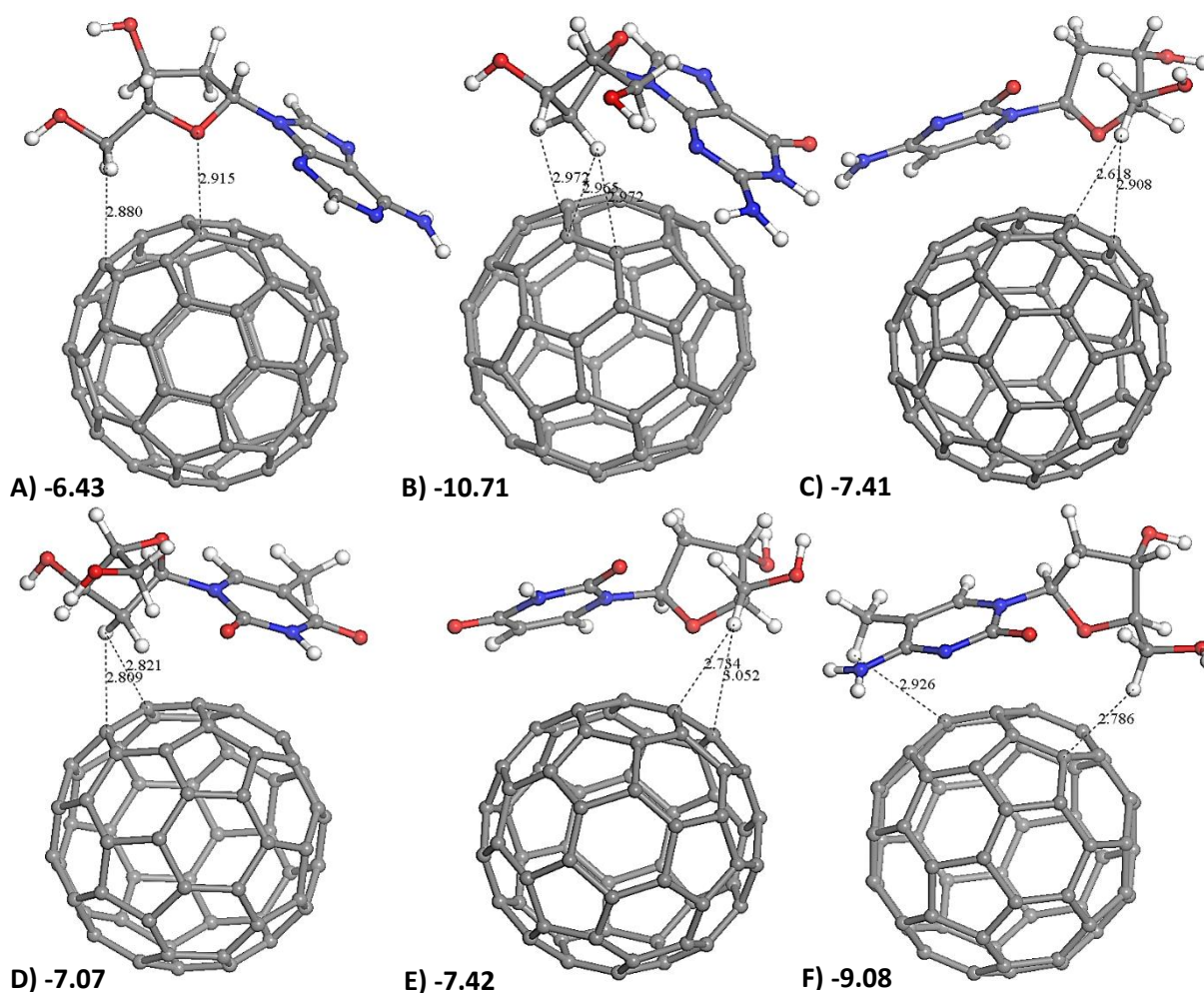


Figura 15: Geometría optimizada con DFT, de complejos (C_{60} +Desoxirribonucleósido). Se presenta de manera ilustrada, la geometría optimizada con menor ΔE , de los complejos formados entre fullereno C_{60} y los nucleósidos de desoxirribosa, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en medio acuoso: A) C_{60} +dA, B) C_{60} +dG, C) C_{60} +dC, D) C_{60} +dT, E) C_{60} +dU, F) C_{60} +d5mC.

Por otra parte, en el complejo formado con dT, la orientación donde se obtiene el ΔE más bajo es la condición 1. Más aun, es esta orientación, la que corresponde al menor valor de longitud de contacto, siendo este valor de 2.809 Å; cabe mencionar,

que la longitud de enlace, no se ve modificada por el cambio de orientación molecular.

Similar a este resultado obtenido, el complejo formado con dU, cambia en el valor de ΔE , con respecto a la condición de orientación molecular elegida. Pues en este caso, la orientación 2, es la que tiene un valor menor; así pues, bajo esta misma orientación, es donde se obtiene un valor más alto en la longitud del contacto, siendo este de 2.784 Å.

Siguiendo con los resultados obtenidos de los nucleósidos, en la Figura 16, se presentan los obtenidos de los complejos formados con los nucleósidos de ribosa. En esta figura, se observan las estructuras optimizadas, de los complejos con menor ΔE de formación.

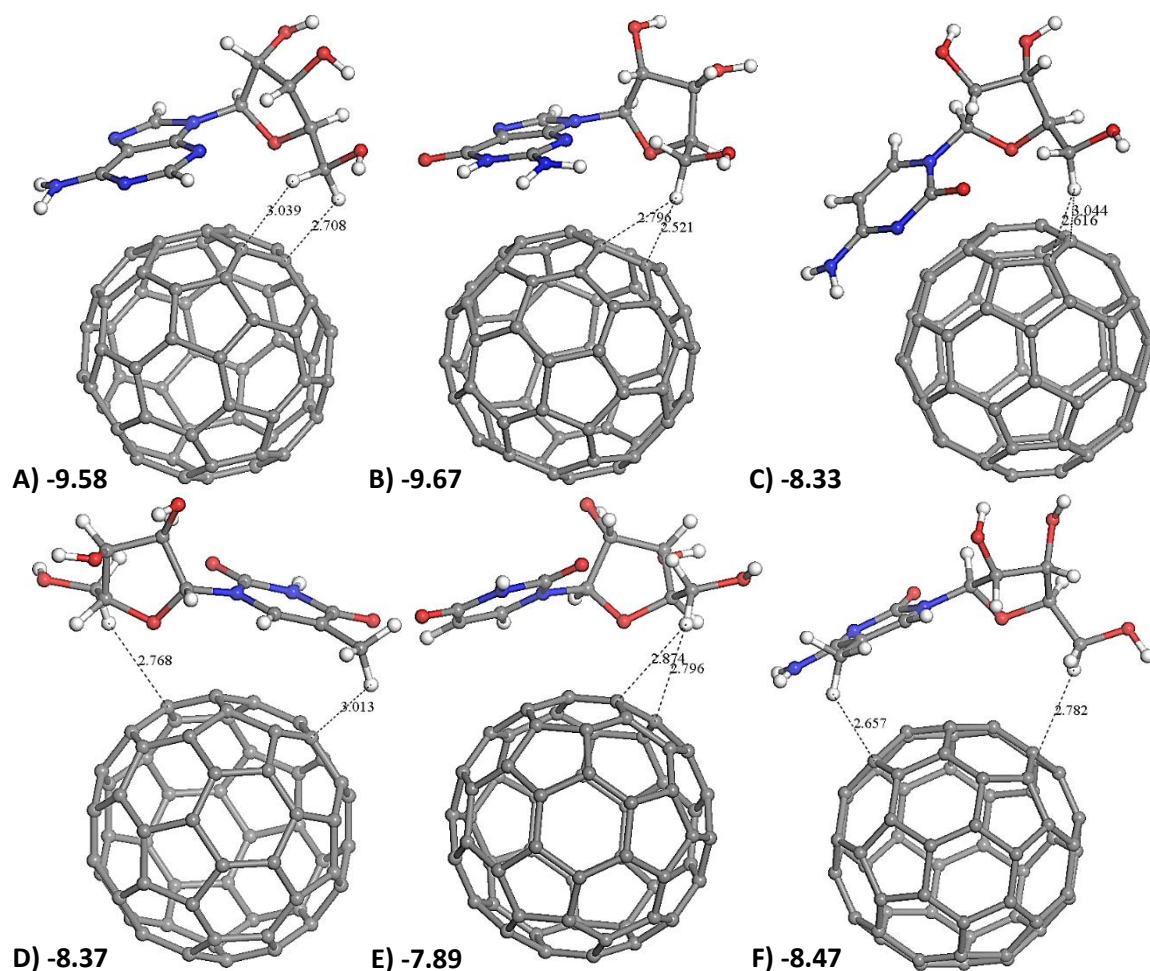


Figura 16: Geometría optimizada con DFT, de complejos (C_{60} +Ribonucleósido). Se presenta de manera ilustrada, la geometría optimizada con menor ΔE , de los complejos formados entre fullereno C_{60} y los nucleósidos de ribosa, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en medio acuoso: A) C_{60} +rA, B) C_{60} +rG, C) C_{60} +rC, D) C_{60} +rT, E) C_{60} +rU, F) C_{60} +r5mC.

Los complejos de ribonucleótidos presentados, corresponden a la segunda orientación molecular; salvo por el complejo formado con r5mC, que tiene la primera orientación.

Comparando los resultados, obtenidos de las distancias de contacto; se observa, que al igual que en condición de vacío, hay una tendencia, con respecto a la segunda orientación molecular; donde valores de ΔE son más bajos. Así mismo, le corresponden las distancias más largas; estas distancias son: C₆₀+rA, 2.708 Å; C₆₀+rG, 2.521 Å; C₆₀+rC, 2.616 Å; C₆₀+rT, 2.768 Å; C₆₀+rU, 2.796 Å.

Por otra parte, para el complejo formado con r5mC, el valor de menor longitud de contacto (2.719 Å), le corresponde al estado de menor ΔE .

Dando continuidad, a los complejos analizados con DFT en condiciones de vacío; también se analizaron los nucleótidos monofosfatados, por medio de simulaciones, en las que se cambió el ambiente a un medio acuoso. Los resultados obtenidos de la formación de complejos, se muestran en la Tabla 6.

Como se puede observar; en la parte superior de esta tabla, se listan los valores de ΔE para cada molécula separada. Estos valores, no tienen variaciones importantes; en comparación con los obtenidos en condiciones de vacío. En la parte inferior de la tabla, se encuentran los valores de ΔE , obtenidos por la formación de complejos en condiciones de medio acuoso.

En primera instancia, el complejo de C₆₀ con ácido fosfórico, se mantiene con un menor ΔE , bajo la primera condición de orientación molecular; al igual que en la simulación en vacío, lo que indica, que la formación de complejo, en cuanto a la orientación molecular, no se ve afectada por el medio.

Por su parte, los nucleótidos de desoxirribosa, tienen una tendencia más homogénea, en cuanto a la orientación elegida para formar complejos. Cuando se adicionado el grupo fosfato al nucleósido de desoxirribosa, los derivados de purinas disminuyen su ΔE , bajo la primera orientación molecular; dando valores de -9.49 y -16.42 kcal/mol, para la primera orientación; y de -9.21 y -5.10 kcal/mol, para la

segunda orientación, para los complejos formados con dAMP y dGMP, respectivamente. Los derivados de pirimidinas, presentan menor ΔE , bajo la segunda orientación molecular; En este caso, el medio acuoso permite, que haya una tendencia de preferencia, en la orientación molecular; entre nucleótidos de desoxirribosa derivados de purinas, y de pirimidinas.

Para los complejos formados con: dCMP, dTMP y dUMP; bajo la primera orientación, se obtuvieron valores de ΔE de: -4.76, -6.14 y -5.60 kcal/mol, respectivamente. Sin embargo, bajo la segunda condición de orientación molecular; estos valores disminuyen, para quedar en: -10.31, -9.82, y -6.58 kcal/mol; en el mismo orden. Es importante mencionar, que de los tres complejos; el formado con dCMP, es el que muestra el menor valor de ΔE , bajo la segunda orientación; mientras que, bajo la primera, fue el que tuvo el valor más alto; no solo del grupo, si no de los seis complejos formados. Caso similar, pasa con el complejo formado con dGMP; solo que, en este caso, cambia la condición de menor ΔE a la primera orientación.

Por otra parte, el complejo formado con d5mC, tiene el menor valor de ΔE en la primera orientación, siendo de -9.61 kcal/mol; en comparación con el obtenido para la segunda orientación, que es de -7.40 kcal/mol.

Tomando en consideración los valores de ΔE ; el orden creciente, queda de la siguiente manera: dGMP < dAMP < d5mC < dTMP < dUMP < dCMP, para la primera orientación; y dCMP < dTMP < dAMP < d5mC < dUMP < dGMP, para la segunda.

En contraste con estos resultados, y con excepción de los complejos formados con rGMP y r5mC; los nucleótidos de ribosa, se mantienen con los menores valores de ΔE , bajo la segunda orientación molecular.

Bajo la primera orientación molecular, se observa que el complejo formado con rGMP, es el que tiene el menor valor de ΔE ; siendo de -19.14 kcal/mol. El otro derivado de purina rAMP, presenta un valor de -9.66 kcal/mol; con lo que, ambos se mantienen como los de menor ΔE . En lo concerniente a los complejos derivados

de pirimidinas, el formado con r5mCMP, es el que posee el menor ΔE , estando en -9.61 kcal/mol, seguido de los complejos: rCMP, rTMP, rUMP, que presentan valores de: -7.18, -7.21 y -2.08 kcal/mol, respectivamente.

Tabla 6: Energía relativa y absoluta calculada con DFT de complejos (C_{60} +Nucleótido). En la primera sección, se muestran los valores de E , de nucleótidos monofosfatados de desoxirribosa y ribosa, además del ácido fosfórico; en la sección inferior, se presentan los valores de E y ΔE , de cada complejo formado entre nucleótidos y fullereno C_{60} ; utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, bajo dos condiciones diferentes de orientación molecular, en un ambiente acuoso.

		Nucleótidos			
Condición		1		2	
		E [Ha]	ΔE kcal/mol	E [Ha]	ΔE kcal/mol
Componentes separados	C_{60}	-2284.349378			
	H_3PO_4	-643.907264			
	dAMP	-1455.231005			
	dGMP	-1530.450291			
	dCMP	-1382.917335			
	dTMP	-1442.070608			
	dUMP	-1402.796718			
	d5mCMP	-1422.195574			
	rAMP	-1530.414275			
	rGMP	-1605.635952			
	rCMP	-1458.100546			
	rTMP	-1517.252855			
	rUMP	-1477.980023			
	r5mCMP	-1497.380026			
	Complejos	$C_{60}+H_3PO_4$	-2928.264995	-5.24	-2928.263707
$C_{60}+dAMP$		-3739.595506	-9.49	-3739.595064	-9.21
$C_{60}+dGMP$		-3814.825832	-16.42	-3814.807791	-5.10
$C_{60}+dCMP$		-3667.274295	-4.76	-3667.283147	-10.31
$C_{60}+dTMP$		-3726.429766	-6.14	-3726.435642	-9.82
$C_{60}+dUMP$		-3687.155014	-5.60	-3687.156583	-6.58
$C_{60}+d5mCMP$		-3706.558365	-8.42	-3706.556625	-7.32
$C_{60}+rAMP$		-3814.779042	-9.66	-3814.779380	-9.87
$C_{60}+rGMP$		-3890.015840	-19.14	-3890.001215	-9.97
$C_{60}+rCMP$		-3742.461369	-7.18	-3742.462408	-7.83
$C_{60}+rTMP$		-3801.613721	-7.21	-3801.618225	-10.03
$C_{60}+rUMP$		-3762.332719	-2.08	-3762.337854	-5.30
$C_{60}+r5mCMP$		-3781.744726	-9.61	-3781.741201	-7.40

Cuando se trata de la segunda orientación; los nucleótidos derivados de ribosa, presentan cambios en el ΔE de formación. El complejo formado con rTMP, es el que presenta el menor valor, obteniendo -10.03 kcal/mol. Luego, siguen los complejos derivados de purinas: rAMP y rGMP, con valores de: -9.87 y -9.97 kcal/mol, respectivamente. El orden, lo siguen los tres complejos derivados de pirimidinas: rCMP, rUMP, y r5mCMP; con valores mayores de ΔE , teniendo: -7.83, -5.30, y -7.40 kcal/mol. El orden creciente de ΔE , queda: rGMP < rAMP < r5mCMP < rTMP < rCMP < rUMP, para la primera orientación; y rTMP < rGMP < rAMP < rCMP < r5mCMP < rUMP, para la segunda orientación molecular.

En la Figura 17, se presenta la geometría optimizada en el medio acuoso, del complejo $C_{60}+H_3PO_4$. Para la orientación 1, se obtuvo el menor valor de ΔE ; además, este también corresponde con el valor menor de longitud de contacto, que fue de 2.340 Å.

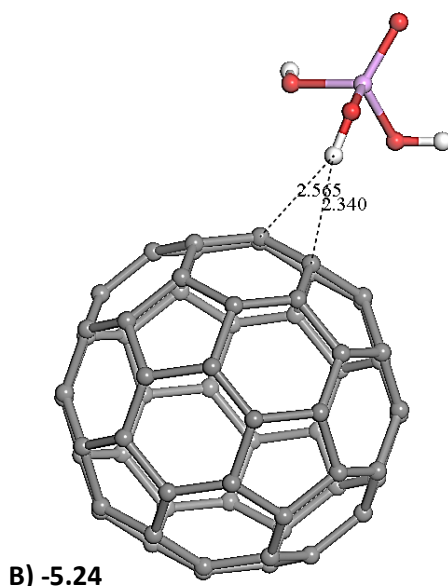


Figura 17: Geometría optimizada con DFT, del complejo ($C_{60}+H_3PO_4$). Se presenta, la geometría optimizada del complejo formado entre C_{60} y H_3PO_4 , utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en un ambiente acuoso.

Las estructuras moleculares, de los complejos de nucleótidos de desoxirribosa, se presentan en la Figura 18. Aquí a las secciones: A, B y F, corresponden a los complejos: C_{60} +dAMP, C_{60} +dGMP y C_{60} +5mCMP, respectivamente. Estos, fueron formados partiendo de la primera orientación molecular; además obtuvieron los menores valores de ΔE . Comparando estos datos con las distancias de contacto más cortas; se observa que, en el caso de los complejos formados con: dGMP y 5mCMP, se obtienen los valores de menor distancia, teniendo: 2.465 y 2.211 Å, respectivamente. Por otra parte, el complejo formado con dAMP, corresponde a una mayor distancia de contacto, teniendo un valor de 2.532 Å.

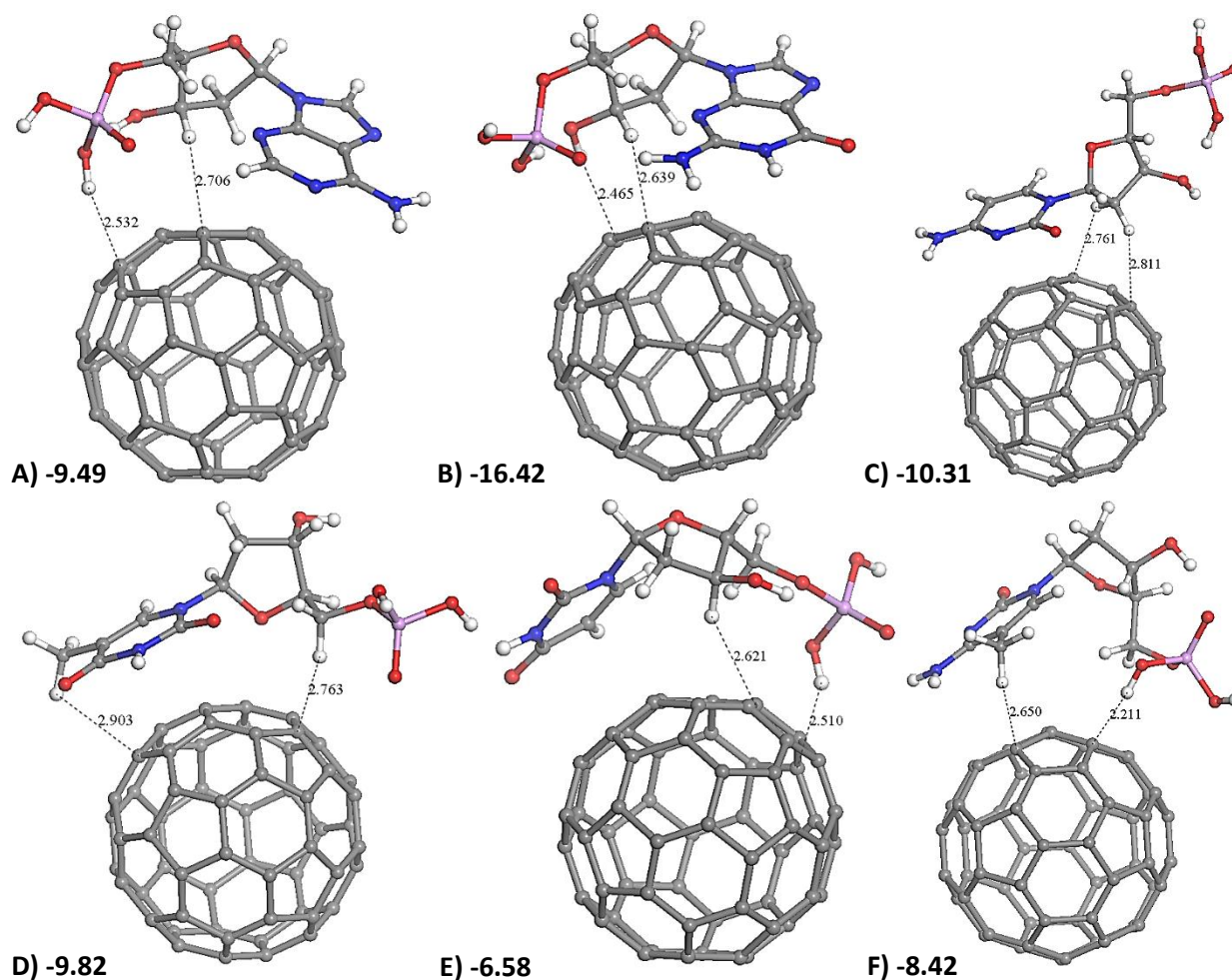


Figura 18: Geometría optimizada con DFT, de complejos (C_{60} +Desoxirribonucleótido). Se presenta de manera ilustrada, la geometría optimizada de los complejos formados entre fullereno C_{60} y nucleótidos de desoxirribosa, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en un ambiente acuoso: A) C_{60} +dAMP, B) C_{60} +dGMP, C) C_{60} +dCMP, D) C_{60} +dTMP, E) C_{60} +dUMP, F) C_{60} +5mCMP.

En las secciones C, D y E (de esta misma figura); están representados, los complejos correspondientes a los derivados de pirimidinas: C₆₀+dCMP, C₆₀+dTMP y C₆₀+dUMP. En cuanto al análisis de la distancia de contacto, los complejos formados con: dCMP y dTMP, a pesar de tener los menores valores de ΔE , presentan las mayores distancias, teniendo: 2.761 y 2.763 Å. El complejo formado con dUMP, exhibe la menor distancia, que es de 2.510 Å.

Una observación importante, es que bajo la primera orientación molecular, los complejos con derivados de purinas, presentan menor longitud de contacto, en comparación con los derivados de pirimidinas.

La Figura 19, muestra las geometrías optimizadas con DFT, de los complejos formados por C₆₀ y nucleótidos de ribosa. Con excepción de los complejos de rGMP y r5mCMP, que fueron formados partiendo de la primera orientación; los demás fueron hechos, tomando la segunda orientación molecular. Se encontró, que la geometría de los ribonucleótidos, se ve afectada por las interacciones con C₆₀; en general, se observa que la conformación del grupo fosfato, cambia de un nucleótido a otro. En los casos como: B, D y especialmente F, se puede ver que la forma de la molécula es más extendida.

Los análisis, obtenidos de la distancia de contacto, en los complejos de: rAMP, rTMP y rUMP; mostraron que la mayor distancia de enlace (2.686, 2.633 y 2.694 Å, respectivamente), corresponden al menor valor de ΔE . En cambio, en los complejos de: rGMP, rCMP y r5mCMP; los menores valores de ΔE , corresponden a las distancias más cortas, siendo estas de: 2.622, 2.592 y 2.686 Å, respectivamente.

Hasta el momento, se han estudiado las interacciones, entre fullereno C₆₀ y componentes de ácidos nucleicos; incluyendo: bases nitrogenadas, nucleósidos y nucleótidos. A continuación, se presentan los resultados, correspondientes al estudio de interacciones, entre nanotubos de carbono y bases nitrogenadas.

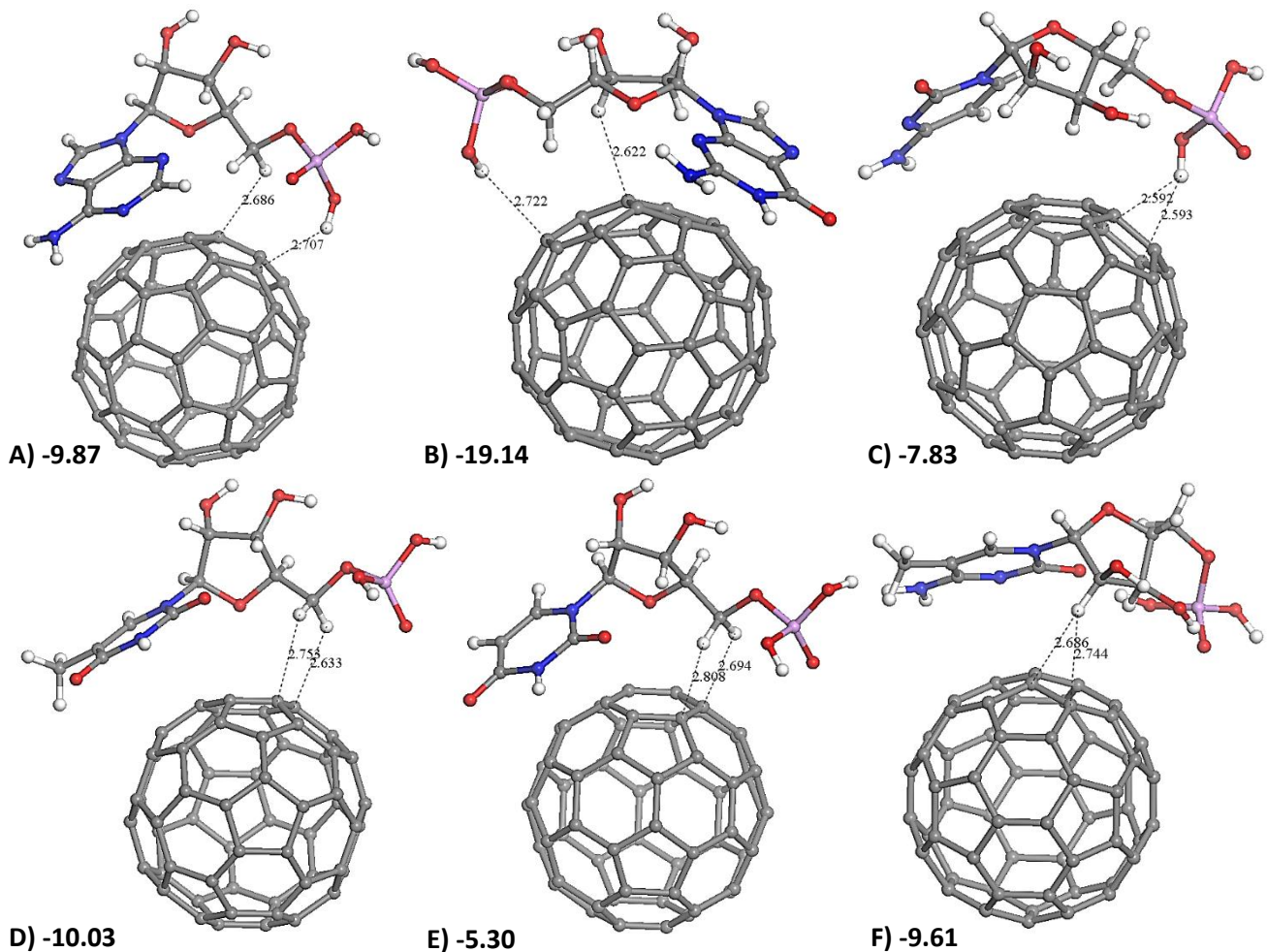


Figura 19: Geometría optimizada con DFT de complejos (C_{60} +Ribonucleótido). Se presenta de manera ilustrada, la geometría optimizada de los complejos formados entre fullereno C_{60} y nucleótidos de ribosa, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en un ambiente acuoso: A) C_{60} +rAMP, B) C_{60} +rGMP, C) C_{60} +rCMP, D) C_{60} +rTMP, E) C_{60} +rUMP, F) C_{60} +r5mCMP.

6.2. Optimización de complejos formados por nanotubos y componentes de ácidos nucleicos

6.2.1. Construcción de nanotubos

Como parte de los objetivos de este trabajo, además del estudio de fullereno C_{60} ; se planteó, el estudio de la interacción entre nanotubos y componentes de los ácidos nucleicos. Para lo cual, se diseñaron dos modelos, con características de nanotubos. Estas estructuras, constan de láminas de grafeno enrolladas, dando estructuras tubulares, mismas que en los extremos, fueron selladas con estructuras esféricas; obteniendo así, las estructuras fulleroides con configuración silla (ANT) y

zig zag (ZNT), como se muestran en la Figura 20. Las estructuras utilizadas para el sellado de los fulleroides, fueron segmentos de fullereno C_{60} para el caso de la configuración ANT, y fullereno C_{80} para el caso de la configuración ZNT.

Dichas estructuras, fueron utilizadas, para realizar los cálculos de optimización geométrica, usando el método DFT, en condiciones de vacío; y posteriormente en condiciones de medio acuoso.

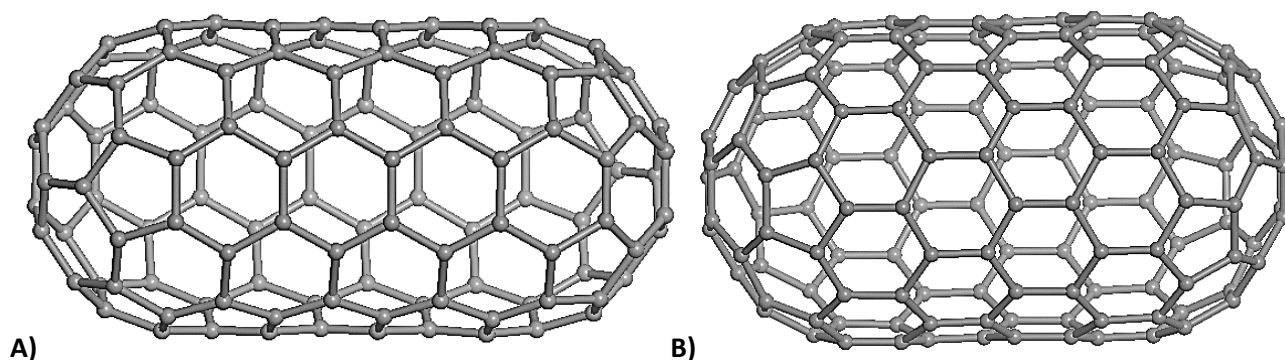


Figura 20: Geometría optimizada de estructuras de nanotubos. Se presenta, la geometría optimizada, de modelos fulleroides de nanotubos, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP. A) Nanotubo tipo silla (ANT); B) Nanotubo tipo zigzag (ZNT)

6.2.2. Optimización con DFT en vacío

Los nanotubos ANT y ZNT (optimizados previamente), fueron utilizados para construir complejos, con las bases nitrogenadas; los cuales, fueron nuevamente optimizados. Los resultados obtenidos del estudio, se presentan a continuación.

La Tabla 7, muestra que el complejo ANT+G, presenta la ΔE menor de todas las bases nitrogenadas, con un valor de -13.93 kcal/mol; además, a este mismo complejo, corresponde la menor longitud de contacto, con un valor de 2.606 Å. Esto puede observarse en la Figura 21; donde se presentan, las estructuras optimizadas de los complejos formados entre nanotubo ANT y bases nitrogenadas. En este caso particular, el complejo corresponde a la sección B) de dicha figura.

Tabla 7: Complejos (ANT + Base nitrogenada). Se presentan las E y ΔE , de los complejos entre nanotubos tipo silla (ANT) y bases nitrogenadas. Datos obtenidos con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío.

ANT + Bases nitrogenadas			
		E [Ha]	ΔE kcal/mol
Componentes separados	ANT	-4569.164939	
	A	-466.974425	
	G	-542.176014	
	C	-394.651732	
	T	-453.818562	
	U	-414.538431	
	5mC	-433.9305325	
Complejos	ANT+A	-5036.142303	-11.37
	ANT+G	-5111.363150	-13.93
	ANT+C	-4963.832952	-10.22
	ANT+T	-5022.998775	-9.58
	ANT+U	-4983.716990	-8.55
	ANT+5mC	-5003.1129821	-10.99

También se observó, que el complejo ANT+A, tiene la ΔE mayor entre los dos complejos derivados de purinas; con un valor de -11.37 kcal/mol. Aun así, ambas purinas, muestran los ΔE más bajos, de las 5 bases nitrogenadas. Relacionando este dato, con las estructuras de la Figura 21; en la sección A), podemos observar que A, es también la base más alejada del nanotubo, en comparación con G; lo que se puede corroborar, al obtener una distancia de contacto de 3.132 Å; la cual también, es la más larga en relación a las otras bases nitrogenadas.

En cuanto a los complejos derivados de pirimidinas, el complejo formado por ANT+5mC, tiene el ΔE más bajo, con valor de -10.99 kcal/mol, y una longitud de contacto de 2.675 Å. Por otra parte, el complejo formado con C, presentó un valor de ΔE de -10.22 kcal/mol; sin embargo, la distancia de contacto, resultó ser la más larga, en relación a los otros complejos derivados de pirimidinas, teniendo un valor de 3.036 Å. Los complejos: ANT+T y ANT+G, presentan ΔE de: -9.58 y -8.55 kcal/mol, y distancias de contacto con valores de: 2.678 y 2.938 Å, respectivamente;

dando las ΔE más altas, junto con las distancias de contacto más cortas. El orden creciente, considerando el ΔE quedó: $G < A < 5mC < C < T < U$.

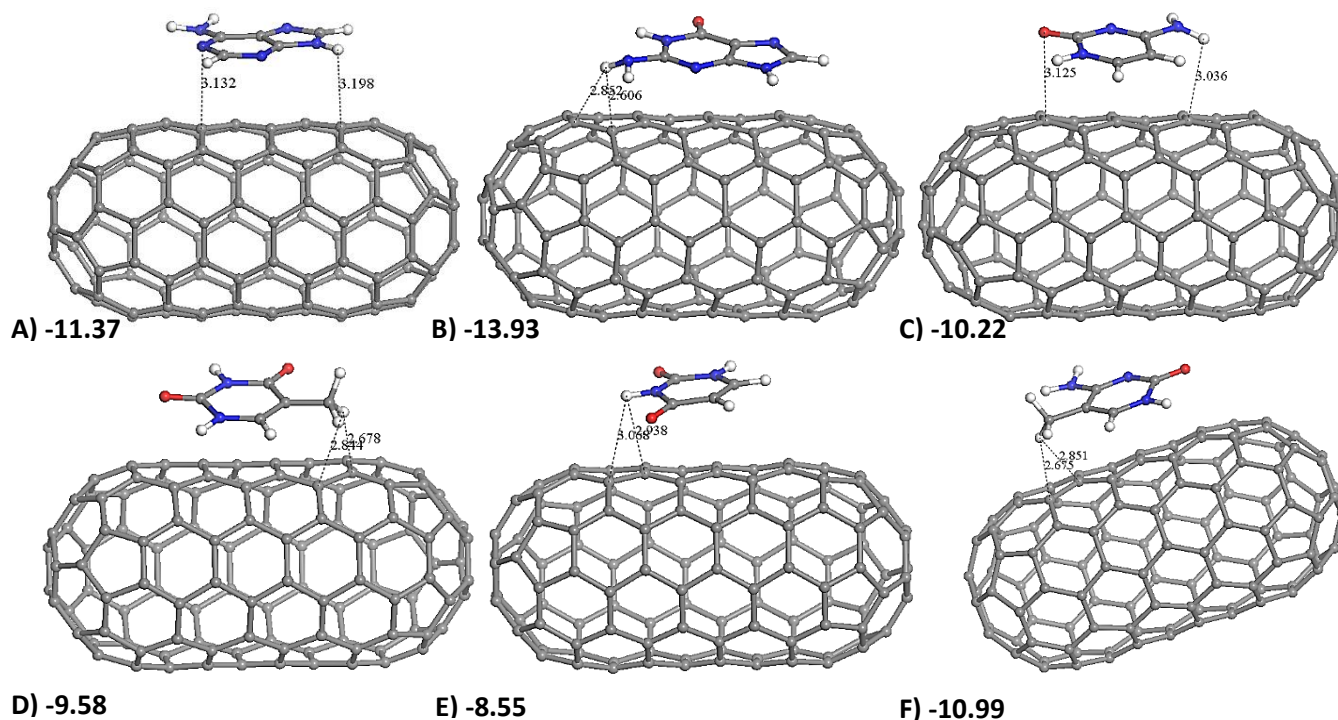


Figura 21: Estructuras de complejos formados entre nanotubos ANT y bases nitrogenadas. Se presentan, las estructuras optimizadas, de complejos formados entre nanotubos ANT y bases nitrogenadas, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío: A) ANT+A, B) ANT+G, C) ANT+C, D) ANT+T, E) ANT+U, F) ANT+5mC.

Además, se estudiaron complejos entre nanotubos tipo zigzag (ZNT) y bases nitrogenadas. Del análisis de estos, se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 8. En la parte superior, se presentan las energías, de los componentes de cada complejo, por separado; la parte inferior, muestra el valor de ΔE , de cada complejo formado. En comparación con los complejos formados con ANT, en este caso, todos los complejos disminuyeron su ΔE . De los complejos de purinas, el complejo ZNT+G, que tiene un valor de -17.09 kcal/mol, es el más bajo; mientras que, el complejo de ZNT+A, registro un valor de -12.65 kcal/mol.

Con respecto a los complejos derivados de pirimidinas, disminuyeron el valor de su ΔE , en comparación con los complejos formados con ANT; ya que tienen valores de: -12.06, -11.95, -10.72 y -12.87 kcal/mol, para: ZNT+C, ZNT+T, ZNT+U y

ZNT+5mC, respectivamente. De esta forma, el orden creciente de ΔE , para este grupo de complejos, quedaría de la siguiente manera: G<5mC<A<C<T<U.

Tabla 8: Complejos (ZNT + Base nitrogenada). Se presentan las E y ΔE , de los complejos entre nanotubos tipo zigzag (ZNT) y bases nitrogenadas. Datos obtenidos con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío.

ZNT + Bases nitrogenadas			
	E [Ha]	ΔE kcal/mol	
Componentes separados	ZNT	-5330.822130	
	A	-466.974425	
	G	-542.176014	
	C	-394.651732	
	T	-453.818562	
	U	-414.538431	
	5mC	-433.9305325	
Complejos	ZNT+A	-5797.816719	-12.65
	ZNT+G	-5873.025375	-17.09
	ZNT+C	-5725.493075	-12.06
	ZNT+T	-5784.659729	-11.95
	ZNT+U	-5745.377640	-10.72
	ZNT+5mC	-5764.7731668	-12.87

En la Figura 22, se presentan las estructuras optimizadas, de cada complejo formado con ZNT; ahí mismo, se muestra la longitud, de los dos contactos cercanos más cortos, para cada complejo. Al analizar la distancia de interacción, se observa que, al igual que en los complejos formados con ANT, en los complejos derivados de purinas, la menor distancia, le pertenece al complejo ZNT+G, con un valor de 2.878 Å. El complejo ZNT+A, en comparación con el de ANT, aumenta un poco la distancia de contacto, llegando a 3.182 Å; mientras que disminuyo el valor de ΔE .

Los complejos formados por los derivados de pirimidinas, a pesar de disminuir su valor de ΔE , no presentaron cambios considerables, en cuando a la distancia de contacto; pues el complejo ZNT+C, presenta una longitud de 2.996 Å, mientras que los complejos ZNT+T y ZNT+U, tienen 2.826 y 3.031 Å; siendo el complejo ZNT+U, el que cuenta, con la distancia de contacto más larga; y poseer el ΔE mayor, con

respecto a los otros dos complejos. El complejo de 5mC, presenta un valor de longitud de contacto de 2.630 Å, siendo la más corta en los derivados de pirimidinas.

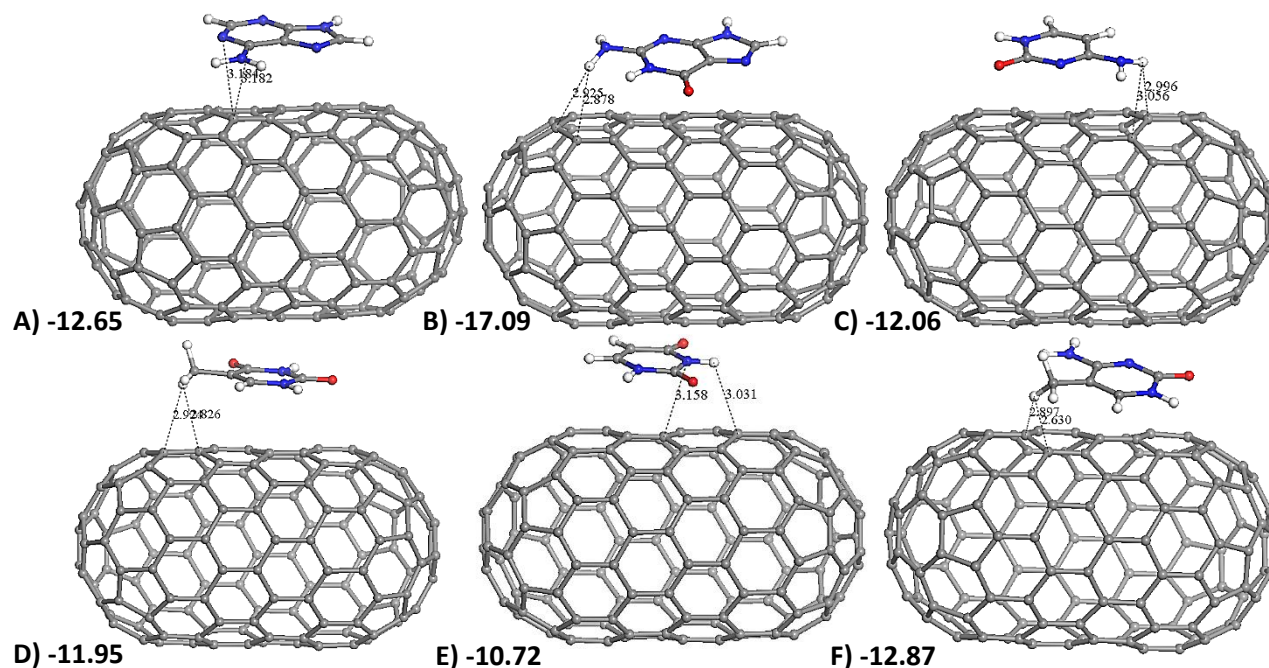


Figura 22: Estructuras de complejos formados entre de nanotubos ZNT y bases nitrogenadas. Se presentan, las estructuras optimizadas, de complejos formados entre nanotubos ZNT y bases nitrogenadas, utilizando el funcional PBE, y el conjunto base DNP, en condiciones de vacío: A) ZNT+A, B) ZNT+G, C) ZNT+C, D) ZNT+T, E) ZNT+U, F) ZNT+5mC.

Hasta este momento, se puede observar, que en condiciones de vacío, las bases nitrogenadas, tienden a formar complejos más estables con los nanotubos de tipo zigzag, que con los de tipo silla. Esto se evidencia, ya que, con los complejos con ZNT, presentan valores de ΔE menores, lo que nos habla de una mayor estabilidad.

6.2.3. Optimización con DFT en medio acuoso

Como parte de la secuencia de estudio, de interacción entre nanotubos y bases nitrogenadas; una vez obtenidos los resultados, en condiciones de vacío, se realizaron simulaciones, con los mismos complejos en un medio acuoso, el cual fue simulado de manera implícita.

Los resultados obtenidos, se presentan a continuación en la Tabla 9. En comparación, con los resultados obtenidos en condiciones de vacío; los valores de ΔE aumentan, con la única excepción del complejo ANT+T.

Tabla 9: Energía relativa y absoluta de complejos (ANT + Base nitrogenada). Se muestran la E y ΔE , de los complejos formados entre nanotubos tipo silla (ANT) y las bases nitrogenadas. Los datos fueron obtenidos con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en un ambiente acuoso.

ANT + Bases nitrogenadas			
	E [Ha]	ΔE kcal/mol	
Componentes separados	ANT	-4569.172363	
	A	-466.996703	
	G	-542.213136	
	C	-394.682524	
	T	-453.832803	
	U	-414.561875	
	5mC	-433.9612344	
Complejos	ANT+A	-5036.183788	-9.24
	ANT+G	-5111.400327	-9.30
	ANT+C	-4963.866586	-7.34
	ANT+T	-5023.026049	-13.10
	ANT+U	-4983.744542	-6.47
	ANT+5mC	-5003.1462595	-7.95

De los complejos formados con purinas, se mantienen en el grupo con la menor ΔE , dando valores de: -9.24 y -9.30 kcal/mol, para: ZNT+A y ANT+G, respectivamente. Por otra parte, en los complejos de pirimidinas; ANT+T, presenta un valor de -13.10 kcal/mol; siendo este, el más bajo de todos. Los complejos ANT+C y ANT+5mC, presentaron valores similares entre sí, siendo estos de: -7.34 y -7.95 kcal/mol, respectivamente. La energía de formación más alta, con valor de -6.47 kcal/mol fue calculada para ANT+U. El orden creciente, de ΔE obtenido, queda de la siguiente forma: T<G<A<5mC<C<U.

En la Figura 23, se presentan las estructuras optimizadas, de cada uno de los complejos formados con ANT, en condiciones de medio acuoso; así mismo, se observan, los valores de las menores distancias de contacto. El complejo ANT+A,

presentó una distancia de 3.154 Å; siendo esta, la mayor entre las cinco bases, al igual que en la simulación de vacío. Este contacto, es más largo que el del complejo ANT+G, que cuenta con una distancia de 2.815 Å.

Para los complejos de pirimidinas, se encontró que el complejo ANT+T, posee el menor valor de ΔE , y también presenta una distancia de contacto muy corta, con valor de 2.672 Å. Los complejos ANT+C y ANT+U, presentaron distancias de: 3.149 y 2.968 Å, respectivamente. Para finalizar, en este grupo, el complejo de ANT+5mC, es el que presenta la menor longitud de contacto, teniendo 2.618 Å. De esta manera, entre los valores obtenidos aquí, y en las simulaciones en vacío, existen variaciones de entre 1 y 2 kcal/mol.

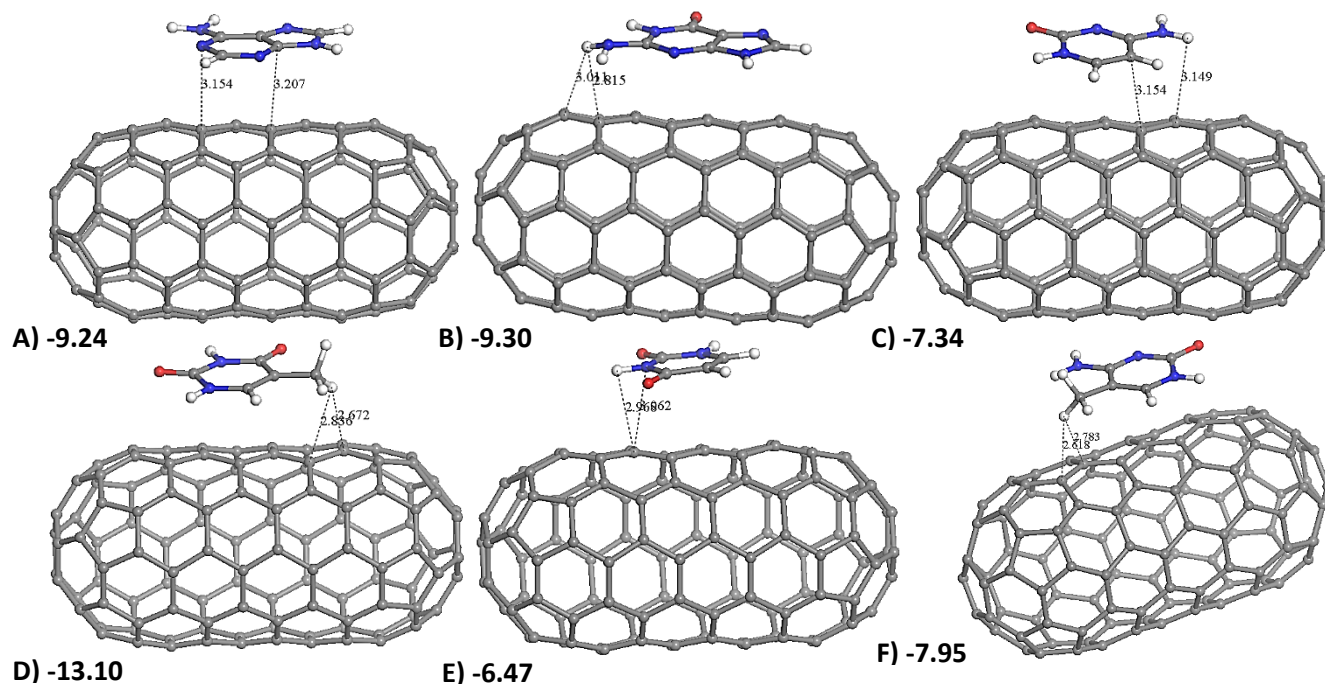


Figura 23: Estructuras de complejos formados entre de nanotubos ANT y bases nitrogenadas. Se presentan, las estructuras optimizadas, de complejos formados entre nanotubos ANT y bases nitrogenadas, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en un ambiente acuoso. A) ANT+A, B) ANT+G, C) ANT+C, D) ANT+T, E) ANT+U, F) ANT+5mC.

Al igual que con los complejos de ANT, se realizaron simulaciones en medio acuoso, con los complejos de ZNT. Las energías calculadas, se muestran en la Tabla 10. Aquí, se puede ver, que de igual forma que, con los complejos de ANT, en este caso, también aumentaron los valores de ΔE . La única excepción, es el complejo

ZNT+T, que disminuyó este valor; llegando a tener -14.26 kcal/mol, posicionándose como el complejo más estable de los seis.

En el caso de las purinas, el complejo de ZNT+G es el más estable, ya que presenta, un valor de ΔE de -10.87 kcal/mol; en comparación con el complejo ZNT+A, que tiene un valor de -9.33 kcal/mol. Por otra parte, los complejos de pirimidinas: ZNT+C, ZNT+U y ZNT+5mC, presentaron ΔE con valores de: -7.87, -7.41 y -8.46 kcal/mol, respectivamente; dejando el orden creciente de valores para ΔE como: T<G<A<5mC<C<U.

Así mismo, se puede concluir, que en un medio acuoso, hay una mayor contribución del sustituyente hidrofóbico CH₃, en el caso de los complejos ANT+T y ZNT+T; teniendo también, como los complejos más estables, los formados con G y C; cuyos sustituyentes polares son =O y NH₂, y finalmente los complejos de A y U.

Tabla 10: Energía relativa y absoluta de complejos (ZNT + Base nitrogenada). Se muestran la E y ΔE , de los complejos formados entre nanotubos tipo zigzag (ZNT) y las bases nitrogenadas. Los datos fueron obtenidos con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en un ambiente acuoso.

ZNT + Bases nitrogenadas			
	E [Ha]	ΔE kcal/mol	
Componentes separados	ZNT	-5330.833251	
	A	-466.996703	
	G	-542.213136	
	C	-394.682524	
	T	-453.832803	
	U	-414.561875	
	5mC	-433.9612344	
Complejos	ZNT+A	-5797.844829	-9.33
	ZNT+G	-5873.063711	-10.87
	ZNT+C	-5725.528312	-7.87
	ZNT+T	-5784.688782	-14.26
	ZNT+U	-5745.406934	-7.41
	ZNT+5mC	-5764.8079683	-8.46

En la Figura 24, se muestran las geometrías optimizadas, de los complejos formados por ZNT y las bases nitrogenadas, en condiciones de medio acuoso, al

igual que en las imágenes anteriores; se muestran las distancias, de los dos contactos cercanos más cortos. Al analizar estas distancias, se encontró que, mientras que el complejo ZNT+T, tiene el menor valor de ΔE , la distancia que presenta tiene un valor de 2.802 Å. Esta no es la menor distancia con respecto al resto del grupo, ya que, el complejo formado con 5mC, presentó en esta distancia un valor de 2.649 Å.

Por otra parte, los complejos formados con: A, G, C y U, cuentan con distancias de: 3.180, 3.042, 3.199 y 3.035 Å, respectivamente; sin presentar alguna variación considerable, en función de la base nitrogenada, que forma el complejo.

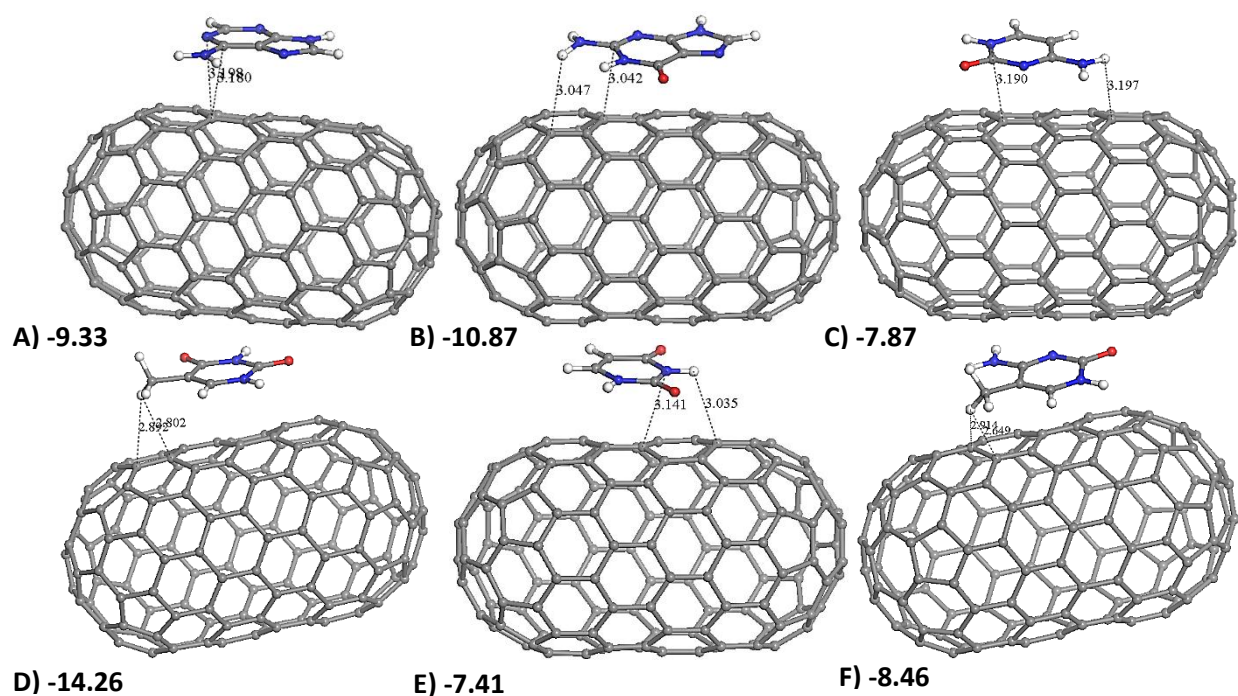


Figura 24: Estructuras de complejos formados entre de nanotubos ZNT y bases nitrogenadas. Se presentan, las estructuras optimizadas, de complejos formados entre nanotubos ZNT y bases nitrogenadas, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en un ambiente acuoso. A) ZNT+A, B) ZNT+G, C) ZNT+C, D) ZNT+T, E) ZNT+U, F) ZNT+5mC.

Hasta el momento, los datos presentados de simulaciones por DFT, hechas en condiciones de vacío y en medio acuoso, fueron únicamente, sobre la energía de formación (ΔE) de cada complejo; así como, sobre la estructura más favorable, de cada uno, incluyendo las distancias de contacto entre sus componentes. Se

obtuvieron los resultados esperados, ya que, hubo cambios en la ΔE de formación, provocados por el coeficiente dieléctrico del medio acuoso utilizado.

6.3. Análisis de brecha HOMO-LUMO

6.3.1. Brecha HOMO-LUMO de complejos BN + NPC

En cuanto a la estructura electrónica, de los complejos formados; hemos analizado los datos calculados, sobre orbitales moleculares. En este trabajo, los orbitales moleculares considerados, son los orbitales frontera HOMO y LUMO. En los casos parecidos a este, el orbital ocupado de mayor energía (HOMO), se debe encontrar distribuido, sobre la molécula que se adsorbe, tanto a C_{60} como al nanotubo, ya sea ANT o ZNT; mientras que, el orbital de más baja energía no ocupado (LUMO), se debe localizar distribuido en C_{60} , o el nanotubo elegido para el complejo. Sin embargo, los datos obtenidos, sugieren que, con la formación de cada uno de los complejos, no siempre sucede así. La relación de la brecha energética HOMO-LUMO, que se obtiene de cada complejo y sus componentes, definirá la forma y distribución de los orbitales frontera; es por ello que, se realizó un análisis, de los orbitales HOMO y LUMO, obteniéndose los resultados, que a continuación se muestran.

Tabla 11: Valores de brecha HOMO-LUMO para los complejos de BN + NPC. Se muestran, los valores de brecha, obtenidos de la relación entre HOMO-LUMO, para los complejos formados entre bases nitrogenadas y nanopartículas de carbono (fullereno C_{60} , y nanotubos ANT y ZNT). Después de optimizar su geometría con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío y de medio acuoso.

	Brecha (eV)					
	C_{60}		ANT		ZNT	
	Vacío	Agua	Vacío	Agua	Vacío	Agua
NPC	1.663	1.660	0.645	0.648	0.517	0.052
A	1.328	1.431	0.631	0.634	0.378	0.057
G	1.132	1.216	0.631	0.639	0.054	0.054
C	1.567	1.605	0.648	0.648	0.057	0.057
T	1.537	1.614	0.642	0.645	0.054	0.052
U	1.633	1.635	0.642	0.645	0.052	0.054
5mC	1.271	1.448	0.642	0.648	0.052	0.052

En la Tabla 11, se presentan los datos obtenidos de la brecha HOMO-LUMO, para los complejos formados con las bases nitrogenadas, y tres diferentes modelos de

nanopartículas de carbono (fullereno C₆₀, y nanotubos ANT y ZNT), mostrando las dos condiciones usadas (en vacío y en medio acuoso).

Como se puede observar, existen diferencias entre los valores de brecha, con relación al tipo de NP que es utilizada para el complejo; ya que, los valores son menores para los complejos de ZNT, en comparación con los de ANT y C₆₀, bajo ambas condiciones de medio, en el que se realizan las simulaciones.

En el grupo que comprende los complejos de BN con C₆₀, el valor de brecha, aumenta cuando se cambia el medio de la simulación; siendo mayor en la condición de medio acuoso, donde presentan valores que van de: 1.216 a 1.635 eV, en comparación con los valores de: 1.132 a 1.633 eV, que se obtienen en vacío.

En los complejos formados con ANT, la diferencia entre ambas condiciones de medio es mínima. Sin embargo, al igual que los complejos formados con C₆₀, es mayor en la condición de medio acuoso; donde los valores van de: 0.634 a 0.648 eV, y en vacío de: 0.631 a 0.648 eV.

Del grupo de complejos con ZNT, es más complicado determinar que condición de medio produce mayor valor de brecha; ya que, los valores son homogéneos entre ambas condiciones; el caso más extremo es el del complejo formado con A, donde el valor cambia de 0.378 en vacío a 0.057 eV, en medio acuoso.

El análisis de las imágenes de distribución, de los orbitales HOMO-LUMO, en los complejos formados con las BN y estos tres tipos de NPC; mostró que, pueden dividirse en 6 grupos, los cuales se mencionan a continuación, y que están representados en la Figura 25.

En condiciones de vacío, los seis grupos en los que se pueden clasificar la distribución de los orbitales frontera son:

- Tanto el orbital HOMO como el LUMO, están distribuidos en ANT y ZNT; en este grupo, se encuentran los complejos: ANT+C, ANT+T, ANT+U, ANT+5mC, ZNT+C, ZNT+T, ZNT+U y ZNT+5mC.

- Algunas porciones de HOMO aparecen en la BN, como en los complejos: C₆₀+U, ANT+A y ANT+G.
- Porciones iguales de HOMO aparecen en ambos componentes, como en el complejo: C₆₀+T, C₆₀+C.
- La mayor parte de HOMO está distribuido en la BN, con algunos trazos en la NPC; complejos: C₆₀+5mC y C₆₀+A.
- El orbital HOMO, se encuentra exclusivamente en la NB: complejo C₆₀+G.
- Trazos de LUMO, se encuentran distribuidos en la BN; aunque este es similar al grupo 1, se diferencian de estos; ya que, comúnmente el orbital LUMO, está distribuido en la NPC: complejos ZNT+G y ZNT+A.

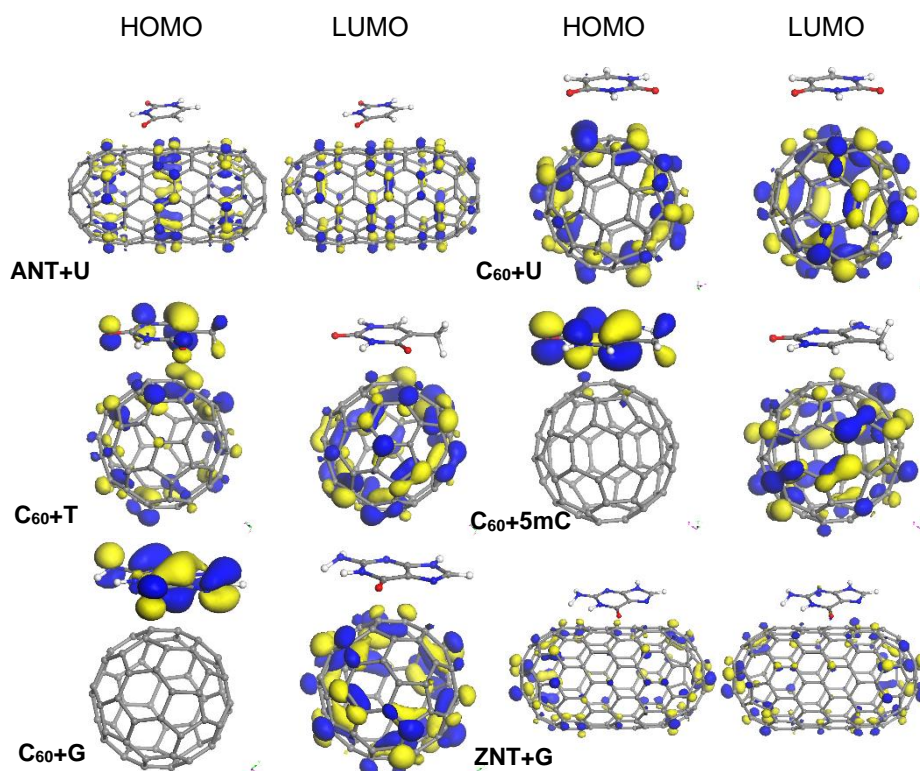


Figura 25: Orbitales HOMO-LUMO de bases nitrogenadas calculados en condiciones de vacío. Se presenta, un complejo, de cada uno de los seis grupos, en los que se separa la distribución de orbitales frontera HOMO-LUMO, después de optimizar la geometría con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío.

Cuando se cambian las condiciones de medio, se mantienen los 6 grupos. Solo el complejo ANT+A, cambia de grupo del 2 al 1, ya que la distribución de ambos orbitales, se presenta en la NPC y desaparecen los trazos de la BN.

6.3.2. Brecha HOMO-LUMO de complejos nucleósidos + C₆₀

La siguiente parte de los complejos analizados, en términos de HOMO-LUMO, fueron los formados con nucleósidos. Los resultados numéricos, se muestran en las Tablas 12 y 13.

En la Tabla 12, se presentan los valores de brecha, obtenidos en los complejos formados con nucleósidos de desoxirribosa, tanto en condiciones de vacío como de medio acuoso. Como se puede observar, existe un aumento en el valor de brecha al cambiar la condición del medio; ya que, en vacío se obtienen valores entre: 1.121 y 1.603 eV; en comparación con las condiciones de medio acuoso, donde se obtienen valores entre: 1.271 y 1.619 eV.

Tabla 12: Valores de brecha HOMO-LUMO para los complejos de Nucleósidos de desoxirribosa+C₆₀. Se muestran, los valores de brecha, obtenidos de la relación entre HOMO-LUMO, para los complejos formados entre nucleósidos de desoxirribosa y fullereno C₆₀. Después de optimizar la geometría con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío y de medio acuoso.

Brecha de complejos con nucleósidos de desoxirribosa (eV)		
	Vacío	Agua
C₆₀+Desoxirribosa	1.578	1.614
C₆₀+dA	1.268	1.486
C₆₀+dG	1.121	1.271
C₆₀+dC	1.488	1.532
C₆₀+dT	1.573	1.619
C₆₀+dU	1.603	1.605
C₆₀+d5mC	1.293	1.401

Una diferencia marcada, en este grupo de complejos; es que, los derivados de purinas, presentan menores valores de brecha; en comparación con los derivados de pirimidinas.

En la Figura 26, se presentan los gráficos de la distribución de orbital HOMO, en condiciones de vacío (parte superior), y en condiciones de medio acuoso (parte inferior).

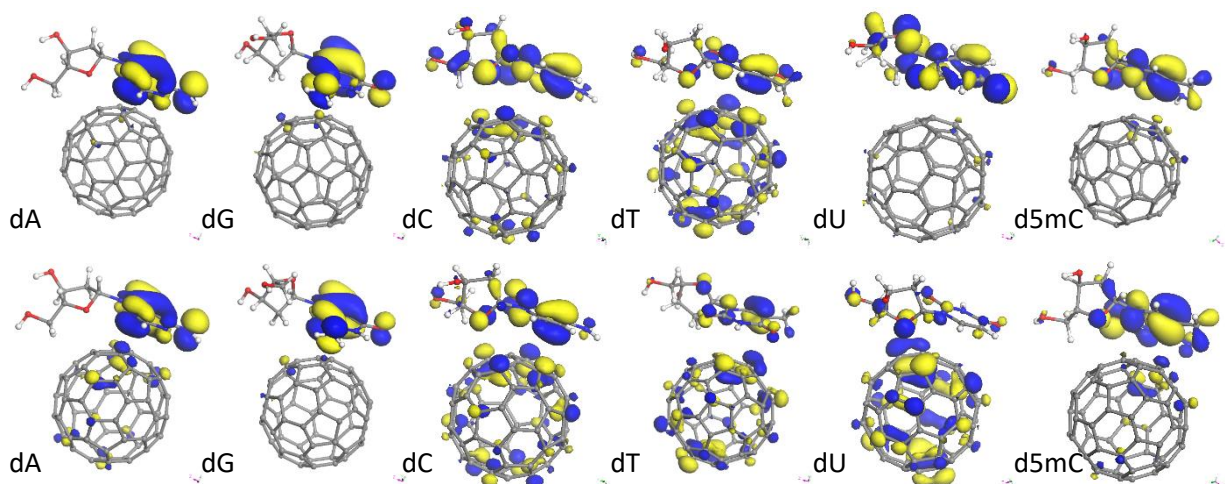


Figura 26: Orbital HOMO de los complejos formados con nucleósidos de desoxirribosa y C_{60} . Se presentan, los gráficos de la distribución del orbital HOMO, en cada uno de los complejos formados entre nucleósidos de desoxirribosa y C_{60} . Después de optimizar la geometría con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío (parte superior), y de medio acuoso (parte inferior).

Con el análisis de distribución de densidad, en condiciones de vacío; se pueden observar tres situaciones diferentes:

- La primera, es donde la mayor densidad del orbital HOMO, se encuentra distribuida sobre el nucleósido; a este grupo pertenecen los complejos: $C_{60}+dA$, $C_{60}+dG$, $C_{60}+dU$ y $C_{60}+d5mC$.
- La segunda, donde aparece un mayor número de trazos sobre C_{60} ; como es el caso del complejo $C_{60}+dC$.
- Por último, una donde la distribución del HOMO, se encuentra de igual forma, en ambos componentes del complejo: es el caso de $C_{60}+dT$.

A diferencia de la condición de vacío, en condición de medio acuoso, se observan 4 diferentes casos de distribución, de la densidad del orbital HOMO.

- El primero, donde todo el HOMO, se encuentra distribuido sobre el nucleósido y unos puntos sobre C_{60} : complejo $C_{60}+dG$.
- En el segundo caso, aparece mayor cantidad de trazos sobre C_{60} , aunque no lo suficiente para considerarse el 50%: complejos $C_{60}+dA$ y $C_{60}+d5mC$.

- En un tercer caso, la distribución de densidad, llega a presentarse en aproximadamente la misma proporción en el nucleósido y en C₆₀: complejos C₆₀+dC y C₆₀+dT.
- En el último caso, la distribución de HOMO, se muestra en mayor proporción sobre C₆₀ que en el nucleósido: C₆₀+dU.

La Tabla 13, muestra los resultados obtenidos de la brecha HOMO-LUMO, para los nucleósidos de ribosa; tanto en condición de vacío, como en medio acuoso. Al igual que con los complejos derivados de desoxirribosa; en condición de vacío, se obtienen menores valores de brecha, en este caso, se encuentran entre: 1.137 y 1.616 eV, en comparación, con los valores presentados en medio acuoso, que van de: 1.238 y 1.622 eV. Un dato adicional, es que en condición de vacío, el complejo de ribosa, presenta un valor mayor de brecha, que en condición de medio acuoso.

Tabla 13: Valores de brecha HOMO-LUMO para los complejos de Nucleósidos de ribosa+C₆₀. Se muestran, los valores de brecha, obtenidos de la relación entre HOMO-LUMO, para los complejos formados entre nucleósidos de ribosa y fullereno C₆₀. Después de optimizar la geometría con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío y de medio acuoso.

Brecha de complejos con nucleósidos de ribosa (eV)		
	Vacío	Agua
C₆₀+Ribosa	1.654	1.614
C₆₀+rA	1.388	1.475
C₆₀+rG	1.238	1.238
C₆₀+rC	1.461	1.548
C₆₀+rT	1.518	1.573
C₆₀+rU	1.616	1.622
C₆₀+r5mC	1.137	1.461

La distribución de los orbitales HOMO-LUMO, en condiciones de vacío, se muestra en la Figura 27 (parte superior). Se observa que presentan mayor diferencia, en la distribución del orbital HOMO, donde se puede encontrar, las siguientes situaciones:

- La primera, donde HOMO, se encuentra solo en el nucleósido, como en el complejo r5mC.

- La segunda, donde aparecen pequeños trazos de densidad de HOMO, sobre C_{60} , como en los complejos formados con: rC, rA y rG.
- El complejo formado con rT, ilustra una tercera situación; donde los trazos sobre C_{60} aumentan, y son mayores, en comparación con los tres complejos anteriores.
- En la cuarta situación, HOMO, se encuentra distribuido de igual manera, en ambos componentes del complejo; en este caso, se trata del complejo con rU.

Los resultados del análisis de distribución, en condiciones de medio acuoso (Figura 27, parte inferior); muestran una distribución del orbital HOMO, sobre ambos componentes del complejo; sin embargo, la distribución varía notablemente, en comparación con los resultados obtenidos en condiciones de vacío. Las cuatro situaciones observadas, son las siguientes:

- Existe una mínima distribución de HOMO en C_{60} , como en el caso del complejo con rG.
- Se presentan trazos de mayor extensión sobre C_{60} , aun así, predomina la distribución sobre el nucleósido de ribosa, como en los complejos de: rA y r5mC.
- La distribución de HOMO, se presenta de igual manera, en ambos componentes del complejo; presente en los casos de: rC y rT.
- Finalmente, la mayor distribución de HOMO, esta sobre el componente C_{60} , aunque, aún existen algunos trazos sobre el nucleósido: rU.

En los gráficos de distribución, de la densidad de orbitales, no se presentan gráficos de distribución de LUMO; ya que, como era de esperarse, en todos los casos, este orbital se encuentra únicamente en C_{60} .

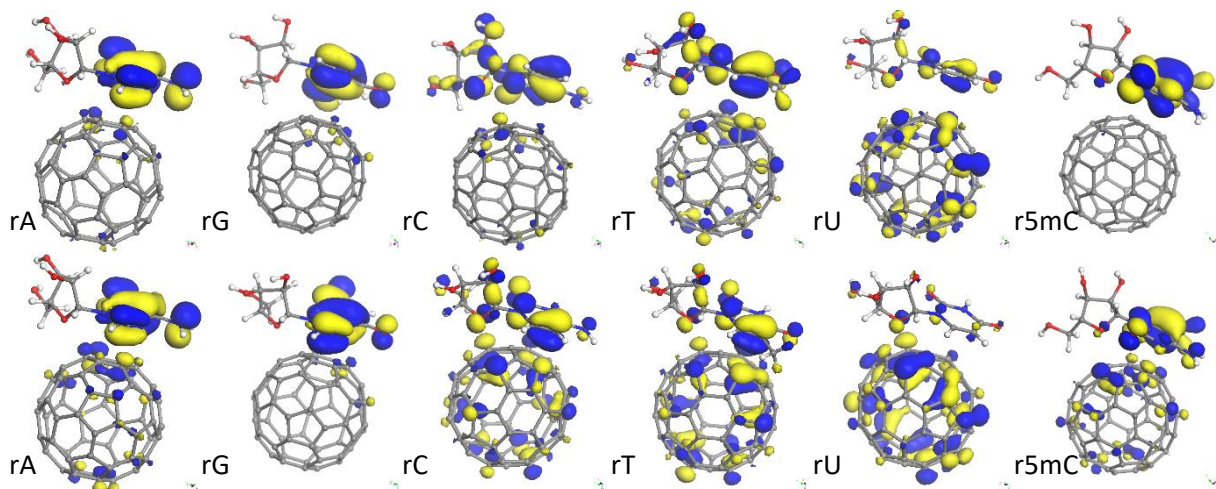


Figura 27: Orbital HOMO de los complejos formados con nucleósidos de ribosa y C_{60} . Se presentan, los gráficos de la distribución del orbital HOMO, en cada uno de los complejos formados entre nucleósidos de ribosa y C_{60} . Después de optimizar la geometría con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío (parte superior), y de medio acuoso (parte inferior).

6.3.3. Brecha HOMO-LUMO de complejos nucleótidos + C_{60}

Los resultados obtenidos, para los complejos formados con nucleótidos y fullereno C_{60} , se presentan en la Tabla 14. Cabe mencionar, que el complejo formado con ácido fosfórico, presenta un valor de brecha mayor, en la condición de vacío, en comparación con la condición de medio acuoso; aunque la diferencia es mínima siendo de 0.005 eV, y no se considera relevante.

Los complejos formados con nucleótidos derivados de desoxirribosa, mantienen la misma tendencia, a presentar menor valor de brecha, bajo la condición de vacío. Los valores obtenidos, se encuentran entre: 0.740 y 1.633 eV; y cuando el medio se cambia a acuoso, los valores de brecha, se encuentran entre: 1.129 y 1.630 eV. El valor más alto, pertenece al complejo de C_{60} +dTMP, es el único que es más alto en vacío que en medio acuoso.

De los resultados obtenidos, para los complejos de nucleótidos de ribosa; se observa, que de la misma manera, que los derivados de desoxirribosa; en condiciones de vacío, los valores de brecha varían entre: 0.808 y 1.635 eV, mientras que en medio acuoso, se encuentran entre: 1.244 y 1.633 eV. En este grupo de complejos, el formado con rUMP, es el que muestra un mayor valor de brecha, en

condición de vacío, a diferencia del grupo de derivados de desoxirribosa, donde es un complejo diferente, el que presenta esta condición, o sea $C_{60}+dTMP$.

Tabla 14: Valores de brecha HOMO-LUMO para los complejos de nucleótidos+ C_{60} . Se muestran, los valores de brecha, obtenidos de la relación entre HOMO-LUMO, para los complejos formados entre nucleótidos y fullereno C_{60} . Después de optimizar la geometría con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío y de medio acuoso.

Brecha de complejos con nucleótidos (eV)		
	Vacío	Agua
$C_{60}+H_3PO_4$	1.635	1.630
$C_{60}+dAMP$	1.287	1.404
$C_{60}+dGMP$	0.740	1.129
$C_{60}+dCMP$	1.521	1.625
$C_{60}+dTMP$	1.633	1.630
$C_{60}+dUMP$	1.600	1.616
$C_{60}+d5mCMP$	0.852	1.434
$C_{60}+rAMP$	1.273	1.453
$C_{60}+rGMP$	0.808	1.244
$C_{60}+rCMP$	1.235	1.535
$C_{60}+rTMP$	1.616	1.619
$C_{60}+rUMP$	1.635	1.633
$C_{60}+r5mCMP$	1.605	1.614

En las Figuras 28 y 29, se presentan los gráficos de distribución, de los orbitales HOMO-LUMO, para los complejos de nucleótidos. El análisis de estos gráficos, sugiere que, en el caso de los derivados de desoxirribosa, en condición de vacío (Figura 28 parte superior), hay tres tipos de distribución, del orbital HOMO en los complejos.

- El primer tipo, donde HOMO, se encuentra únicamente en el nucleótido del complejo, este es el caso de: dGMP y d5mCMP.
- Un segundo tipo de distribución, donde, apenas se presentan trazos de HOMO en C_{60} ; aunque la mayor parte, está presente en el nucleótido, como en los complejos de: dAMP y dCMP.

- En el tercer ejemplo, HOMO se distribuye de igual manera, en ambos componentes del complejo, como en los complejos formados con: dTMP y dUMP.

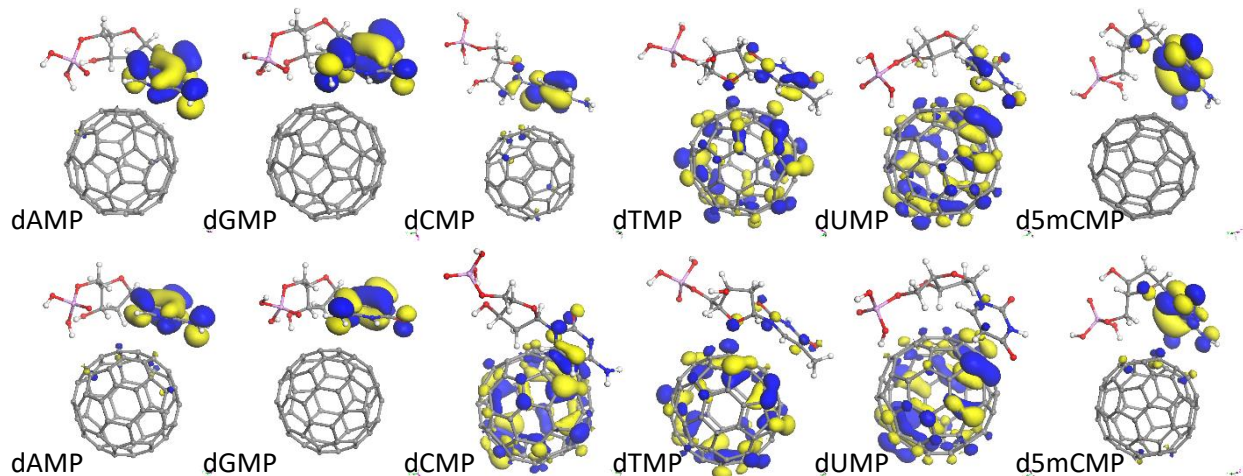


Figura 28: Orbital HOMO de los complejos formados con nucleótidos de desoxirribosa y C_{60} . Se presentan, los gráficos de la distribución del orbital HOMO, en cada uno de los complejos formados entre nucleótidos de desoxirribosa y C_{60} . Después de optimizar la geometría con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío (parte superior), y de medio acuoso (parte inferior).

El análisis de la condición de medio acuoso (Figura 28, parte inferior), mostró cambios en la distribución de densidad de HOMO; ya que, en algunos complejos, existe desplazamiento del nucleótido hacia el C_{60} . Aquí, se presentaron cuatro situaciones diferentes:

- En la primera, HOMO, únicamente se encuentra sobre el nucleótido, como se muestra en el complejo de dGMP.
- La segunda situación, es donde se notan algunos trazos de HOMO en C_{60} , aquí se encuentran los complejos formados con: dAMP y d5mCMP.
- En la tercera, se encuentran los complejos de: dCMP y dTMP; que presentan una mayor distribución de HOMO sobre C_{60} , en comparación con el nucleótido.

- En un cuarto caso, la distribución, se presenta en el complejo de dUMP; en este, el orbital HOMO, desaparece casi por completo del nucleótido y se posiciona en C₆₀.

En la Figura 29, se encuentran los gráficos de distribución de HOMO, para los complejos con nucleótidos de ribosa. En condiciones de vacío (parte superior), se presentan cuatro tipos de distribución, que son los siguientes:

- La primera forma de distribución, la presentan los complejos formados con: rAMP y rGMP; aquí, la totalidad de HOMO, se encuentra en los nucleótidos.
- En el complejo formado con rCMP, HOMO sigue distribuido en el nucleótido; sin embargo, aparecen algunos trazos en C₆₀.
- Una tercera situación, se observa para los complejos de: rTMP y r5mCMP; donde HOMO, se encuentra en su mayor parte sobre C₆₀, y en menor proporción sobre los nucleótidos.
- En el cuarto tipo, HOMO está presente en C₆₀, y solo quedan algunos trazos sobre el nucleótido del complejo; es así, como se muestra en el complejo de rUMP.

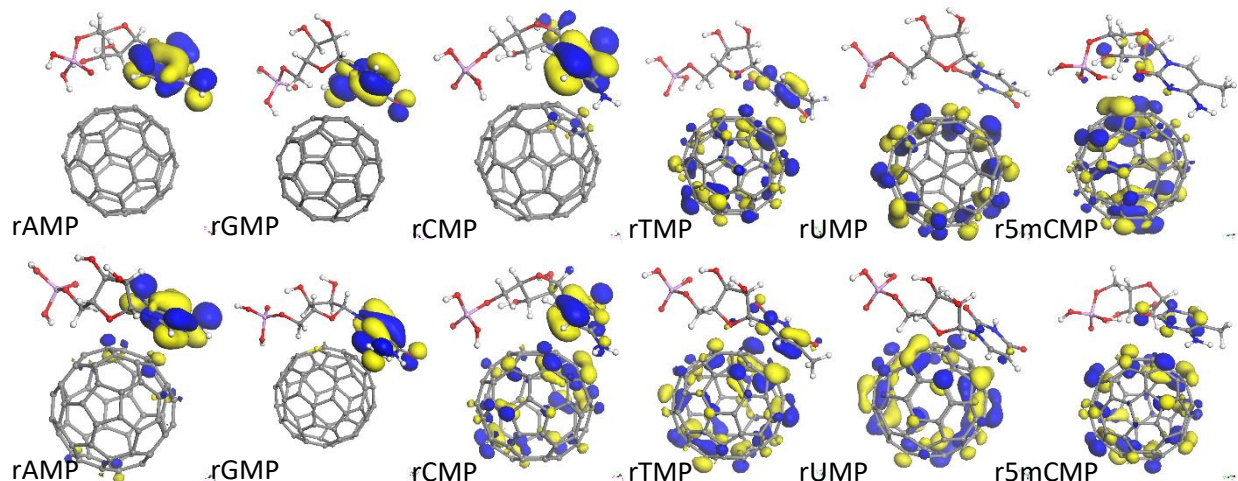


Figura 29: Orbital HOMO de los complejos formados con nucleótidos de ribosa y C₆₀. Se presentan, los gráficos de la distribución del orbital HOMO, en cada uno de los complejos formados entre nucleótidos de ribosa y C₆₀. Después de optimizar la geometría con DFT, utilizando el funcional PBE, y conjunto base DNP, en condiciones de vacío (parte superior), y de medio acuoso (parte inferior).

Los resultados obtenidos en medio acuoso (Figura 29, parte inferior), en comparación con los datos de vacío; exhiben una tendencia de desplazamiento del orbital HOMO, desde el ribonucleótido hacia C₆₀. Los casos observados, se pueden describir de la siguiente manera:

- El complejo con rGMP, tiene distribución de HOMO, únicamente sobre el nucleótido.
- En el caso de rAMP, se mantienen la mayor fracción de HOMO, en el nucleótido; sin embargo, aparecen trazos de este orbital en el C₆₀.
- En el complejo de rCMP, la distribución es similar, en ambos componentes; tanto en el nucleótido como en C₆₀.
- En los complejos con: rTMP y r5mCMP, HOMO, se presenta mayormente distribuido en C₆₀, que en el nucleótido.
- Finalmente, el complejo formado con rUMP, muestra la presencia de HOMO casi por completo en el C₆₀; aunque, quedan algunos trazos en el nucleótido.

En el caso de los nucleótidos, no se muestran gráficos de distribución del orbital LUMO, ya que siempre se encuentra sobre C₆₀, como en la mayoría de los casos analizados anteriormente.

7. DISCUSIÓN

En este trabajo, se han presentado los resultados obtenidos, sobre la asociación entre componentes de los ácidos nucleicos y dos tipos diferentes de NPC (fullereno C₆₀ y nanotubos de carbono).

Al analizar los resultados obtenidos, de las asociaciones entre componentes de los ácidos nucleicos y fullereno C₆₀, mediante métodos de mecánica molecular; en los que se utilizaron, los campos de fuerza MM+ y AMBER. Se observó, que la espontaneidad con la que forman los complejos, aumenta proporcionalmente, con relación a las dimensiones de componente de ácido nucleico.

Los datos anteriores, concuerdan con los obtenidos por Zheng *et al.*; en donde, usando ADN de cadena sencilla, es posible separar nanotubos de carbono, haciendo uso de la fuerte interacción, que se da entre ambos componentes. Este descubrimiento, se dio, a través de la aplicación de digestión enzimática del ADN, seguida de cromatografía de intercambio iónico, para separar las NPC; utilizando la carga obtenida por la unión al ADN. Sin embargo, esto no fue del todo posible, ya que, la interacción entre ambos componentes fue muy fuerte.[77]

En otro tipo de estudios, realizados por An *et al.*; se ha demostrado, que el ADN en presencia de nanopartículas de carbono, se une a estas última; además, se genera agregación del ADN durante la replicación, *in vivo* e *in vitro*; en organismos como *E. Coli*. Lo anterior, impidiendo la proliferación de dichos organismos.[78] Aprovechando, la capacidad de la fuerte unión, entre el ADN de cadena sencilla y los MWNTs; se han desarrollado biosensores, que detectan secuencias complementarias con alta efectividad.[79]

Aun con las aplicaciones, y el uso que se le ha dado, a este tipo de materiales; no ha sido posible, hacer distinción sobre la aportación de cada componente del ADN, a este tipo de interacción, mediante estudios experimentales. Es aquí, donde se muestra la relevancia e importancia de los datos teóricos.

Por otra parte, en los datos preliminares, obtenidos por métodos de mecánica molecular; se observó, que los componentes derivados de purinas, presentaban menores valores de ΔE , en comparación con los derivados de pirimidinas; lo cual sugeriría una mayor afinidad a las NPC, por parte de los derivados de purinas.

En este contexto, se ha comprobado que, es posible detectar los componentes purínicos, específicamente adenina y guanina; mediante métodos electrocatalíticos; utilizando electrodos modificados, con una solución de grafito; lo anterior, aumenta la sensibilidad de dicho electrodo, para identificar este tipo de purinas.[80] Tomado en cuenta, los resultados obtenidos en este trabajo; el fullereno C_{60} , podría considerarse, como material alternativo, para la modificación de este tipo de electrodos; ya que, los resultados obtenidos en este trabajo, sugieren mayor afinidad, por dichos componentes.

Como punto de partida, para el estudio de la asociación entre componentes los ácidos nucleicos y NPC, el uso de métodos de mecánica molecular, al igual que en el trabajo realizado por Basiuk y Cruz-Gregorio,[29] proporcionaron información útil, para posibles pruebas experimentales; además, este trabajo, permitió tener una idea más clara, sobre los resultados, que obtendríamos con la optimización fina, utilizando DFT que es una técnica de mecánica cuántica.

Previamente, se realizaron trabajos, donde se utilizaron técnicas de mecánica cuántica como DFT, para el estudio de interacción entre NPC y aminoácidos. Sus resultados, hicieron posible, estudiar la formación de complejos entre estas estructuras. Se pudo observar, que la estabilidad del complejo, depende principalmente de esqueleto de cada aminoácido; ya que, los ángulos de torsión permiten una mejor configuración de las estructuras, y por ende en aminoácidos como arginina, cisteína y alanina, se obtiene mayor estabilidad de los complejos, debido a una unión más fuerte.[29, 74, 75]

En comparación con las bases nitrogenadas, analizadas en este trabajo, que son planas. La formación de complejo, así como la estabilidad del mismo, cambia con la adición de otros elementos estructurales; como los azúcares, para formar nucleósidos. Es aquí, donde la orientación utilizada en el azúcar, para formar

complejo con C_{60} , tiene mayor influencia; ya que, en trabajos realizados por Zhou *et al.*; se ha demostrado, que la asociación covalente entre azúcares y este tipo de material, puede tener diversas aplicaciones; puesto que, los azúcares juegan un papel fundamental, en diversos procesos biológicos.[81, 82]

Más aun, en el presente trabajo; se observó, que con la ribosa; existe mayor consistencia entre el ΔE para azúcar, y los nucleósidos que se forman; a partir de este. Hecho que se considera relevante; ya que, es posible que los fullerenos, puedan formar complejos con estructuras similares, o de la misma naturaleza al ARN.

Como se mencionó, al incrementar el tamaño del componente de ácido nucleico; existe una disminución en el valor de ΔE , de cada complejo formado. Esto sugiere, que existe una contribución importante, tanto de parte de la ribosa utilizada, así como del ácido fosfórico. En la mayoría de los casos, la simulación, demuestra que tanto el azúcar así como el ácido fosfórico, participan en los contactos más cercanos; entre los nucleótidos y el fullereno C_{60} . Aunque experimentalmente, no se ha demostrado, existen trabajos de simulación; en los que se ha observado, que el ADN de cadena sencilla, puede adosarse fuertemente a la pared de SWNT, mediante diversas posibilidades; siendo la principal, la carga de los grupos fosfodiéster, presentes en la cadena de ADN.[83]

Los resultados obtenidos, al incorporar el coeficiente dieléctrico del agua (78.54) en los cálculos realizados con DFT.[84, 85] Son similares, a los obtenidos por Das *et al.*, donde utilizando el método Hartee-Fock; se obtuvo, la formación de complejos más estables con G y T, que con A y C.[86] Adicionalmente a esto, en nuestro trabajo, se incluyeron la bases nitrogenadas U y 5mC. Esta última, bajo la misma condición de medio, presenta un valor de ΔE menor que C; lo cual sugiere, que tiene mayor capacidad de formar complejos con C_{60} ; esto, debido posiblemente a la mayor hidrofobicidad del grupo metilo, similar a lo que sucede con T, cuando se cambia de condición de vacío a medio acuoso.

En el caso de los nucleósidos, existen diferencias notables en condiciones de vacío; aquí, se pierde la tendencia que existe, al formar los nucleósidos de desoxirribosa; ya que, en este caso, los derivados de pirimidinas, tienden a formar complejos más estables con C_{60} , en ambas condiciones de orientación. Los resultados obtenidos en el presente trabajo, se encuentran dentro del rango encontrado, con el método Hartree-Fock,[86] subrayando que el nucleótido de rTMP, es el que presenta mayor posibilidad, de formar un complejo con C_{60} . Por otra parte, en el caso de los derivados de ribosa, se ve que los formados con purinas, tienen mayor probabilidad de formar complejos más estables con C_{60} ; puesto que sus valores de ΔE , son menores, a los obtenidos en los formados con pirimidinas. Además, se observa que la orientación, utilizada para formar el complejo también tiene influencia: ya que, la mayor fuerza de interacción, se encuentra bajo la orientación 2 ($\bullet\Gamma$).

En cuanto a los nucleótidos, se observa la misma tendencia, los nucleósidos de ribosa, forman complejos más estables con C_{60} , en comparación con los derivados de desoxirribosa; esto ocurre, bajo la orientación 2 ($\bullet\Gamma$), tanto en condiciones de vacío, como en medio acuoso.

Comparando los resultados obtenidos, entre los complejos formados con C_{60} y los formados con nanotubos; en primera instancia, cabe mencionar que entre los últimos, se han considerado únicamente los de las bases nitrogenadas; ya que, por el alto costo de cálculos, no fue posible realizar simulaciones de nanotubos con nucleósidos y nucleótidos. Aquí es imperativo hacer hincapié, en que las diferencias estructurales, de los modelos ANT y ZNT utilizados, tuvieron influencia en los resultados obtenidos.

De inicio, se observó, que tanto en condiciones de vacío, como en medio acuoso; los complejos formados entre bases nitrogenadas y ZNT, son más estables; en comparación con los formados con ANT; ya que, presentan un menor ΔE . El estudio realizado por Meng *et al.*; mostró, que existe la posibilidad de utilizar nanotubos tipo ZNT, como medio para la detección y diferenciación de bases nitrogenadas, haciendo uso de su carga eléctrica; ya que, existen variaciones sustanciales, entre

las cargas de los complejos, formados con las distintas bases nitrogenadas.[87] En el presente trabajo, se pudo observar, que existen variaciones en la distribución de los orbitales, de cada complejo, apoyando los resultados de Meng et al.; ya que, la distribución de los orbitales, es lo que determinan la carga.

Con respecto a la distancia, entre los componentes de los complejos, que el grupo de Meng *et al.* Calculó; se observa, que son muy similares, a los que se obtuvieron en los cálculos realizados, para el presente trabajo.

Una observación importante, ha sido que, lejos de las expectativas, donde se esperaba que los complejos de purinas, así como los nucleósidos y nucleótidos, derivados de estas mismas (en el caso de C₆₀), formaran los complejos más estables; se obtuvo, que en el caso de los complejos con ANT y ZNT, termina produjo los complejos más estables; ya que, los valores de ΔE calculados, en comparación con las demás bases nitrogenadas es menor.

Lo anterior, se puede atribuir al grupo metilo, que le proporciona una mayor hidrofobicidad. Un caso similar es el de los complejos formados con 5mC, que cuenta con el mismo sustituyente (CH₃), y que en ambos, es el que tiene el contacto más corto, con la NPC a la que se ha asociado.

Sobre la distribución, y variación de la brecha HOMO-LUMO, poco se ha estudiado en la bibliografía. En nuestro trabajo, se observó, principalmente con las bases nitrogenadas, que el carácter de distribución de HOMO y LUMO, se divide en 6 grupos; donde, en general, los derivados de pirimidinas, son los que mayoritariamente, pierden distribución de densidad del orbital HOMO, al formar los complejos. Esto sucede, tanto en los complejos de C₆₀, como con los de fulleroides ANT y ZNT.

En cuanto a la distribución de densidad de HOMO y LUMO, en los nucleótidos. Tanto los de desoxirribosa como de ribosa (en sus complejos con C₆₀); tienen un aumento, en el número de situaciones posibles, cuando se cambia la condición de vacío, por la condición de medio acuoso.

Caso similar, sucede con el grupo de los nucleótidos (también en sus complejos con C_{60}). Se puede explicar esta observación, por la hidratación del componente de ácido nucleico; ya que, este proceso, reduce el grado de hidrofobicidad, y la interacción con C_{60} se debilita, provocando un acomodo diferente en la distribución electrónica, y por ende, un cambio en la geometría de los complejos.

8. CONCLUSIONES

Por medio de la comparación, de los resultados de cálculos DFT obtenidos, se puede llegar a las siguientes conclusiones:

1. La fuerza de interacción en condiciones de vacío, aumenta con el tamaño de la NPC, obteniendo ΔE con valores de: -6.44 a -10.17 kcal/mol, para C₆₀; -8.55 a -13.93 kcal/mol, para ANT; y -10.72 a -17.09 kcal/mol, para ZNT. Siendo mayores para las purinas, en comparación con las pirimidinas. La estabilidad de los complejos formados con las bases nitrogenadas, en condiciones de vacío y orden decreciente, se encuentra de la siguiente manera: G>5mC>A>C>T>U, para C₆₀; G>A>5mC>C>T>U, para ANT; y G>5mC>A>C>T>U, para ZNT.
2. La adición de la pentosa, para formar complejos con nucleósidos en condiciones de vacío, produce cambios en la fuerza de interacción con C₆₀, dando valores de ΔE de: -9.78 a -21.53 kcal/mol ($\Gamma\bullet$), y -9.82 a -22.84 kcal/mol ($\bullet\Gamma$), para los nucleósidos de desoxirribosa; -4.40 a -13.97 kcal/mol ($\Gamma\bullet$), y -9.74 a -15.55 kcal/mol ($\bullet\Gamma$), para los nucleósidos de ribosa; manteniéndose más altos en el caso de las purinas, en comparación con las pirimidinas; solo en los complejos de ribonucleótidos. La estabilidad de los complejos formados con nucleósidos, en condiciones de vacío y orden decreciente, es la siguiente: dT>dU>dG>dA>d5mC>dC ($\Gamma\bullet$) y dT>dU>dG>d5mC>dC>dA ($\bullet\Gamma$), para los desoxirribonucleósidos; rA>r5mC>rG>rC>rT>rU ($\Gamma\bullet$) y rA>rG>rC>rT>rU>r5mC ($\bullet\Gamma$), para los ribonucleósidos.
3. Con la adición del ácido fosfórico a los nucleósidos, aumentan los valores de energía, en condiciones de vacío. Los valores obtenidos, en este caso son: -4.20 a -20.06 kcal/mol ($\Gamma\bullet$) y -4.72 a -10.96 kcal/mol ($\bullet\Gamma$), para los nucleótidos de desoxirribosa; -7.56 a -20.32 kcal/mol ($\Gamma\bullet$) y -7.85 a -14.80 kcal/mol ($\bullet\Gamma$), para los nucleótidos de ribosa. La estabilidad de los complejos

formados con nucleótidos, en condiciones de vacío y orden decreciente, es la siguiente: dGMP>dAMP>d5mCMP>dTMP>dUMP>dCMP ($\Gamma\bullet$) y dAMP>d5mCMP>dCMP>dUMP>dTMP>dGMP ($\bullet\Gamma$), para los complejos de desoxirribonucleótidos; r5mCMP>rAMP>rTMP>rGMP>rUMP>rCMP ($\Gamma\bullet$) y rGMP>rAMP>rTMP>rCMP>rUMP>r5mCMP ($\bullet\Gamma$), para los complejos de ribonucleótidos.

4. En condiciones de medio acuoso, los valores de ΔE , calculados para complejos de bases nitrogenadas fueron: -5.77 a -8.09 kcal/mol, para los complejos formados con C₆₀; -6.47 a -13.10 kcal/mol, para complejos de ANT, y -7.41 a -14.26 kcal/mol, para complejos de ZNT. El orden decreciente de la fuerza de interacción, en los complejos formados es: G>T>A>5mC>C>U, para C₆₀; T>G>A>5mC>C>U, para ANT; y T>G>A>5mC>C>U, para ZNT.
5. En la formación de complejos entre nucleósidos y C₆₀, se obtuvieron valores ΔE de: -6.43 a -10.75 kcal/mol ($\Gamma\bullet$), y -5.51 a -10.40 kcal/mol ($\bullet\Gamma$), para los desoxirribonucleósidos; -3.81 a -8.95 kcal/mol ($\Gamma\bullet$), y -7.89 a -9.67 kcal/mol ($\bullet\Gamma$), para los ribonucleósidos. El orden decreciente de la fuerza de interacción, que presentaron los nucleósidos es el siguiente: dG>d5mC>dC>dU>dT>dA ($\Gamma\bullet$), y dG>d5mC>dU>dC>dT>dA ($\bullet\Gamma$), para los desoxirribonucleótidos; rA>r5mC>rG>rT>rC>rU ($\Gamma\bullet$), y rG>rA>rT>rC>r5mC>rU ($\bullet\Gamma$), para los ribonucleótidos.
6. La formación de complejos entre nucleótidos y C₆₀, mostró valores de ΔE de: -4.76 a -16.42 kcal/mol ($\Gamma\bullet$), y -5.10 a -10.31 kcal/mol ($\bullet\Gamma$), para los desoxirribonucleótidos; -2.08 a -19.14 kcal/mol ($\Gamma\bullet$), y -5.30 a -10.03 kcal/mol ($\bullet\Gamma$), para los ribonucleótidos. En cuanto a la fuerza de interacción, se obtuvieron los siguientes ordenes decrecientes: dGMP>dAMP>d5mCMP>dTMP>dUMP>dCMP ($\Gamma\bullet$), y

dCMP>dTMP>dAMP>d5mCMP>dUMP>dGMP ($\bullet\Gamma$), para los desoxirribonucleótidos; rGMP>rAMP>r5mCMP>rTMP>rCMP>rUMP ($\Gamma\bullet$), y rTMP>rGMP>rAMP>rCMP>r5mCMP>rUMP ($\bullet\Gamma$), para los ribonucleótidos.

7. En la mayoría de los complejos formados, la brecha HOMO-LUMO aumenta cuando se cambian las condiciones del medio, de vacío a medio acuoso. Permitiendo en la mayoría, que los derivados de pirimidinas C, T y U, compartan la densidad del orbital HOMO con los componentes de NPC, en el complejo.
8. Finalmente, se puede concluir, que tanto el medio, así como la orientación molecular, utilizada para las simulaciones de complejación, generó diferencias sustanciales en los cálculos de ΔE , tanto en los nucleósidos como en nucleótidos. Permitiendo que en ciertos casos, derivados de pirimidinas, muestren mayor fuerza de interacción. Estos datos, se encuentran fuera de los esperados en la hipótesis, donde se planteaba, que los derivados de purinas serían los que formarían complejos más estables. Además, se demostró, que los componentes de ácidos nucleicos, así como sus derivados, pueden formar complejos estables con modelos de nanopartículas de carbono; tales como fullereno C₆₀, ANT y ZNT, siendo con estos últimos, los complejos más estables.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Fári, M.G. and U.P. Kralovánszky, *The founding father of biotechnology: Károly (Karl) Ereky*. International journal of horticultural science, 2006. **12**(1): p. 9-12.
2. Duque, J.P., *Biotecnología, Panorámica de un sector*. 2010, La Coruña, Spain: Gesbiblio, S. L.
3. Roco, M.C., *Nanotechnology's future*. Scientific American, 2006. **295**(2): p. 39-39.
4. Roco, M.C., *Converging science and technology at the nanoscale: opportunities for education and training*. Nature biotechnology, 2003. **21**(10): p. 1247-1249.
5. Roco, M.C., *Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine*. Current opinion in biotechnology, 2003. **14**(3): p. 337-346.
6. Suess, H.E. and H.C. Urey, *Abundances of the elements*. Reviews of Modern Physics, 1956. **28**(1): p. 53.
7. Greenwood, N.N. and A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*. Elsevier, 2012, 1984: p. 1600.
8. Spencer, J.N., G.M. Bodner, and L.H. Rickard, *Química: Estructura y dinámica*. 2000, Distrito Federal, México: Compañía Editorial Continental.
9. Morrison, R.T. and R.N. Boyd, *Química orgánica*. 1998, Distrito Federal, México: Pearson Educación.
10. Urey, H.C., *The abundances of the elements*. Physical Review, 1952. **88**(2): p. 248.
11. Kroto, H.W., et al., *C 60: buckminsterfullerene*. Nature, 1985. **318**(6042): p. 162-163.
12. Kroto, H., *The stability of the fullerenes C_n, with n= 24, 28, 32, 36, 50, 60 and 70*. Nature, 1987. **329**(6139): p. 529-531.
13. Hirsch, A., *Addition reactions of buckminsterfullerene (C60)*. Synthesis, 1995. **1995**(08): p. 895-913.
14. Kharissova, O.V. and U.O. Méndez, *La estructura del fullereno C60 y sus aplicaciones*. Ciencia UANL, 2002(4): p. 475-479.
15. Partha, R. and J.L. Conyers, *Biomedical applications of functionalized fullerene-based nanomaterials*. International journal of nanomedicine, 2009. **4**: p. 261.
16. Radushkevich, L. and V. Lukyanovich, *About the structure of carbon formed by thermal decomposition of carbon monoxide on iron substrate*. J. Phys. Chem.(Moscow), 1952. **26**: p. 88-95.
17. Oberlin, A., M. Endo, and T. Koyama, *Filamentous growth of carbon through benzene decomposition*. Journal of crystal growth, 1976. **32**(3): p. 335-349.
18. Ebbesen, T. and P. Ajayan, *Large-scale synthesis of carbon nanotubes*. Nature, 1992. **358**(6383): p. 220-222.
19. Iijima, S., *Helical microtubules of graphitic carbon*. Nature, 1991. **354**(6348): p. 56-58.
20. Daenen, M.I., et al., *The wondrous world of carbon nanotubes*. Eindhoven University of Technology, 2003. **27**.
21. Merkoši, A., *Carbon nanotubes in analytical sciences*. Microchimica Acta, 2006. **152**(3-4): p. 157-174.
22. Meyyappan, M., *Carbon nanotubes: science and applications*. 2004: CRC press.
23. Moradi, O., et al., *Carbon nanotubes: A review of chemistry principles and reactions*. Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures, 2012. **20**(2): p. 138-151.
24. Aschberger, K., et al., *Review of carbon nanotubes toxicity and exposure - Appraisal of human health risk assessment based on open literature*. Critical reviews in toxicology, 2010. **40**(9): p. 759-790.
25. Upadhyayula, V.K., et al., *Adsorption kinetics of Escherichia coli and Staphylococcus aureus on single-walled carbon nanotube aggregates*. Water Science and Technology, 2008. **58**(1): p. 179.
26. Kam, N.W.S. and H. Dai, *Carbon nanotubes as intracellular protein transporters: generality and biological functionality*. Journal of the American Chemical Society, 2005. **127**(16): p. 6021-6026.
27. Shi Kam, N.W., et al., *Nanotube molecular transporters: internalization of carbon nanotube-protein conjugates into mammalian cells*. Journal of the American Chemical Society, 2004. **126**(22): p. 6850-6851.

28. Feazell, R.P., et al., *Soluble single-walled carbon nanotubes as longboat delivery systems for platinum (IV) anticancer drug design*. Journal of the American Chemical Society, 2007. **129**(27): p. 8438-8439.
29. Basiuk, V.A. and A. Cruz-Gregorio, *Interaction of L-Valine Homopeptides with Fullerene C60*. Journal of Computational and Theoretical Nanoscience, 2012. **9**: p. 922-930.
30. Liu, Z., et al., *Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment*. Cancer research, 2008. **68**(16): p. 6652-6660.
31. Pantarotto, D., et al., *Immunization with peptide-functionalized carbon nanotubes enhances virus-specific neutralizing antibody responses*. Chemistry & biology, 2003. **10**(10): p. 961-966.
32. Liu, S., et al., *Gene profiling after knocking-down expression of nucleostemin in Hela cells using oligonucleotide DNA microarray*. Journal of experimental & clinical cancer research: CR, 2006. **25**(4): p. 575-583.
33. Sirdeshmukh, R., K. Teker, and B. Panchapakesan. *Biological functionalization of carbon nanotubes*. in *MRS Proceedings*. 2004. Cambridge Univ Press.
34. Chen, R.J., et al., *Noncovalent functionalization of carbon nanotubes for highly specific electronic biosensors*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. **100**(9): p. 4984-4989.
35. Da Ros, T., et al., *Efficient charge separation in porphyrin-fullerene-ligand complexes*. Chemistry A European Journal, 2001. **7**(4): p. 816-827.
36. Ouyang, X., et al., *A carbon nanoparticle-based low-background biosensing platform for sensitive and label-free fluorescent assay of DNA methylation*. Chemical Communications, 2012. **48**(1): p. 88-90.
37. Lin, Y., W. Yantasee, and J. Wang, *Carbon nanotubes (CNTs) for the development of electrochemical biosensors*. Front. Biosci, 2005. **10**(492-505): p. 582.
38. Bakry, R., et al., *Medicinal applications of fullerenes*. International journal of nanomedicine, 2007. **2**(4): p. 639.
39. Marcorin, G.L., et al., *Design and synthesis of novel [60] fullerene derivatives as potential HIV aspartic protease inhibitors*. Organic letters, 2000. **2**(25): p. 3955-3958.
40. Mashino, T., et al., *Human immunodeficiency virus-reverse transcriptase inhibition and hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase inhibition activities of fullerene derivatives*. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2005. **15**(4): p. 1107-1109.
41. Barone, P.W., et al., *Near-infrared optical sensors based on single-walled carbon nanotubes*. Nature Materials, 2005. **4**(1): p. 86-92.
42. Bolskar, R.D., et al., *First soluble M@ C60 derivatives provide enhanced access to metallofullerenes and permit in vivo evaluation of Gd@ C60 [C (COOH) 2] 10 as a MRI contrast agent*. Journal of the American Chemical Society, 2003. **125**(18): p. 5471-5478.
43. Ou, Z., et al., *Functional single-walled carbon nanotubes based on an integrin $\alpha_5\beta_1$ monoclonal antibody for highly efficient cancer cell targeting*. Nanotechnology, 2009. **20**(10): p. 105102.
44. Sitharaman, B., et al., *Superparamagnetic gadonanotubes are high-performance MRI contrast agents*. Chemical Communications, 2005(31): p. 3915-3917.
45. Mroz, P., et al., *Functionalized fullerenes mediate photodynamic killing of cancer cells: Type I versus Type II photochemical mechanism*. Free Radical Biology and Medicine, 2007. **43**(5): p. 711-719.
46. Hirlekar, R., et al., *Carbon nanotubes and its applications: a review*. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2009. **2**(4): p. 17-27.
47. Zhang, Y., Y. Bai, and B. Yan, *Functionalized carbon nanotubes for potential medicinal applications*. Drug discovery today, 2010. **15**(11): p. 428-435.
48. Leavens, T.L., et al., *Evaluation of perfused porcine skin as a model system to quantitate tissue distribution of fullerene nanoparticles*. Toxicology letters, 2010. **197**(1): p. 1-6.
49. Bullard-Dillard, R., et al., *Tissue sites of uptake of 14 C-labeled C 60*. Bioorganic Chemistry, 1996. **24**(4): p. 376-385.
50. Kato, S., et al., *Defensive effects of fullerene-C60/liposome complex against UVA-induced intracellular reactive oxygen species generation and cell death in human skin keratinocytes*

- HaCaT*, associated with intracellular uptake and extracellular excretion of fullerene-C60. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2010. **98**(2): p. 144-151.
51. Lin, A.M., et al., *Differential effects of carboxyfullerene on MPP+/MPTP-induced neurotoxicity*. *Neurochemistry international*, 2004. **44**(2): p. 99-105.
 52. Nelson, M.A., et al., *Effects of acute and subchronic exposure of topically applied fullerene extracts on the mouse skin*. *Toxicology and industrial health*, 1992. **9**(4): p. 623-630.
 53. Tsuchiya, T., et al., *Novel harmful effects of [60] fullerene on mouse embryos in vitro and in vivo*. *FEBS letters*, 1996. **393**(1): p. 139-145.
 54. Huczko, A., et al., *Physiological testing of carbon nanotubes: are they asbestos-like?* *Fullerene science and technology*, 2001. **9**(2): p. 251-254.
 55. Lehninger, A., D. Nelson, and M. Cox, *Nucleotides and nucleic acids*. *Principles of biochemistry*, 2013: p. 324-357.
 56. Nelson, D.L. and M.M. Cox, *Glycolysis, gluconeogenesis, and the pentose phosphate pathway*. *Lehninger, Principles of Biochemistry*, 2013: p. 521-559.
 57. Lehninger, A., D. Nelson, and M.M. Cox, *Biosynthesis of amino acids, nucleotide, and related molecules*. *Principles of Biochemistry* (Worth, New York), 2013: p. 688-734.
 58. Gómez, L.M., M.C. Páez, and J.M. Anaya, *Epigenética y epigenómica de la artritis reumatoide*. 2006: Red Revista Med.
 59. Miranda, T.B. and P.A. Jones, *DNA methylation: the nuts and bolts of repression*. *Journal of cellular physiology*, 2007. **213**(2): p. 384-390.
 60. Fernández Gianotti, T. and C.J. Pirola, *Epigenética y síndrome metabólico*. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 2015. **52**(1): p. 35-44.
 61. Cortellino, S., et al., *Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair*. *Cell*, 2011. **146**(1): p. 67-79.
 62. Rodrigues, D.F. and M. Elimelech, *Toxic effects of single-walled carbon nanotubes in the development of E. coli biofilm*. *Environmental science & technology*, 2010. **44**(12): p. 4583-4589.
 63. Basiuk, V.A., et al., *Systemic phytotoxic impact of as-prepared carbon nanotubes in long-term assays: a case study of Parodia ayopayana (Cactaceae)*. *Science of Advanced Materials*, 2013. **5**(10): p. 1337-1345.
 64. Lucarelli, M., et al., *Innate defence functions of macrophages can be biased by nano-sized ceramic and metallic particles*. *European cytokine network*, 2004. **15**(4): p. 339-346.
 65. Pulskamp, K., S. Diabaté, and H.F. Krug, *Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants*. *Toxicology letters*, 2007. **168**(1): p. 58-74.
 66. Jovanović, B. and D. Palić, *Immunotoxicology of non-functionalized engineered nanoparticles in aquatic organisms with special emphasis on fish—Review of current knowledge, gap identification, and call for further research*. *Aquatic toxicology*, 2012. **118**: p. 141-151.
 67. Salvador-Morales, C., et al., *Effects of covalent functionalization on the biocompatibility characteristics of multi-walled carbon nanotubes*. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 2008. **8**(5): p. 2347-2356.
 68. Tao, X., et al., *Effects of aqueous stable fullerene nanocrystal (nC 60) on copper (trace necessary nutrient metal): enhanced toxicity and accumulation of copper in Daphnia magna*. *Chemosphere*, 2013. **92**(9): p. 1245-1252.
 69. Cha, Y.J., J. Lee, and S.S. Choi, *Apoptosis-mediated in vivo toxicity of hydroxylated fullerene nanoparticles in soil nematode Caenorhabditis elegans*. *Chemosphere*, 2012. **87**(1): p. 49-54.
 70. Jia, G., et al., *Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene*. *Environmental science & technology*, 2005. **39**(5): p. 1378-1383.
 71. Kim, K.-T., et al., *Embryonic toxicity changes of organic nanomaterials in the presence of natural organic matter*. *Science of The Total Environment*, 2012. **426**: p. 423-429.
 72. Basiuk, V.A. and M. Bassiuk, *Interaction of amino acids with single-walled carbon nanotubes: insights from density functional theory calculations*. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 2008. **5**(7): p. 1205-1209.

73. De Leon, A., A.F. Jalbout, and V.A. Basiuk, *SWNT–amino acid interactions: A theoretical study*. Chemical Physics Letters, 2008. **457**(1): p. 185-190.
74. De Leon, A., A.F. Jalbout, and V.A. Basiuk, *[80] Fullerene–amino acid interactions: Theoretical insights*. International Journal of Quantum Chemistry, 2010. **110**(4): p. 953-959.
75. De Leon, A., A.F. Jalbout, and V.A. Basiuk, *Fullerene–amino acid interactions. A theoretical study*. Chemical physics letters, 2008. **452**(4): p. 306-314.
76. Basiuk, V.A. and M. Bassiuk, *Interaction of Short Homopeptides of Glycine and L-Alanine with Fullerene C60*. Journal of Computational and Theoretical Nanoscience, 2011. **8**(2): p. 243-252.
77. Zheng, M., et al., *DNA-assisted dispersion and separation of carbon nanotubes*. Nat Mater, 2003. **2**(5): p. 338-42.
78. An, H., et al., *DNA binding and aggregation by carbon nanoparticles*. Biochem Biophys Res Commun, 2010. **393**(4): p. 571-6.
79. Ningning Zhu, Z.C., Pingang He, *Electrochemical DNA biosensors based on platinum nanoparticles combined carbon nanotubes*. Analytica Chimica Acta, 2005. **545**(1): p. 21-26.
80. Sun, W., et al., *Direct electrocatalytic oxidation of adenine and guanine on carbon ionic liquid electrode and the simultaneous determination*. Biosens Bioelectron, 2008. **24**(4): p. 994-9.
81. Zhou, S.T., Piotr; Sun, Lili; Hou, Sen; Li, Hongguang *Sugar-Functionalized Fullerenes*. Current Organic Chemistry, June 2016. **20**: p. 1490-1501.
82. Uppenbrink, J., *Sugar Coating Fullerenes*. Science, 2000. **298**(5482): p. 1109.
83. Zhao, X. and J.K. Johnson, *Simulation of adsorption of DNA on carbon nanotubes*. Journal of the American Chemical Society, 2007. **129**(34): p. 10438-10445.
84. Klamt, A. and G. Schüürmann, *COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient*. J . Chem. Soc. Perkin Trans., 1993. **2**(5): p. 799-805.
85. Delley, B., *The conductor-like screening model for polymers and surfaces*. Mol. Simul., 2006. **32**: p. 117-123.
86. Das, A., et al., *Binding of nucleobases with single-walled carbon nanotubes: Theory an experiment*. Chemical Physics Letters, 2008. **453**: p. 266-273.
87. Meng, S., et al., *DNA nucleoside interaction and identification with carbon nanotubes*. nano letters, 2007. **7**(1): p. 45-50.