



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**“Modelado computacional de la interacción de nanopartículas de óxidos metálicos de la primera serie de transición; Ni, Cu o Zn con potencial actividad bactericida, con moléculas constituyentes de la pared celular bacteriana.”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**INGENIERO QUÍMICO**

**P R E S E N T A:**

**KEVIN ALEJANDRO CARVAJAL GÓMEZ**



Ciudad Universitaria, CD. MX. 2023



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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE: MARÍN BECERRA ARMANDO**  
**VOCAL: CHAVEZ MARTÍNEZ MARGARITA**  
**SECRETARIO: TORRES HERNÁNDEZ ANA ELIZABETH**  
**1er. SUPLENTE: COSIO CASTAÑEDA CARLOS**  
**2º SUPLENTE: GARCÍA MORA JESÚS**

**ASESORA DEL TEMA:**

Dra. Ana Elizabeth Torres Hernández

\_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE:**

Kevin Alejandro Carvajal Gómez

\_\_\_\_\_

## Resumen

Mediante el presente proyecto se construyeron los modelos de nanopartículas de los óxidos metálicos de níquel, cobre y zinc y se estudiaron computacionalmente sus propiedades electrónicas e interacciones con biomoléculas pertenecientes a la pared celular bacteriana (L-alanina, D-glutamina, L-lisina, D-alanina, glicina y N-acetilglucosamina), mediante la teoría de funcionales de la densidad (DFT). Se analizaron los espectros de infrarrojo obtenidos teóricamente y se determinaron las energías de adsorción. A partir de los resultados obtenidos, se detectó la formación de los productos abstracción de hidrógeno de aminoácidos al interactuar con los óxidos metálicos; en particular en las interacciones del cúmulo de ZnO y alanina, en el cúmulo de NiO al interactuar con glicina y L-alanina, así como en la interacción de CuO y glicina, acompañado de la posible formación de radicales o especies iónicas de las biomoléculas correspondientes. Esto pudiera contribuir a la actividad bactericida de nanopartículas basadas en estos óxidos metálicos. Se obtuvieron vibraciones IR características para las interacciones de los sistemas que contienen Cu y Ni con glicina o del óxido de Zn con L-alanina que pudieran contribuir a la identificación de interacciones de componentes de la pared celular de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas mediante espectroscopía IR.

## **AGRADECIMIENTOS.**

Al proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-409 por los recursos de supercómputo proporcionados.

A DGAPA-PAPIIT por los recursos otorgados para la realización del trabajo, través del proyecto IA202521.

Al ICAT por la beca otorgada para titulación.

Los resultados del trabajo fueron presentados en el congreso Latin-XChem 2022 en el formato de cartel "Modelado computacional de nanopartículas de óxidos de Ni, Cu o Zn con potencial actividad bactericida".

A la Dra. América Vázquez Olmos por su asesoría en cuanto a aspectos experimentales de este tipo de estudios.

## Índice de contenido.

Resumen .....	2
1. Introducción.....	5
1.1 Propiedades físicas y químicas de las nanopartículas de CuO, NiO y ZnO.....	7
1.1.1 Nanopartículas de cuo y en su fase en bulto.....	7
1.2 Nanopartículas de óxidos metálicos y su fase en bulto .....	9
1.2.1 Nanopartículas de CuO y su fase en bulto.....	9
1.2.2 Nanopartículas de NiO y su fase en bulto .....	10
1.2.3 Nanopartículas de ZnO y su fase en bulto .....	12
1.3. Mecanismos de acción antimicrobiana de las NPs de óxidos metálicos .....	13
1.4 Componentes de la pared celular de bacterias .....	18
1.5 Interacciones de las nanopartículas de óxidos metálicos y biomoléculas .....	21
1.6 Modelado computacional de óxidos de nanopartículas metálicas .....	25
2. Hipótesis y objetivos .....	29
3. Metodología .....	30
4. Resultados y discusión .....	32
4.1 Interacción de D-alanina con los cúmulos de óxidos metálicos.....	38
4.2 Interacción de D-glutamina con los cúmulos de óxidos metálicos .....	41
4.3 Interacción de glicina con los cúmulos de óxidos metálicos .....	44
4.4 Interacción de la L-alanina con los cúmulos de óxidos metálicos .....	47
4.5 Interacción de la L-lisina con los cúmulos de óxidos metálicos .....	50
4.6 Interacción de la N-acetilglucosamina con los cúmulos de óxidos metálico.....	53
Conclusiones.....	58
Apéndice .....	60
Referencias .....	61

## 1. Introducción

Los óxidos metálicos de la primera serie de transición han sido de interés por sus aplicaciones médicas debido a que presentan actividad antimicrobiana<sup>1</sup>. Se ha determinado que cuando estos se encuentran en forma de nanopartículas presentan propiedades físicas y químicas distintas que sus estructuras en bulto. Por ejemplo, las nanopartículas (NPs) de cobre son estables en mezclas de polímeros o macromoléculas. Estas poseen una actividad catalítica más alta que el material en bulto. Se han utilizado para sensores de gas, celdas solares, para descontaminación de agua y en agricultura. Por otro lado, el óxido de zinc es un material semiconductor. Es barato e inocuo para el ambiente. Se utiliza en celdas solares y en forma de nanopartículas se utiliza como bloqueador solar y también presenta propiedades antifúngicas<sup>2</sup>.

Las nanopartículas de óxidos metálicos de cobre, níquel y zinc han sido sintetizadas por el grupo académico de Sistemas Híbridos y Nanoespectroscopía del ICAT-UNAM. Son potenciales agentes antibacterianos que pudieran contrarrestar el problema de resistencia a los antibióticos que dificulta el tratamiento de infecciones nosocomiales<sup>3</sup>. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo involucrado en la acción bactericida de dichas nanoestructuras, lo cual es importante para el desarrollo de nuevos nanomateriales que combatan infecciones bacterianas de manera eficiente. Algunos mecanismos propuestos para el efecto bactericida de las NPs contemplan la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que ocasionan el estrés oxidativo de la célula, la extracción de cationes de las NPs y transporte hacia la pared celular, lo que puede ocasionar la apoptosis y, finalmente, la acumulación de NPs en la pared bacteriana lo que provoca alteraciones en la permeabilidad. El tamaño de las NPs favorece su contacto con la pared celular que contiene, entre otros componentes, aminoácidos (L-alanina, ácido D-glutámico, L-lisina, D-alanina, Glicina, ácido diaminopimélico), así como polisacáridos (N-acetil-glucosamina y ácido N-cetilmurámico)<sup>4,5</sup>.

Cuando la superficie de la nanopartícula metálica y la de un compuesto biológico entran en contacto ocurren interacciones físico químicas en la interfase. Las interacciones pueden ser a través de la fisisorción, que comprende la atracción entre el adsorbato y adsorbente a través de fuerzas de Van der Waals, interacciones electrostáticas, o bien mediante la quimisorción formando enlaces covalentes o de hidrógeno<sup>6</sup>.

Desde el punto de vista experimental se plantea la posibilidad de interacciones químicas de la nanopartícula de óxido metálico con los componentes de la pared celular bacteriana, lo cual pudiera conducir al rompimiento de la pared celular. Las interacciones entre las NPs y las biomoléculas presentes en la pared celular mencionadas previamente pueden explorarse a través de métodos espectroscópicos. Para apoyar la caracterización, en estado sólido, de estas se realizarán cálculos a primeros principios.

Se sabe que la teoría de funcionales de la densidad (DFT) permite determinar computacionalmente las propiedades de sistemas de gran tamaño (1000 átomos) y se ha convertido en una herramienta útil para el modelado computacional de nanomateriales<sup>7</sup>.

Por lo tanto, en el presente trabajo se realizó un análisis computacional para estudiar primeramente las propiedades estructurales, electrónicas y magnéticas de modelos de nanopartículas de óxidos metálicos de níquel, cobre y zinc y posteriormente se estudiaron las interacciones de las NPs y algunas biomoléculas constituyentes de la pared celular de bacterias Gram positivas o Gram negativas. Como se mencionó anteriormente, a partir de este estudio se espera identificar sitios de coordinación o interacción para apoyar la caracterización experimental por espectroscopia infrarroja, a partir de los espectros obtenidos teóricamente.

## 1.1 Propiedades físicas y químicas de las nanopartículas de CuO, NiO y ZnO.

### 1.1.1 Nanopartículas de CuO y en su fase en bulto

El CuO en su fase en bulto es de color negro y cristaliza en una red monoclinica en la que el átomo de cobre está coordinado a cuatro átomos de oxígeno situados en las orillas de un paralelogramo rectangular.<sup>8</sup> Su celda unitaria contiene 22 átomos (Figura 1). Es un semiconductor tipo “p” con un bandgap de entre 1.2 y 2.16 eV. Se menciona que un semiconductor tipo p presenta deficiencia de electrones en su banda de valencia conocidos como huecos, los cuales actúan como portadores de carga.

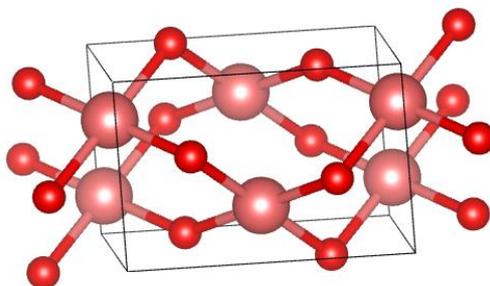


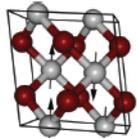
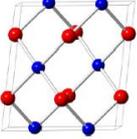
Figura 1. Celda unitaria utilizada para construir la nanopartícula de CuO.

Parámetros de red en Å:  $a = 4.68$ ,  $b = 3.42$ ,  $c = 5.12$ .<sup>9</sup>

Las nanopartículas de óxido de cobre (CuO) presentan una amplia variedad de propiedades, Ya-Nan Chang y colaboradores<sup>1</sup> mencionan que el CuO presenta superconductividad a altas temperaturas. De igual manera, Singh y colaboradores<sup>10</sup> citan diferentes artículos donde se mencionan los usos de NPs de CuO como catalizadores, baterías y en aplicaciones médicas por su actividad antimicrobiana, Karthik y colaboradores<sup>11</sup> investigaron las propiedades antimicrobianas de las nanopartículas de CuO para las cuales encontraron una excelente actividad contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

En cuanto a sus propiedades ópticas, es importante mencionar que existen diferencias entre las nanopartículas de CuO y su fase en bulto. En la tabla 1 se presentan las diferencias que existen entre las propiedades calculadas para NPs de óxido de cobre en un modelo de cúmulo con un tamaño de 14 átomos, a través la teoría de funcionales de la densidad (LDA + U) por Markus H. y colaboradores<sup>12</sup> y la fase en bulto de CuO modelada a nivel DFT + U y PBE por Abhishek K. M. y colaboradores<sup>13</sup>, esto en comparación con los datos experimentales de la celda unitaria de la fase bulto de CuO mencionados por los autores.

Tabla 1. Comparación de resultados teóricos entre las NPs y fase en bulto de CuO con datos experimentales. U se refiere al valor de la corrección de Hubbard en la aproximación DFT + U.

Autores/Sistema	U (eV)	Parámetros de red (Å)	Distancia de enlace Cu-O (Å)	Band gap (eV)	Geometría
Markus H. y colaboradores <sup>12</sup> NPs	7.5	a = 4.58 b = 3.35 c = 5.03	1.92	1.39	
Abhishek K. M. y colaboradores <sup>13</sup> Fase bulto	7	a = 4.68 b = 3.48 c = 5.15	1.96	1.53	
Experimental	-	a = 4.68 b = 3.42 c = 5.12	1.95	1.40-1.70	-

Como se puede ver, a partir de los resultados en la tabla 1, los parámetros de red son menores para la nanopartícula en comparación con los parámetros de la celda unitaria de la fase en bulto y el bandgap disminuye su valor con el tamaño del sistema.

## **1.2 Nanopartículas de óxidos metálicos y su fase en bulto**

### **1.2.1 Nanopartículas de CuO y su fase en bulto**

El CuO presenta un estado antiferromagnético en su fase bulto con temperaturas de Néel (propiedad específica de cada material, en la cual por encima desaparece el efecto antiferromagnético en los materiales, y se comportan entonces como materiales paramagnéticos simples, esto es que los momentos magnéticos se alinean paralelamente en presencia de un campo magnético externo) desde 213 K a 230 K. La transición antiferromagnética del CuO tiene lugar en dos etapas: cerca de 230 K conduce a un orden antiferromagnético desmedido y cerca de los 213 K sufre una transición de primer orden hacia un orden antiferromagnético medido.<sup>14</sup>

Las propiedades magnéticas del CuO nanoestructurado dependen significativamente de sus dimensiones, morfología y anisotropía de las nanopartículas. Un diámetro de 10 nm es el tamaño crítico para que las nanopartículas de CuO muestren un comportamiento ferromagnético.<sup>15</sup>

## 1.2.2 Nanopartículas de NiO y su fase en bulto

El NiO en su fase en bulto tiene una estructura cristalina cúbica tipo cloruro de sodio con un parámetro de red de 4.17 Å. A baja temperatura, este material presenta un bandgap grande (cerca a 2.4 eV) asociado con una localización de los electrones 3d. Debajo de la temperatura de Néel ( $T = 523$  K) presenta un comportamiento antiferromagnético y sufre un cambio de fase cristalina de cúbica a un romboedro distorsionado. De igual manera, se ha observado que la localización de los electrones d (y f) pueden ser descritas a través de cálculos basados en DFT.<sup>16</sup>

La celda unitaria que se utilizó tiene 57 átomos (Figura 2). El band gap de su fase en bulto se encuentra entre 3.6 y 4.0 eV, puede presentar un color verde o negro. El color negro sugiere una forma no estequiométrica del NiO.<sup>17</sup>

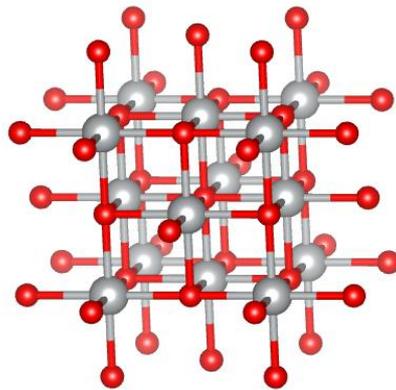


Figura 2. Celda unitaria de partida para construir la nanopartícula de NiO.

Parámetros de red en Å:  $a = 4.16$ ,  $b = 4.16$ ,  $c = 4.16$ .<sup>18</sup>

En cambio, las nanopartículas tienen una naturaleza de semiconductor tipo p con un bandgap de entre 2.45 y 3.12 eV.<sup>17</sup> Las nanopartículas de NiO tienen propiedades magnéticas que dependen del tamaño, estructura cristalina y morfología. Por ejemplo, se ha encontrado que nanopartículas con tamaños de entre 6-24 nm mostraron un pequeño momento magnético a temperatura ambiente, mientras que nanopelículas de entre 4-6 nm mostraron un comportamiento paramagnético. Se ha propuesto que las propiedades magnéticas en la nanopartícula pueden originarse por dislocaciones en los cristales.<sup>19</sup>

Las nanopartículas de óxido de níquel han sido de gran interés debido a sus propiedades ópticas, eléctricas, magnéticas, térmicas y mecánicas, esto le permite tener diversas aplicaciones en cátodos de baterías, películas electrocrómicas, electrodos de pilas de combustible, sensores de gas, dispositivos fotovoltaicos y materiales magnéticos.<sup>20</sup>

### 1.2.3 Nanopartículas de ZnO y su fase en bulto

El ZnO tiene una estructura tipo hexagonal de wurtzita, las otras formas estructurales del ZnO son de tipo cúbicas. Este material presenta un band gap inusual de semiconductor de 3.4 eV a baja temperatura.<sup>21</sup>

La celda unitaria que se utilizó se muestra en la figura 3 y contiene 13 átomos.

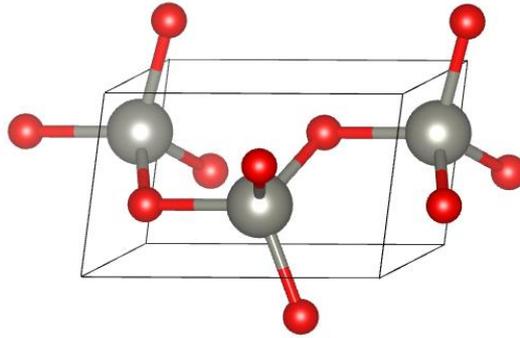


Figura 3. Celda unitaria de partida para construir la nanopartícula de ZnO.

Parámetros de red en Å:  $a = 3.24$ ,  $b = 3.24$ ,  $c = 5.20$ .<sup>22</sup>

Por otro lado, las nanopartículas con diámetros menores a 80 nm presentan un band gap de 3.1 eV.<sup>23</sup> Exhiben propiedades catalíticas, atribuidas principalmente al valor alto que presenta su razón del área superficial/volumen de la nanopartícula. Algunos tamaños de nanopartícula de entre 40 a 100 nm absorben la radiación ultravioleta y dispersan en gran medida las longitudes de onda visibles, es por ello que se usan como protectores solares.<sup>24</sup>

### **1.3. Mecanismos de acción antimicrobiana de las NPs de óxidos metálicos**

Conociendo las diferencias entre las NPs de óxidos con sus fases en bulto se pueden atribuir posibles causas a su actividad antimicrobiana.

Los nanomateriales poseen tamaños de partícula de entre 1 a 100 nm en al menos una dimensión. Debido a su tamaño nanométrico, presentan altas relaciones área superficial / volumen con un gran número de átomos en la superficie en comparación con los materiales en bulto. Esto hace que presenten propiedades catalíticas, ópticas, magnéticas, electrónicas y mecánicas distintas de los materiales en bulto.<sup>25</sup>

La incorporación de nanomateriales, incluidas las NPs de óxidos metálicos en diversos productos de consumo ha crecido significativamente en las últimas décadas. En consecuencia, el contacto entre humanos y estos materiales ha aumentado, así como su presencia en el medio ambiente. Este hecho ha generado incertidumbres sobre sus posibles riesgos a la salud y los efectos adversos sobre el medio ambiente, dado que la presencia de las NPs puede presentar mecanismos como: liberación de iones tóxicos, adsorción celular de NPs, estrés oxidativo, efecto de sombreado en microorganismos fotosintéticos, restricción física o daño a la pared celular.<sup>26</sup>

La pared celular está presente en la estructura celular de la mayoría de las bacterias y es el principal sitio de interacción, así como la primera barrera en el paso de las NPs desde el exterior de la célula hacia el citoplasma. La segunda barrera es la membrana plasmática, común a todas las células. La composición de la pared celular y su arquitectura determina las interacciones con las nanopartículas. Por ejemplo, la presencia de grupos funcionales en la pared celular forma una especie con carga negativa, tal como la pectina que tiene polisacáridos ácidos que contienen grupos carboxilo (-COOH) y grupos fosfatos (-PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) que pueden liberar iones negativos en solución acuosa, esto facilita las interacciones electrostáticas con NPs de carga positiva. Asimismo, una superficie ondulada en la pared celular facilita la permeabilidad de las NPs, ya que incrementa su superficie de contacto. Los poros de la pared también constituyen sitios de penetración de las NPs.<sup>27</sup>

Es posible que, en organismos con pared celular las NPs con menor dimensión a la de los poros de la pared puedan pasar a través de la estructura celular, mientras que las NPs más grandes que los poros de la pared celular difícilmente podrían atravesarla (Figura 4).



Figura 4. Nanopartículas atravesando los poros de la pared celular (PC: pared celular).<sup>26</sup>

Algunos estudios atribuyen efectos “tóxicos” a las NPs de óxidos metálicos a través de un mecanismo indirecto, en el cual las nanopartículas se adhieren a la pared celular y potencian la liberación de iones en la interfase metal-pared celular (Figura 5). Estos iones se pueden difundir dentro de la célula e interactuar con la pared y membrana celular, así como las proteínas y ácidos nucleicos dentro de la célula. La acumulación de iones puede conducir incluso a la destrucción de la estructura de doble hélice del ADN.<sup>28</sup>

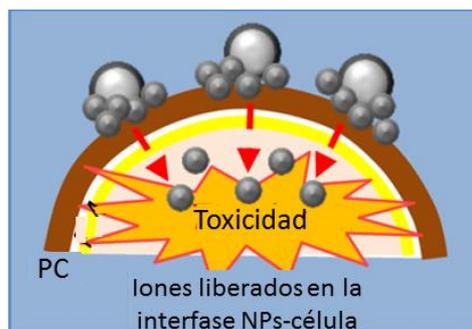


Figura 5. Nanopartículas adheridas a la pared celular generando iones tóxicos para los microorganismos.<sup>26</sup>

Por ejemplo, Wang y colaboradores<sup>29</sup> estudiaron la interacción de NPs de CuO (con tamaño de 40 nm), NiO (con tamaño de 30 nm) y ZnO (con tamaño entre 10 y 30 nm) con la *Fotobacteria fosforeum* (bacteria gram negativa) en un medio acuoso. Esto con el fin de conocer la contribución de las NPs en la inhibición de la bioluminiscencia de las bacterias. Observaron que la liberación de iones metálicos de las NPs en medio acuoso es compleja y está vinculada con los procesos de disolución y adsorción de los óxidos metálicos. Dichos procesos son tóxicos para las bacterias y están relacionados con la concentración de las NPs en el medio acuoso, siendo así que la disolución se favorecerá a bajas concentraciones de NPs (dado que los iones metálicos quedarán disueltos en el medio) y a altas concentraciones prevalecerá la adsorción de las nanopartículas. Los efectos antibacterianos y liberación de los iones fue dividido en tres categorías: el efecto antibacteriano de las NPs de ZnO que se debió únicamente al Zn<sup>2+</sup> liberado (disolución), el efecto antibacteriano del CuO que se originó tanto por el Cu<sup>2+</sup> liberado como las NPs de CuO (disolución y adsorción), mientras que los efectos antibacterianos del NiO que fueron causados por las propias NPs (adsorción). Esto quiere decir que la inhibición de la bacteria se benefició con la adsorción de las NPs de CuO y NiO, mientras que sólo los iones de Zn<sup>2+</sup> y Cu<sup>2+</sup> fueron óptimos para la inhibición.

Otro mecanismo observado es que después del contacto y adsorción en la pared celular, las NPs pueden obstruir los poros de la pared, limitando la absorción de nutrientes entre el medio y la célula o dañando la integridad física de la pared celular (Figura 6). Los grupos funcionales de biomoléculas, como ácido carboxílico en algunas proteínas, que constituyen la pared celular son sitios de interacción con iones metálicos. Una vez que interactúan electrostáticamente, las nanopartículas se acumulan en la superficie de la célula y se internalizan.<sup>30</sup>

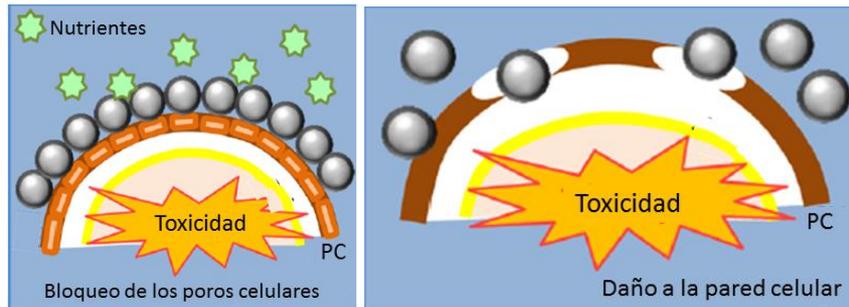


Figura 6. Adsorción de las NPs en la pared celular que dan lugar a una obstrucción de los nutrientes o daño a la pared celular.<sup>26</sup>

Otro mecanismo importante, el cual se ha demostrado que es inducido por nanomateriales de óxidos metálicos, es el estrés oxidativo. De acuerdo con este mecanismo se generan especies reactivas de oxígeno (ERO) y los factores clave involucrados incluyen agentes o grupos funcionales pro-oxidantes en la superficie reactiva de la nanopartícula e interacciones de la nanopartícula con la pared celular.<sup>28</sup>

Las ERO pueden producir efectos nocivos sobre las células como daños en el ADN, daños producidos por oxidación de ácidos poliinsaturados y de aminoácidos. Por ejemplo, las NPs de ZnO pueden producir peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Las NPs de CuO pueden producir cuatro tipos de especies que contienen oxígeno (anión superóxido  $O_2^-$ , radical hidroxilo  $^{\cdot}OH$ , radical alcoxilo  $RO^{\cdot}$  y radical peroxilo  $ROO^{\cdot}$ ). El  $O_2$  y el  $H_2O_2$  causan reacciones de estrés menos agudas y pueden ser neutralizados por antioxidantes endógenos, como las enzimas superóxido y la catalasa. Por otro lado, el superóxido y el radical hidroxilo pueden causar la muerte microbiana aguda.<sup>31</sup>

Finalmente, otro mecanismo es la difusión de proteínas y enzimas, en la cual los iones metálicos catalizan la oxidación de las cadenas laterales de aminoácidos dando como resultado carbonilos unidos a proteínas. Los niveles de carbonilación dentro de la molécula de proteína sirven como marcador para el daño oxidativo de la proteína. Esta carbonilación de proteínas conducirá a la pérdida de la actividad catalítica en el caso de las enzimas, lo que finalmente desencadena la degradación de las proteínas. Por ejemplo, se ha observado que las NPs de CuO causan alteración significativa en la expresión de proteínas involucradas en el metabolismo del nitrógeno, la transferencia de electrones y el transporte celular de sustancias.<sup>31</sup>

## 1.4 Componentes de la pared celular de bacterias

Teniendo en cuenta los posibles escenarios de la interacción entre las NPs de óxidos metálicos con la pared celular de las bacterias, es importante conocer la composición de dicha pared.

La pared celular bacteriana es una estructura compleja similar a una malla que es esencial para el mantenimiento de la forma celular y la integridad estructural. Históricamente, la pared celular ha sido de gran interés debido a su presencia en las bacterias y a su ausencia en el reino eucariota, posicionándola como blanco principal para los antibióticos.<sup>32</sup>

La pared celular se compone principalmente de peptidoglicano, una malla de hebras de polisacáridos (compuesta de un esqueleto de poli-[N-acetilglucosamina – ácido N-acetilmurámico]) reticulado a través de puentes peptídicos cortos unidos a los residuos del ácido N-acetilmurámico (Figura 7). Si bien la pared celular debe ser lo suficientemente rígida como para soportar altas presiones intracelulares y resistir ataques ambientales, también debe ser lo suficientemente flexible para permitir la expansión celular. Además de las funciones de síntesis, la pared celular también se descompone constantemente, se renueva y remodela.<sup>33</sup>

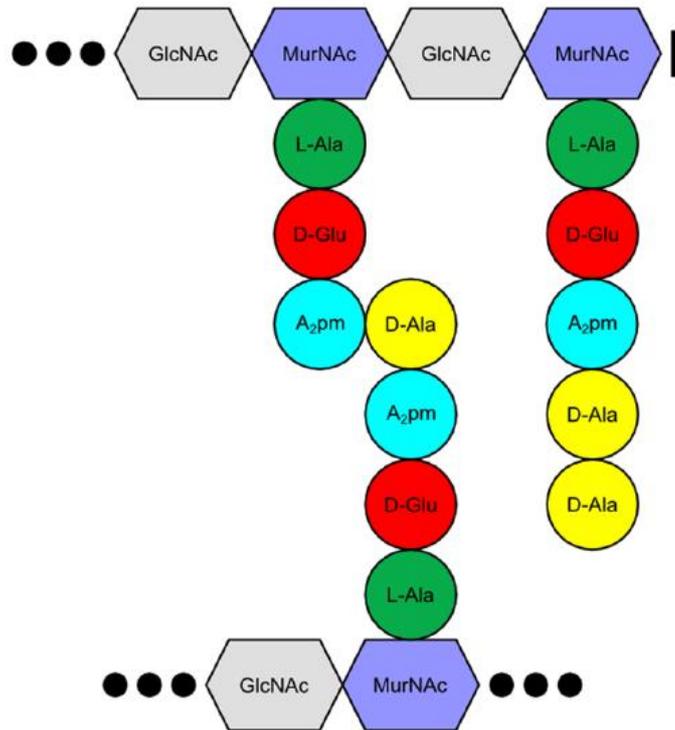


Figura 7. Química simplificada del peptidoglicano perteneciente a varias especies de bacterias gram negativas y algunas gram positivas. GlcNAc (N-acetilglucosamina); MurNAc (ácido N-acetilmurámico); L-Ala (L-alanina); D-Glu (ácido D-Glutámico); A<sub>2</sub>pm (ácido meso-Diaminopimérico) y D-Ala (D-alanina).<sup>34</sup>

La pared celular bacteriana tiene una compleja composición de macromoléculas que varía dependiendo de la especie bacteriana. Cada macromolécula se encuentra unida mediante enlaces  $\beta$ -(1-4)-glicosídicos. Las características de las bacterias gram positivas se mencionan a continuación: la red peptidoglicano está muy desarrollada y puede tener hasta 40 capas, los aminoácidos implicados varían de una especie a otra, la constitución del esqueleto es característica de la especie y constituye un buen parámetro taxonómico, es frecuente la presencia de los aminoácidos L-diaminopimérico o de lisina y los polisacáridos están unidos por enlaces covalentes (si los tiene).

En el caso de las bacterias gram negativas sus características son las siguientes: la red de peptidoglicano presenta una sola capa, la constitución del saco de peptidoglicano es igual en todas las bacterias gram negativas, contiene únicamente meso-diaminopimérico, no contiene lisina, no se encuentran puentes interpeptídicos, presenta grandes cantidades de lipoproteínas y lipopolisacáridos, la capa de peptidoglicano puede ser atacada por la lisozima cuando se trata con ácido etilendiamino tetraacético (Figura 8).<sup>35</sup>

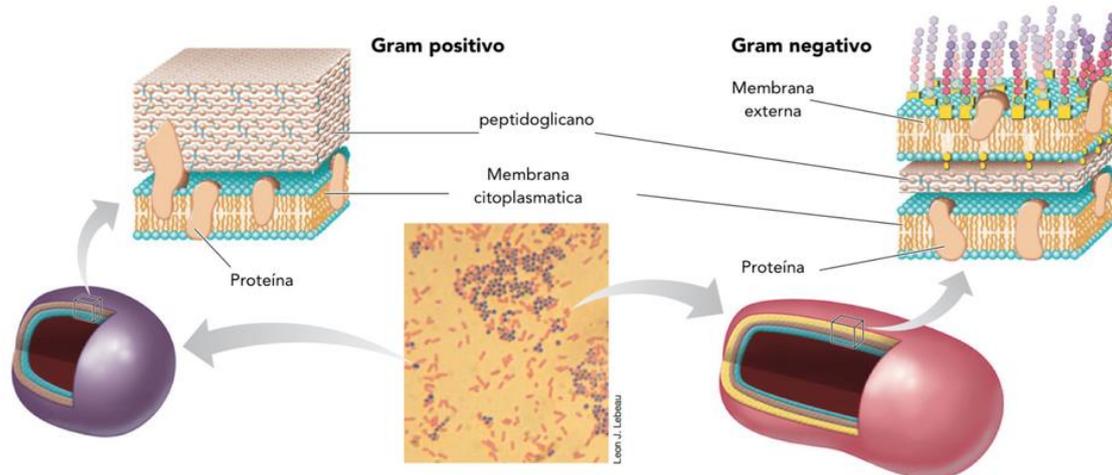


Figura 8. Características entre las bacterias gram positivas y gram negativas.

Mediante estudios de microscopía se ha determinado que ambos tipos de bacterias exhiben carga negativa en su superficie, siendo esta mayor en las bacterias Gram-positivas.<sup>36</sup> Por lo tanto, las interacciones de nanopartículas de óxidos metálicos con la pared celular pudieran estar mediadas por interacciones electrostáticas.

## 1.5 Interacciones de las nanopartículas de óxidos metálicos y biomoléculas

Considerando la composición de la pared celular bacteriana se puede describir la manera en la cual interactúan los óxidos metálicos con las biomoléculas de la pared celular.

Las interacciones de las NPs de óxidos metálicos con la pared celular son particularmente atractivas debido al su comportamiento super paramagnético (se refiere al alineamiento y fluctuación térmica de las nanopartículas, los materiales super paramagnéticos presentan magnetización en presencia de un campo magnético externo y lo pierden en ausencia de este) de los nanomateriales, que permite interacciones con células mediante campos magnéticos externos. Estos nanomateriales han sido muy estudiados en las dos últimas décadas dado que son materiales adsorbentes económicos que permiten la recolección de sistemas celulares completos y retención de diferentes moléculas biológicas, incluidas proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y polisacáridos.<sup>37</sup>

Las principales ventajas de las NPs de óxidos metálicos son su comportamiento magnético que permite un fácil manejo y manipulación utilizando un campo magnético externo, su síntesis a bajo costo (principalmente sales de hierro en medio alcalino y compuestos para modificación de superficies) y una alta relación superficie-volumen. Las interacciones entre NPs con propiedades magnéticas y biomoléculas han sido estudiadas a lo largo del tiempo, principalmente en aplicaciones terapéuticas, fármacos, agentes antibacterianos y bioseparadores, dado que estos últimos se basan en las diferencias que existen en las propiedades físicoquímicas de las nanopartículas (relación superficie-volumen), por lo tanto, cada tipo de nanopartícula se puede utilizar para un proceso en específico.<sup>38</sup>

En un medio biológico las biomoléculas forman una capa en la superficie de las NPs, lo cual altera sus propiedades físicoquímicas creando una interfase donde fuerzas electrostáticas, de Van der Waals, enlaces de hidrógeno y enlaces covalentes se pueden presentar entre la entidad biológica, el medio y la superficie de la nanopartícula (Figura 9).<sup>39</sup>

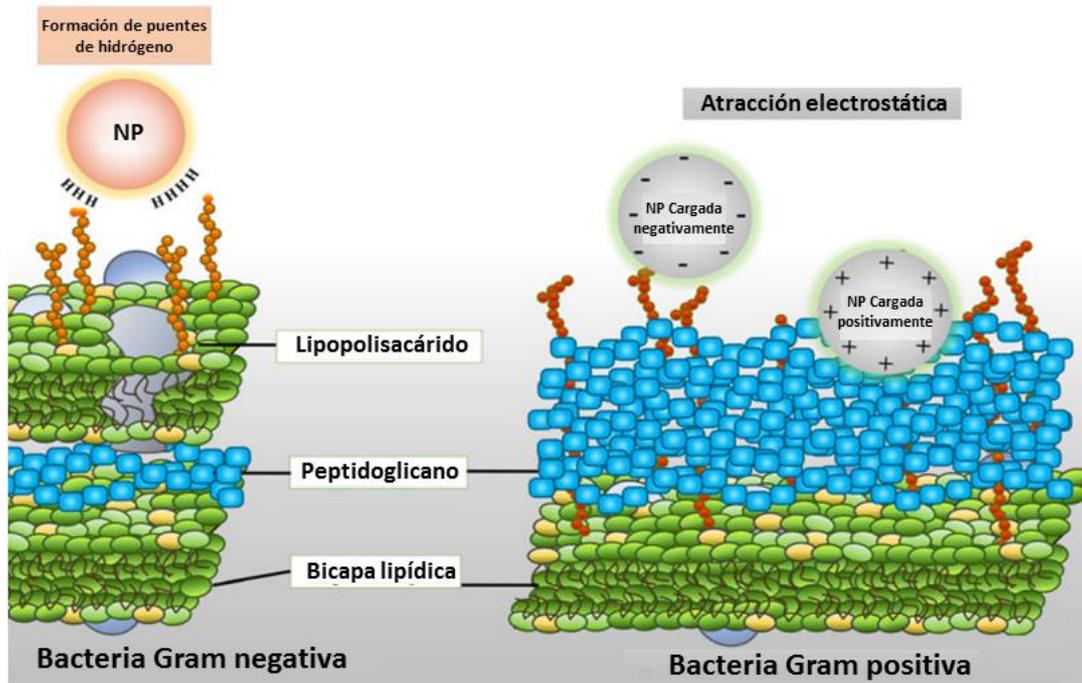


Figura 9. Interacciones entre nanopartículas y componentes de la pared celular.

Las interacciones hidrofóbicas y los enlaces de hidrógeno son predominantes entre las nanopartículas metálicas y la pared celular de bacterias Gram negativas. Los lipopolisacáridos (LPS) se encuentran en la pared celular de bacterias Gram negativas. Su estructura molecular presenta 3 regiones, la primera consiste en una molécula de lípido A (endotoxina), una región central conformada por azúcares y el antígeno O, como se puede ver en la figura 10.

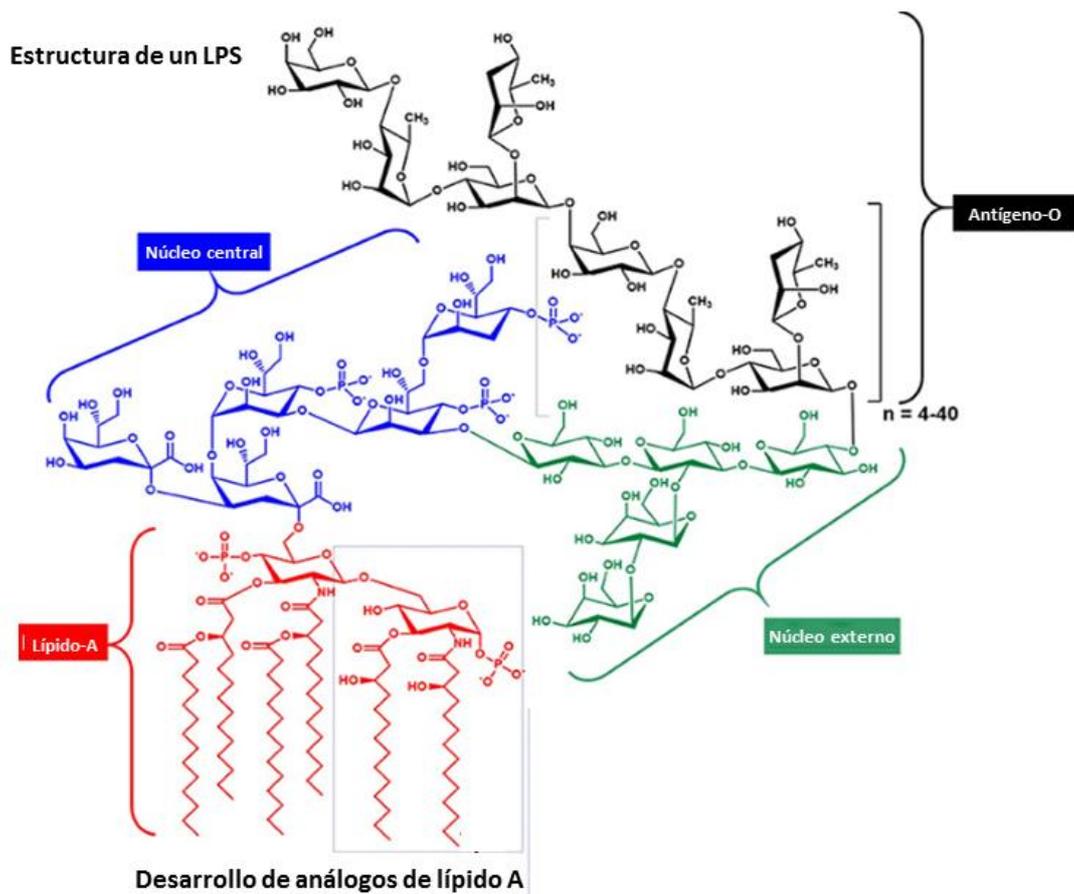


Figura 10. Estructura molecular de un lipopolisacárido.<sup>40</sup>

Las interacciones mencionadas han sido identificadas entre los lipopolisacáridos de la pared celular y óxidos metálicos de titanio, aluminio y zinc.

Las interacciones electrostáticas se dan predominantemente entre los nanomateriales y la capa de peptidoglicanos y lípidos de la pared celular de bacterias gram-positivas.

En cuanto a la interacción de NPs con aminoácidos presentes en la pared celular, el mecanismo de adsorción en las NPs de óxidos metálicos y la L-lisina mostró una coordinación monodentada entre el grupo carboxílico y los iones metálicos. De manera general, los aminoácidos y péptidos que forman las proteínas se adsorben en la superficie de las NPs de óxidos metálicos por medio del grupo carboxílico a través de tres tipos de interacciones: interacción iónica, enlaces de coordinación monodentado y bidentado (Figura 11).<sup>41</sup>

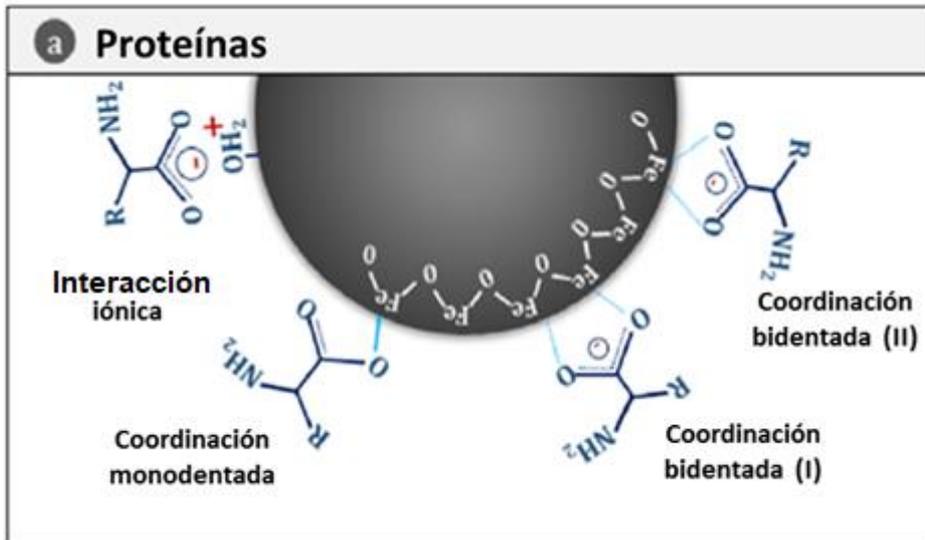


Figura 11. Interacciones de la superficie de las NPs de óxidos metálicos y aminoácidos que conforman a las proteínas.<sup>42</sup>

## 1.6 Modelado computacional de óxidos de nanopartículas metálicas

Una vez que se conoce cómo interactúan las biomoléculas de la pared celular bacteriana con los óxidos metálicos, se debe establecer qué nivel de teoría emplear para modelar dichas interacciones.

Se sabe que los metales de transición con una capa d semillena en su configuración electrónica presentan un carácter paramagnético. En particular las configuraciones electrónicas de los iones metálicos en los óxidos estudiados en el presente trabajo son las siguientes:  $\text{Cu}^{2+}$ ;  $[\text{Ar}] 3d^9$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ;  $[\text{Ar}] 3d^8$  y  $\text{Zn}^{2+}$ ;  $[\text{Ar}] 3d^{10}$ .

Dependiendo del número de átomos metálicos presentes, las nanopartículas y cúmulos metálicos pueden exhibir un distinto número de electrones desapareados y por lo tanto pueden presentar un acoplamiento ferromagnético o anti ferromagnético. El bandgap de estos sistemas depende del tamaño de partícula. Debido al tamaño de las nanopartículas, las cuales involucran cientos de átomos, para su estudio se utiliza usualmente la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT).<sup>43</sup>

Yang y colaboradores<sup>44</sup> estudiaron las propiedades magnéticas de cúmulos de  $\text{Cu}_m\text{O}_n$  con un número de átomos de entre 5 y 59, para diferentes valores de  $m$  y  $n$ . Realizaron sus cálculos empleando el paquete de simulación VASP mediante la Teoría de Funcionales de la Densidad a través de la aproximación del Gradiente Generalizado (GGA, por sus siglas en inglés), con el funcional de Perdew y Wang (PW91) y el método de Hubbard (GGA+U). En dicho estudio se calcularon las distancias de enlace promedio cobre-cobre ( $d_{\text{Cu-Cu}}$ ) y cobre-oxígeno ( $d_{\text{Cu-O}}$ ), la energía de enlace promedio ( $E_b$ ) y la magnetización ( $M$ ) de los distintos sistemas estudiados (tabla 2).

Tabla 2. Propiedades de cúmulos de  $\text{Cu}_m\text{O}_n$  calculados con GGA+PW91 (G-P) y GGA+U (G+U).<sup>43</sup>

	$d_{\text{Cu-Cu}} (\text{Å})$		$d_{\text{Cu-O}} (\text{Å})$		$E_b$ (eV)	$M$ ( $\mu_B$ )	
	G-P	G+U	G-P	G+U	G-P	G-P	G+U
Bulto $\text{Cu}_2\text{O}$	3.04	3.01	1.86	1.85		0	0
$\text{Cu}_4\text{O}$	2.39	2.40	1.78	1.76	2.274	0	0
$\text{Cu}_4\text{O}_2$	2.38	2.32	1.86	1.84	2.562	0	0
$\text{Cu}_4\text{O}_5$	2.75	2.71	1.84	1.83	3.413	0	2
$\text{Cu}_{16}\text{O}_{15}$	2.85	2.81	1.79	1.77	3.461	14	14
$\text{Cu}_{28}\text{O}_{15}$	2.58	2.54	1.84	1.85	3.477	0	0
$\text{Cu}_{44}\text{O}_{15}$	2.57	2.53	1.97	1.97	3.354	0	0
$\text{Cu}_{28}\text{O}_{27}$	2.68	2.70	1.95	1.94	3.713	3.95	22

Por otro lado, Nagai y Morisaki<sup>45</sup> calcularon las propiedades ópticas de cúmulos de NiO sustituidos con iones de diferentes metales de transición, a partir de la estructura del ion  $[\text{Ni}_5\text{M}^{z+}\text{O}_{19}]^{28-z-}$ . Se encontraron bandgaps intermedios para los iones con metales (M) de la primera y segunda serie de transición; M 3d (M = Ti-Fe) y M 4d (M = Zr-Mo). Cuando se seleccionaron Co o Cu como metal M, sus bandgaps ópticos eran aproximadamente los mismos que los del  $[\text{Ni}_6\text{O}_{19}]$ , por lo que se pudiera esperar transparencia de las películas al hacer óxidos mixtos basados en NiO (Figura 12). Para estos cálculos emplearon la Teoría de Funcionales de la Densidad y el método Hartree-Fock.

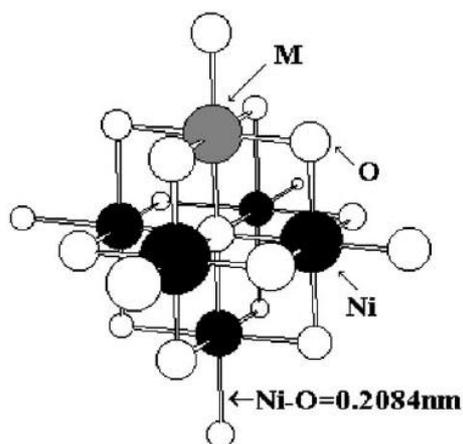


Figura 12. Modelo del cúmulo  $[\text{Ni}_5\text{M}^{z+}\text{O}_{19}]^{28-z-}$  con un átomo de transición sustituido.

De igual manera se han estudiado los cúmulos de ZnO, tal es el caso de Zhao y colaboradores<sup>46</sup> quienes publicaron resultados teóricos del bandgap de cúmulos de  $(\text{ZnO})_n$  con  $n$  que va de 9 a 64, mediante cálculos basados en DFT, utilizando el funcional de intercambio y correlación de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE). Las geometrías optimizadas que se obtuvieron de las estructuras más pequeñas ( $n$  de 2 a 9) se presentan en la figura 13.

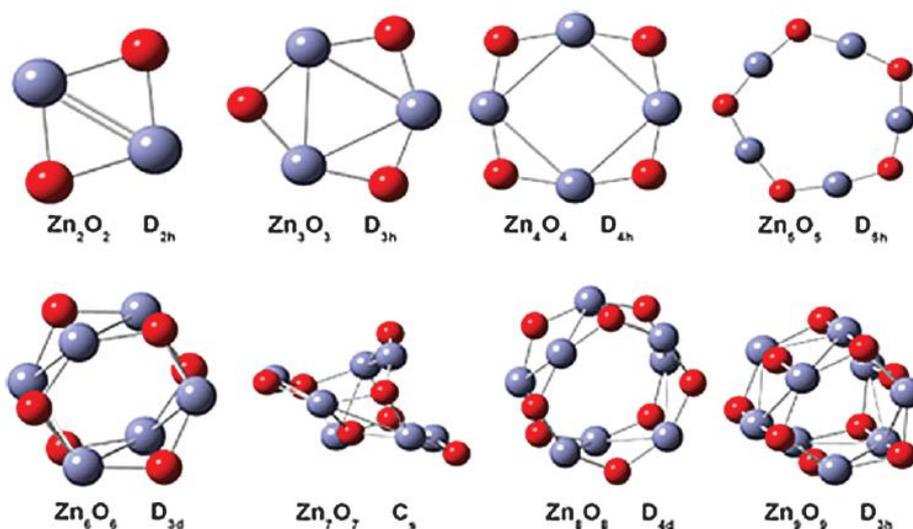


Figura 13. Geometrías optimizadas de cúmulos de  $(\text{ZnO})_n$  con  $n$  de 2 a 9.

En publicaciones previas se ha descrito el uso del método DFT + U con valores para la corrección de Hubbard cercanos o iguales a 7. Bholá y colaboradores<sup>47</sup> estudiaron el efecto de diferentes valores de Hubbard para el cobre (de 3 a 9 eV) sobre la adsorción y desorción de moléculas de  $\text{H}_2$  en CuO (en su fase de bulto), utilizando valores de  $U = 5$  eV y 7 eV para los electrones 3d del cobre. En dicho estudio encontraron que el método DFT + U describe correctamente este tipo de interacciones. Por otro lado, Jamal y colaboradores<sup>48</sup> realizaron un estudio comparativo empleando los métodos DFT y DFT + U para el cálculo de la estructura y propiedades electrónicas de CuO en su fase en bulto dopado con Fe, Ni y Co. Encontraron que mediante el uso del método DFT + U = 7.14 para los electrones 3d del Cu se describen correctamente la geometría y el bandgap (1.2 – 1.8 eV) determinados experimentalmente.

Kisan y colaboradores<sup>49</sup> calcularon las propiedades ópticas de nanopartículas de NiO dopadas con Zn a través del método DFT + U =7, para los electrones 3d del Ni y Zn. Cabe mencionar que las NPs de NiO son antiferromagnéticas, pero adquieren una naturaleza ferromagnética al introducir defectos como vacancias de oxígeno o mediante el dopaje.<sup>49</sup> Las nanopartículas con propiedades ferromagnéticas tienen un gran potencial de aplicación en el campo del nanomagnetismo y también sus propiedades ópticas podrían ser útiles para aplicaciones en dispositivos ópticos.

Fang y colaboradores<sup>50</sup> examinaron las propiedades electrónicas y magnéticas del ZnO dopado con Cu, los cálculos se realizaron a nivel GGA + U empleando un valor de la corrección de Hubbard de 7.5 eV.

Como se describió en las contribuciones anteriormente citadas, un valor en la corrección de Hubbard de 7 sería adecuado para describir los electrones 3d de los átomos de transición de los óxidos metálicos estudiados. Por lo que se seleccionó este valor para realizar los cálculos computacionales que se presentan en la sección de resultados.

## 2. Hipótesis y objetivos

A continuación, se describen la hipótesis y objetivos planteados para la realización de la presente investigación.

- **Hipótesis.**

A partir de las propiedades electrónicas de modelos de nanopartículas de óxidos metálicos que contienen Cu, Ni o Zn y el estudio computacional de su interacción con componentes de la pared celular microbiana, como aminoácidos y polisacáridos, se establecerán las relaciones estructura-propiedades que contribuirán a la comprensión del mecanismo que contribuye a la actividad bactericida que exhiben estos nanomateriales.

- **Objetivo general.**

Estudiar teóricamente la interacción de nanopartículas de óxidos de Cu, Ni y Zn con aminoácidos y polisacáridos presentes en la pared celular de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas para contribuir al entendimiento de la actividad bactericida que presentan estos nanomateriales.

- **Objetivos particulares.**

Construir los modelos de nanopartículas de óxidos metálicos y estudiar sus propiedades electrónicas.

Optimizar la geometría de los modelos de nanopartículas libres (adsorbentes), adsorbatos (ácido N-acetilmurámico, N-acetil glucosamina, L-alanina, D-glutamina, D-alanina, L-lisina y ácido pimélico) y sistemas adsorbente-adsorbato.

Analizar las interacciones adsorbato-adsorbente.

Calcular energías de adsorción y frecuencias vibracionales en el infrarrojo.

### 3. Metodología

Para la realización del presente estudio computacional se empleó la metodología descrita a continuación.

Primeramente, se construyeron los modelos de nanopartículas esféricas de óxidos metálicos empleando la plataforma NanoCrystal<sup>51</sup>. Se utilizaron las estructuras cristalográficas de las celdas unitarias de los óxidos de zinc (\_database\_code\_amcsd 0005203), cobre (\_database\_code\_amcsd 0018812) y níquel (\_database\_code\_amcsd 0011371).<sup>52</sup> Se construyeron los modelos de cúmulos de óxidos metálicos esféricos con 18 y 48 átomos.

Posteriormente, para los modelos de NPs se realizaron cálculos de optimización de geometría mediante la teoría de funcionales de la densidad (DFT) utilizando la aproximación del gradiente generalizado GGA y en algunos casos se incorporó la corrección de Hubbard<sup>53</sup>, con un valor de  $U = 7$  bajo condiciones periódicas en el código VASP.<sup>54,55,56,57,58</sup> Se utilizó el método de proyector de ondas planas aumentadas (PAW)<sup>59,60</sup> y se empleó un valor de corte para la expansión de funciones de ondas planas de 400 eV.

Se empleó el funcional PBE<sup>61</sup> con la corrección de dispersión D3(BJ)<sup>62</sup> que permite describir interacciones de Van de Waals. También se usó la aproximación de supercelda periódica con celdas que incluyen al menos 12 Å de vacío. A partir de las estructuras obtenidas se determinaron sus propiedades electrónicas y magnéticas.

Para optimizar la geometría de las biomoléculas se utilizó el software Gaussian 16.<sup>63</sup> Se verificó su naturaleza como mínimos energéticos a través del análisis de frecuencias vibracionales.

Finalmente, se ensamblaron los sistemas cúmulo-biomolécula y se optimizó su geometría probando distintas conformaciones con el código VASP. Una vez obtenida la geometría óptima, se reoptimizó en Gaussian 16 mediante cálculos PBE-D3 con un conjunto base cc-pVDZ<sup>64</sup> para los átomos no metálicos y el pseudopotencial y la base LANL2DZ<sup>65</sup> para los átomos de transición. Se obtuvo el espectro de infrarrojo respectivo, se calcularon energías de adsorción con la ecuación 1.

$$E_{\text{ads}} = E_{\text{cúmulo-adsorbato}} - E_{\text{cúmulo}} - E_{\text{adsorbato}} \quad (1)$$

Donde:

$E_{\text{ads}}$ : es la energía de adsorción de los cúmulos (óxidos metálicos) ensamblados con los adsorbatos (biomoléculas).

$E_{\text{cúmulo-biomolécula}}$ : se refiere a la energía de los cúmulos ensamblados con los adsorbatos.

$E_{\text{cúmulo}}$ : es la energía del óxido metálico optimizado.

$E_{\text{adsorbato}}$ : se refiere a la energía de la biomolécula optimizada.

Posteriormente se asignaron las señales en los espectros y las distancias de enlace en los sitios de interacción.

## 4. Resultados y discusión

Los resultados obtenidos a partir del estudio computacional corresponden primeramente con las propiedades electrónicas del estado basal de los cúmulos de óxidos metálicos compuestos por 48 y 18 átomos totales.

Se estudiaron distintas multiplicidades de espín dependiendo de la configuración electrónica del metal y del número de átomos metálicos en el cúmulo metálico. Por ejemplo, el níquel tiene una configuración electrónica [Ar] 3d<sup>8</sup> con dos electrones desapareados en la capa d. De manera que habrá distintos modos posibles de acoplamiento de dichos electrones en el cúmulo de 18 átomos totales (con 9 átomos de Ni) como se muestra en la figura 14.

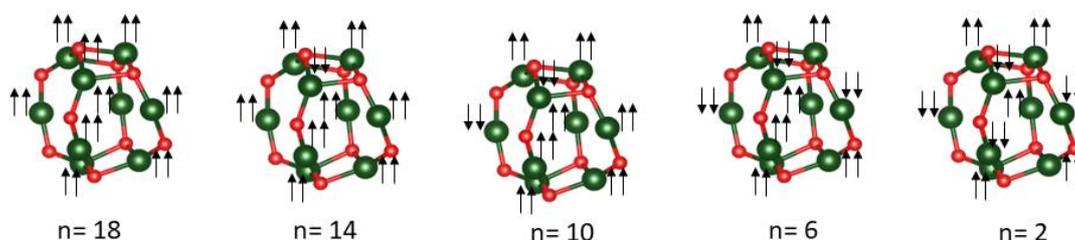


Figura 14. Acoplamiento posible de electrones para NiO con 18 átomos.

Se calcularon las energías asociadas con los distintos estados electrónicos en el cúmulo del óxido metálico de 18 y 48 átomos, con lo cual se determinó el estado basal como se presenta en la tabla 2 y 3, así como su magnetización. Esto se calculó a nivel PBE-D2(BJ) incorporando en algunos casos la corrección de Hubbard  $U = 7$  con y sin magnetización.

Tabla 2. Resultados de los óxidos metálicos de 48 átomos.

Sistema de 48 átomos	Método	Núm. de electrones desapareados	Magnetización	Energía (eV)
CuO	PBE	15	15.35	-230.08
NiO	PBE	20	20.18	-273.28
ZnO	PBE	2	2.20	-187.87
CuO – U = 7*, magnetización cero	PBE + U = 7	0	0	-178.47
NiO – U = 7*, magnetización cero	PBE + U = 7	0	0	-219.65
ZnO – U = 7*, magnetización cero	PBE + U = 7	0	0	-182.23
CuO – U = 7*	PBE + U = 7	20	20	-178.42
NiO – U = 7*	PBE + U = 7	26	25.94	-220.59
ZnO – U = 7*	PBE + U = 7	2	2.19	-182.11
CuO	PBE – NUP* = 0	0	0.13	-229.91
CuO	PBE – NUP* = 2	2	1.99	-230.02
CuO	PBE – NUP* = 4	4	4	-230.03
CuO	PBE – NUP* = 24	24	23.99	-228.77
NiO	PBE – NUP* = 0	0	0.02	-219.46
NiO	PBE – NUP* = 2	2	2.05	-219.81
NiO	PBE – NUP* = 4	4	3.99	-220.13
NiO	PBE – NUP* = 48	48	47.93	-212.72
NiO – U = 7*	PBE + U = 7	1	25.93	-220.59
NiO – U = 7*, EPS*	PBE + U = 7 EPS*	0	0.02	-219.46
ZnO – U = 7*	PBE + U = 7	0	0	-182.18

Tabla 3. Resultados de los óxidos metálicos de 18 átomos.

<b>Sistema de 18 átomos.</b>	<b>Método</b>	<b>Núm. de electrones desapareados</b>	<b>Magnetización</b>	<b>Energía (eV)</b>
CuO – AIMD + OPT*	PBE	1	0.99	-82.05
CuO – AIMD + OPT*	PBE – NUP* = 0	0	0	-81.97
CuO – AIMD + OPT*	PBE – NUP* = 1	1	0.99	-82.02
CuO – AIMD + OPT*	PBE – NUP* = 3	3	2.99	-81.99
CuO – AIMD + OPT*	PBE – NUP* = 5	5	4.99	-81.91
CuO – AIMD + OPT*	PBE – NUP* = 7	7	6.99	-81.77
CuO – AIMD + OPT*	PBE – NUP* = 9	9	8.99	-80.94
NiO – U = 7*	PBE + U = 7	1	1.99	-75.77
NiO – EPS*	PBE – NUP* = 0	0	0	-76.22
NiO – EPS*	PBE – NUP* = 2	2	1.99	-76.70
NiO – EPS*	PBE – NUP* = 4	6	6.02	-77.72
NiO - AIMD + OPT*	PBE – NUP* = 6	6	6	-77.99
NiO – EPS*	PBE – NUP* = 10	10	9.94	-76.66
NiO - EPS*	PBE – NUP* = 14	14	14.03	-77.49
NiO - EPS*	PBE – NUP* = 18	18	17.94	-77.32
ZnO – AIMD + OPT*	PBE	1	0	-70.84
ZnO – AIMD + OPT*	PBE – NUP = 0	0	0	-70.84
ZnO – AIMD + OPT*	PBE + U = 7, NUP = 0	0	0	-70.12

\*AIMD + OPT PBE se refiere a cálculos de dinámica molecular a primeros principios y optimización de la geometría a nivel PBE; \*U = 7 se refiere a que se aplicó la corrección de Hubbard con un valor de 7 para los electrones 3 d de la capa de valencia de los átomos de transición; “EPS” significa que sólo se realizó un cálculo de energía de punto simple del sistema previamente optimizado; NUP\* se refiere a que se estableció un cierto número de electrones desapareados en el cálculo.

A partir de las tablas 2 y 3 se seleccionaron los cúmulos metálicos más estables, es decir aquellos con una menor energía. Las estructuras seleccionadas se muestran en la tabla 4 y la figura 15.

Tabla 4. Estudio de propiedades magnéticas y electrónicas de modelos de nanopartículas.

Sistema	Magnetización	Núm. de electrones desapareados	Distancia promedio metal-oxígeno
CuO – 48 átomos	15.35	15	1.86 Å
NiO – 48 átomos	0.02	0	1.91 Å
ZnO – 48 átomos	0	0	1.93 Å
CuO – 18 átomos	0.99	1	1.86 Å
NiO – 18 átomos	6	6	1.82 Å
ZnO – 18 átomos	0	0	1.99 Å

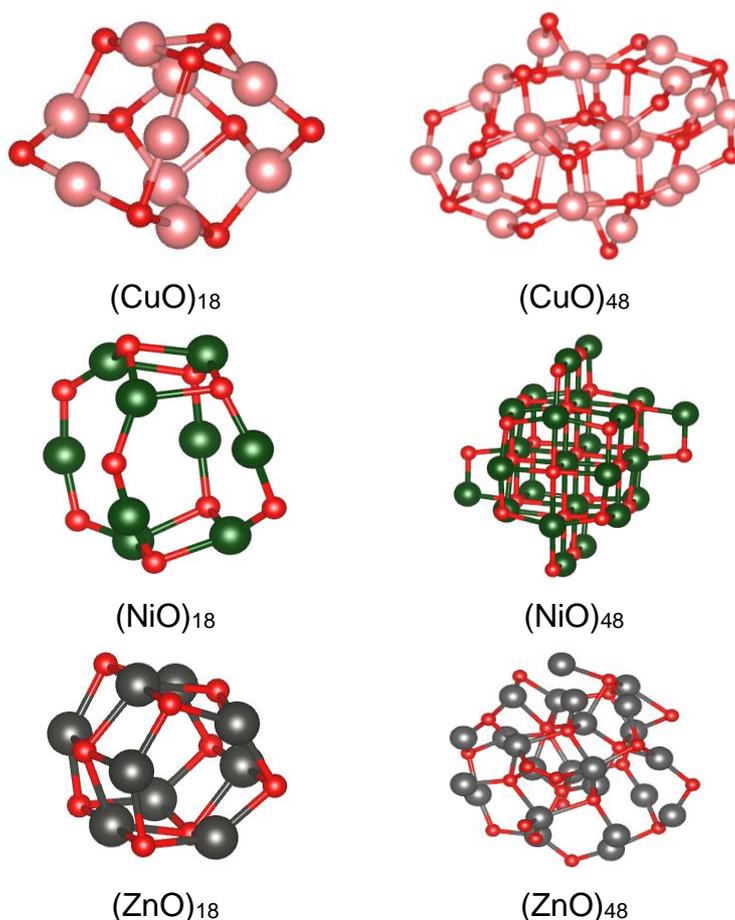


Figura 15. Nanopartículas de óxidos de Cu, Ni y Zn optimizadas más estables (esferas rojas: oxígeno, esferas rosas: cobre, esferas verdes: níquel y esferas grises: zinc).

Los resultados mostrados en la tabla 4 indican que el cúmulo de 48 átomos de CuO presenta un estado paramagnético de alta multiplicidad, mientras que en los óxidos restantes se determinó un una baja multiplicidad de espín. En los cúmulos de menor tamaño se determinó un estado magnético de multiplicidad doblete para el sistema que contiene cobre y septuplete para el que contiene níquel, en los cuales hay una mayor interacción promedio metal-oxígeno. En cambio, para el sistema con zinc no se detectó un carácter magnético como se esperaba, ya que el átomo tiene una configuración de capa cerrada.

En el caso de las biomoléculas, su geometría se optimizó a nivel PBE con el software Gaussian 16. Después se utilizó el programa Virtual NanoLab QuantumATK para colocar las biomoléculas optimizadas en los cúmulos metálicos de 18 átomos en una caja de simulación con 12 Å de vacío. Además, se probaron diferentes arreglos de interacción de las biomoléculas con los óxidos metálicos. En la figura 16 se muestran los arreglos que se consideraron para el caso del ZnO con la molécula de glicina. Con base en la energía total del sistema se determinó que el arreglo 3 es más estable.

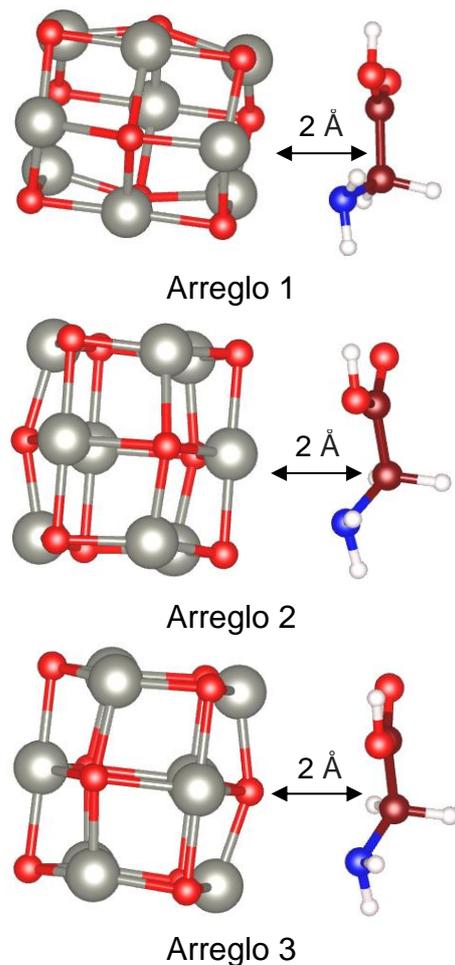


Figura 16. Posibles arreglos entre ZnO con la molécula de glicina (esferas rojas: oxígeno, esferas grises: zinc, esferas cafés: carbono, esfera azul: nitrógeno y esferas blancas: hidrógeno).

Una vez que se obtuvieron los arreglos de las biomoléculas con los óxidos metálicos, se optimizaron sus geometrías empleando el código VASP y se reoptimizaron con el programa Gaussian 16 utilizando el mismo funcional PBE con la corrección de dispersión D3. Se calcularon las energías de adsorción y espectros IR de los sistemas adsorbato (cúmulos de óxidos metálicos) - adsorbente (ácido N-acetilmurámico, N-acetil glucosamina, L-alanina, D-glutamina, D-alanina, L-lisina y ácido pimélico). Además, es importante mencionar que en el modelo planteado no se consideró el efecto de algún disolvente, ni el pH. Esto debido a que los experimentos se están realizando en estado sólido, de este modo tampoco se espera la formación de zwitteriones. Finalmente se asignaron las señales de las vibraciones IR y se analizaron los resultados obtenidos.

#### 4.1 Interacción de D-alanina con los cúmulos de óxidos metálicos

Para los tres óxidos metálicos se detectaron interacciones del metal con el oxígeno del grupo carbonilo de la D-alanina. Solamente en el caso del ZnO se determinó una interacción con nitrógeno. Las distancias de los enlaces M-O o M-N en los tres óxidos metálicos fueron de alrededor de 2 Å, lo cual sugiere procesos de fisorción. Cabe mencionar, que las energías de adsorción calculadas son energéticamente favorables para los sistemas estudiados. De igual manera se encontró la abstracción de un hidrógeno de la molécula de D-alanina por parte del Zn, con una distancia de enlace O-H de 0.98 Å entre el hidrógeno abstraído y el oxígeno del óxido metálico, produciendo también la formación de la D-alanina con el carboxilo desprotonado. Esto es indicativo de una quimisorción en la biomolécula y de la reactividad entre ZnO y la biomolécula, posiblemente a partir de un mecanismo vía radicales (figura 17).

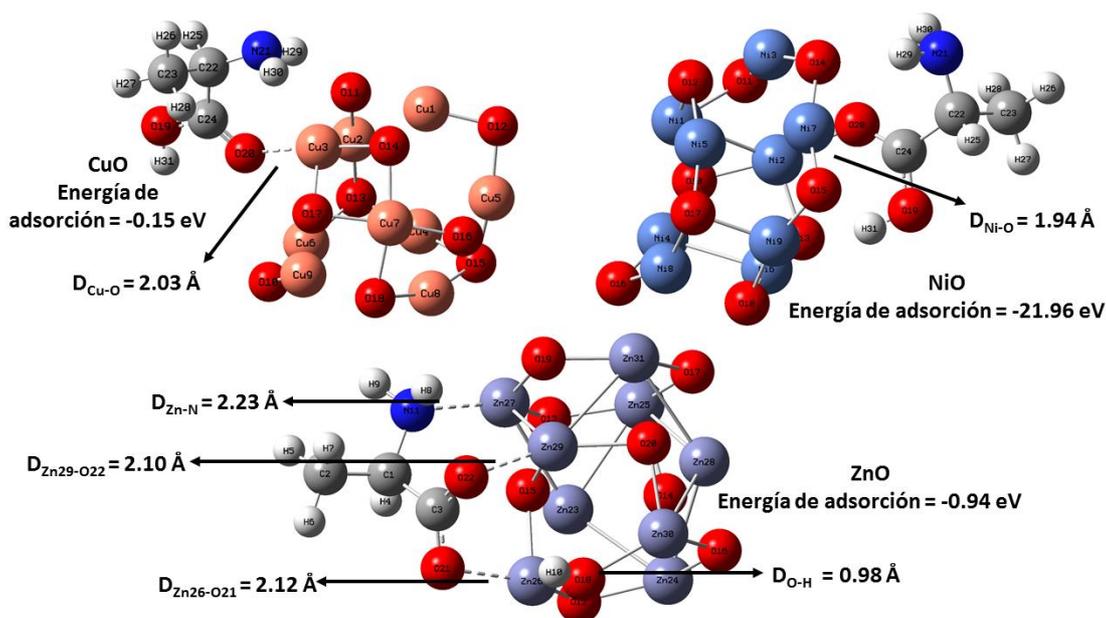


Figura 17. Interacciones y energías de adsorción de la molécula de D-alanina con los tres óxidos metálicos (Cu, Ni y Zn).

Se obtuvo el espectro IR de la molécula de D-alanina (figura 18) y se realizó una comparación con los espectros IR de los sistemas interactuantes de la D-alanina con los cúmulos de óxidos metálicos (figura 19).

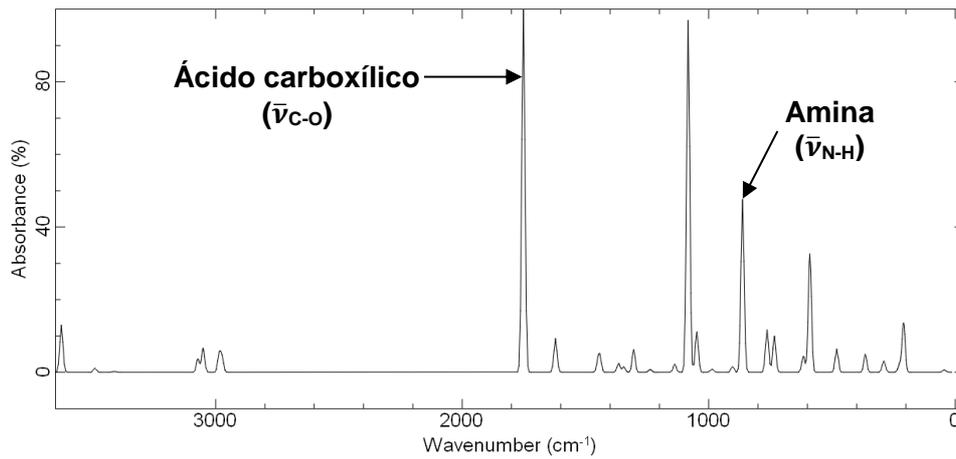


Figura 18. Espectro IR de la molécula de D-alanina.

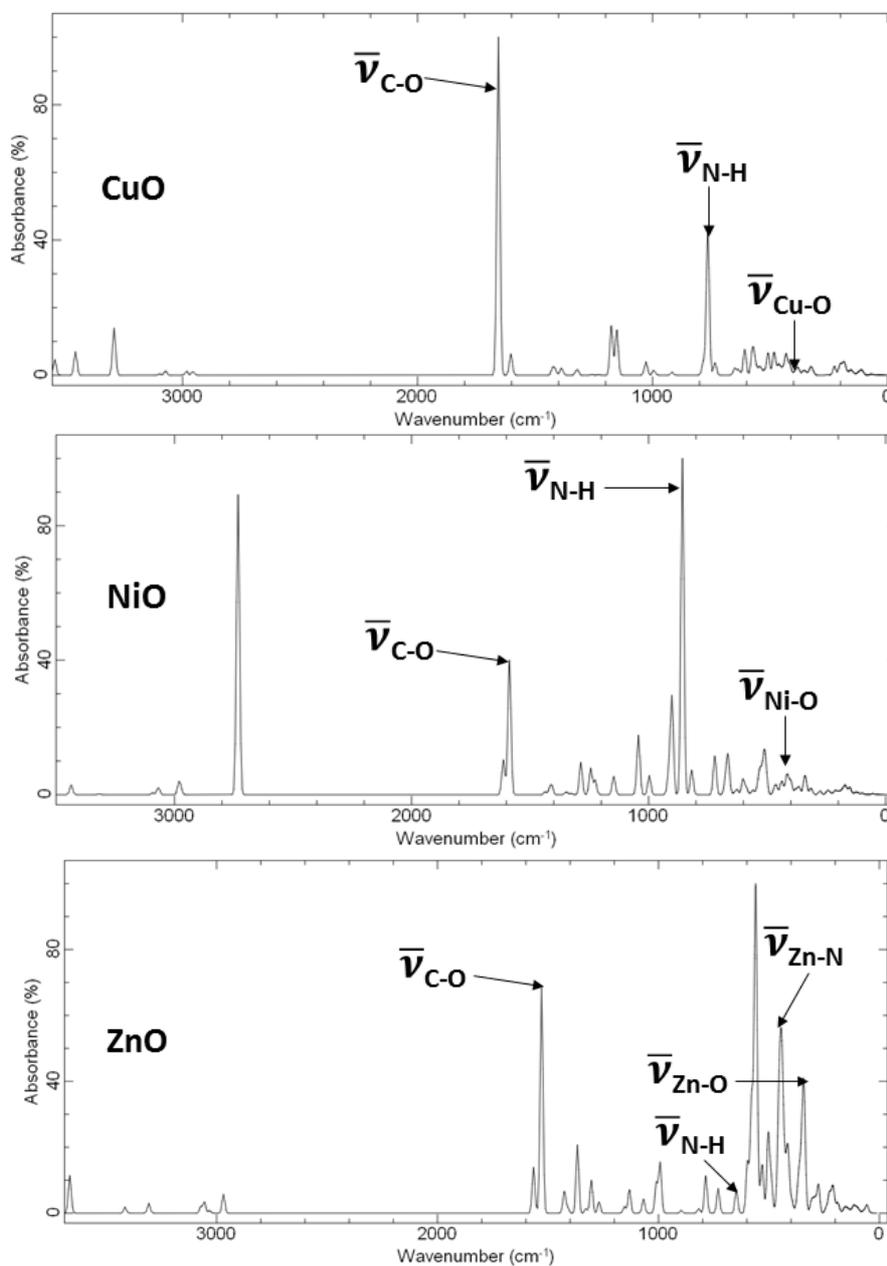


Figura 19. Espectros IR para D-alanina con los óxidos metálicos.

En la siguiente tabla se muestran las vibraciones de los espectros de IR antes mencionados.

Tabla 5. Vibraciones correspondientes a los espectros IR de la D-alanina adsorbida en cada uno de los cúmulos de óxidos metálicos.

Espectro IR	Número de onda de las vibraciones en $\text{cm}^{-1}$					
	$\bar{\nu}_{\text{C-O}}$	$\bar{\nu}_{\text{N-H}}$	$\bar{\nu}_{\text{Cu-O}}$	$\bar{\nu}_{\text{Ni-O}}$	$\bar{\nu}_{\text{Zn-O}}$	$\bar{\nu}_{\text{Zn-N}}$
D-alanina	1751.64	862.93	-	-	-	-
CuO con D-alanina	1656.11	764.84	~400	-	-	-
NiO con D-alanina	1587.16	857.23	-	~440	-	-
ZnO con D-alanina	1529.01	647.45	-	-	~340	~440

En los tres espectros se detectó un desplazamiento a menores números de onda de las vibraciones de los enlaces C-O y N-H de la D-alanina, lo cual sugiere que la energía vibracional disminuyó y la interacción se debilitó. En particular, la interacción metal-O=C se podría explicar a través de la donación de electrones d del metal al orbital  $\pi^*$  del carbonilo debilitando así el enlace C=O. En particular, las interacciones del cúmulo ZnO con la biomolécula D-alanina son de tipo covalente y de Van der Waals, debido a una mayor absorbancia en el espectro y al producto de abstracción del hidrógeno que se detectó, con la consecuente formación del producto de D-alanina con el carboxilo desprotonado.

## 4.2 Interacción de D-glutamina con los cúmulos de óxidos metálicos

En estos sistemas se detectaron interacciones de los metales en los óxidos con los átomos de nitrógeno de la D-glutamina. En particular, en el sistema de CuO se determinó un enlace de coordinación con nitrógeno, en el caso del NiO se encontraron dos sitios de coordinación del metal con ambos nitrógenos, mientras que para ZnO hubo una coordinación del metal con nitrógeno y otra del metal con oxígeno. Cabe mencionar, que las energías de adsorción calculadas son energéticamente favorables para las interacciones estudiadas, siendo mayor en el cúmulo de NiO. En ninguna de las estructuras se presentó una abstracción de hidrógeno (figura 20).

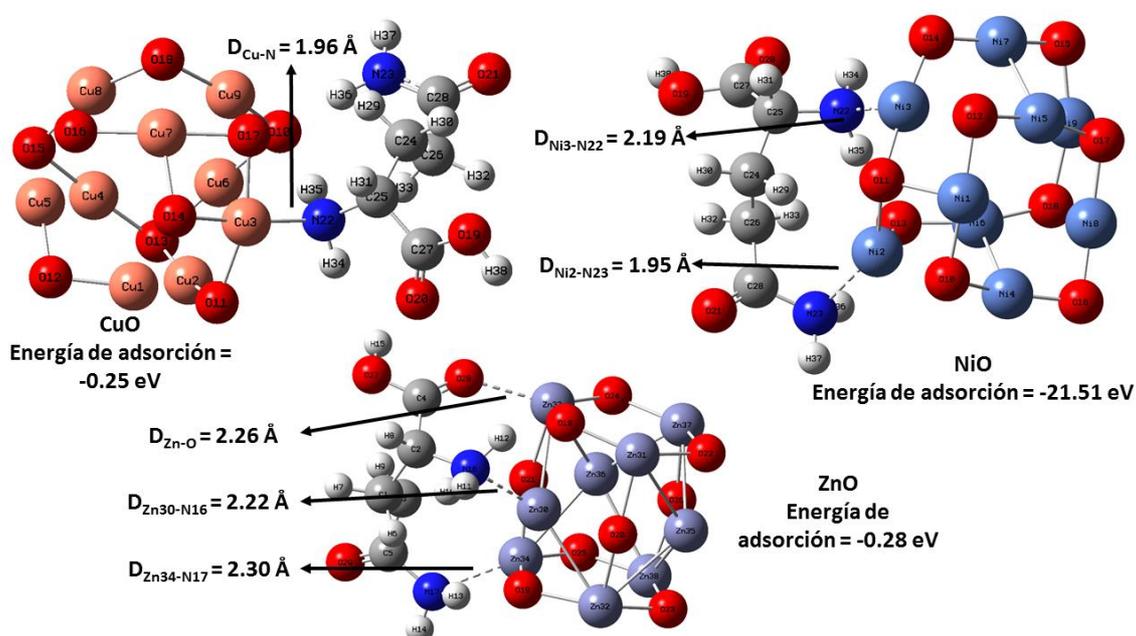


Figura 20. Interacciones y energías de adsorción de la molécula de D-glutamina con los tres óxidos metálicos (Cu, Ni y Zn).

Se obtuvo el espectro IR de la molécula de D-glutamina sin interactuar (Figura 21) y se realizó una comparación con los espectros IR para cada una de las interacciones entre D-glutamina con los cúmulos de óxidos metálicos (Figura 22).

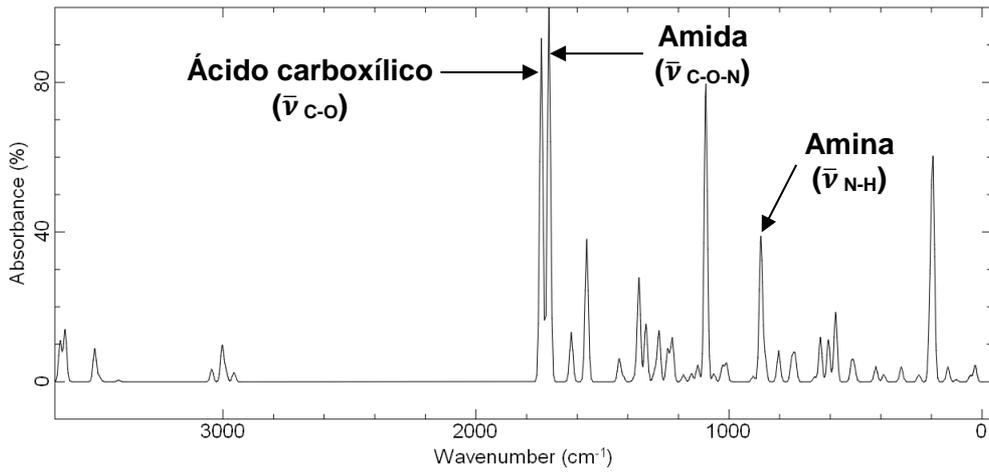


Figura 21. Espectro IR de la molécula de D-glutamina.

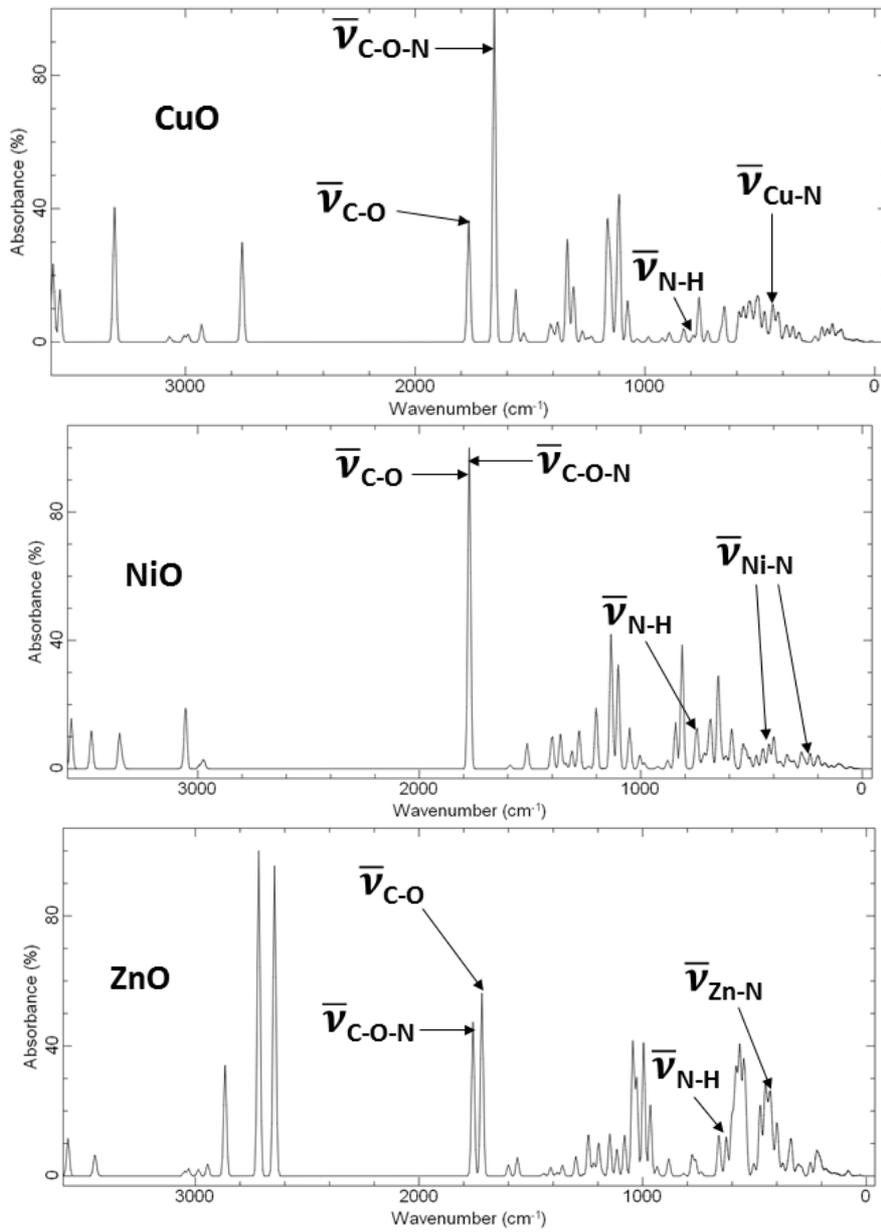


Figura 22. Espectros IR para D-glutamina con los óxidos metálicos.

En la siguiente tabla se muestran las vibraciones de los espectros IR antes mencionados.

Tabla 6. Vibraciones correspondientes a los espectros IR de la D-glutamina adsorbida en cada uno de los cúmulos de óxidos metálicos.

Espectro IR	Número de onda de las vibraciones en $\text{cm}^{-1}$					
	$\bar{\nu}_{\text{C-O}}$	$\bar{\nu}_{\text{C-O-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{N-H}}$	$\bar{\nu}_{\text{Cu-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{Ni-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{Zn-N}}$
D-glutamina	1741.65	1711.45	873.93	-	-	-
CuO con D-glutamina	1767.02	1655.93	789.83	~443	-	-
NiO con D-glutamina	1775.19	1773.19	744.14	-	445 y 342	-
ZnO con D-glutamina	1718.71	1758.29	625.96	-	-	~440

A partir de los espectros IR de las estructuras de los óxidos metálicos que interactúan con la D-glutamina se encontró que algunas vibraciones se recorren a mayores números de onda, por lo que corresponderían con mayores energías vibracionales. En el caso del número de onda de la vibración  $\bar{\nu}_{\text{N-H}}$  para el sistema de zinc, se encontró una disminución considerable, por lo que sería indicativo del debilitamiento de este enlace. De hecho, el corrimiento del número de onda de la vibración N-H de la D-glutamina de  $874 \text{ cm}^{-1}$  a menores números de onda en el cúmulo de níquel podría ser indicativo de una interacción nitrógeno-metal por una donación de carga del orbital tipo  $\sigma$  de la amina a un orbital d desocupado del metal.

### 4.3 Interacción de glicina con los cúmulos de óxidos metálicos

Los tres óxidos metálicos presentaron interacciones del metal con los átomos de nitrógeno y el oxígeno de la glicina. Se encontró que únicamente para las estructuras de CuO y NiO se presentó abstracción del hidrógeno del carboxilo de la glicina. Las energías de interacción calculadas son favorables para las interacciones estudiadas, siendo mayor en el sistema de NiO, que por su valor (-22.46 eV) sería indicativo de la formación de un enlace químico entre la biomolécula y el cúmulo. Las distancias O-H entre el oxígeno del óxido y el hidrógeno abstraído tienen distancias de enlace de 1.01 Å, es decir hubo quimisorción y la consecuente formación del producto de glicina con el carboxilo desprotonado. De igual manera, la interacción presente de carbono con oxígeno en ZnO sugiere una quimisorción dada la distancia de enlace de 1.43 Å (Figura 23).

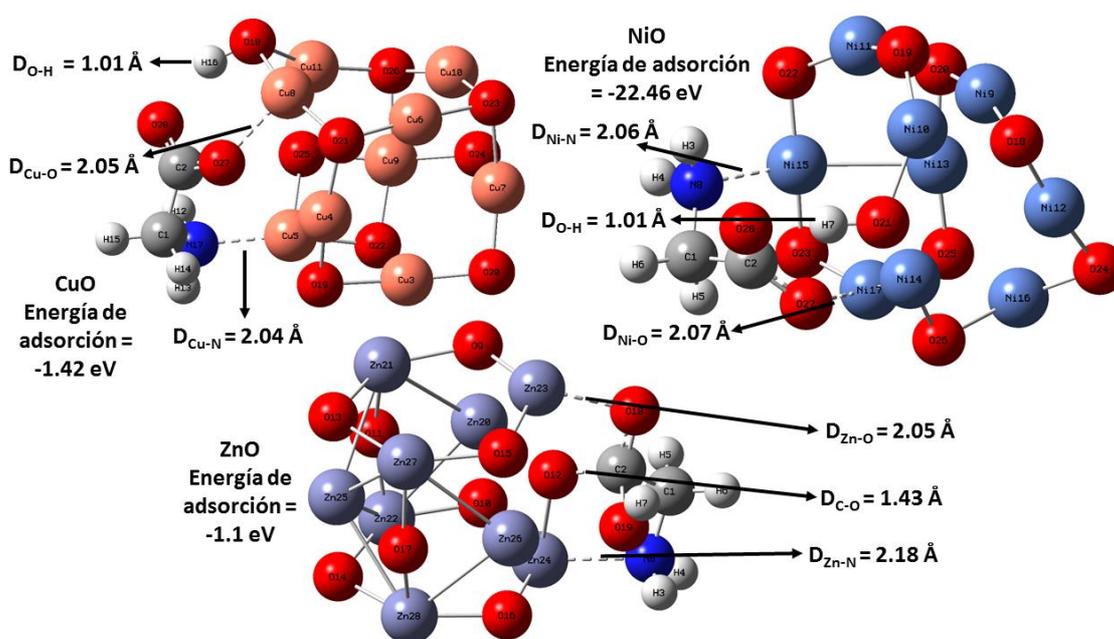


Figura 23. Interacciones y energías de adsorción de la molécula de glicina con los tres óxidos metálicos (Cu, Ni y Zn).

También se obtuvo el espectro IR de la molécula de glicina (Figura 24) y se realizó una comparación con los espectros IR de cada una de las interacciones entre glicina con los cúmulos de óxidos metálicos (Figura 25).

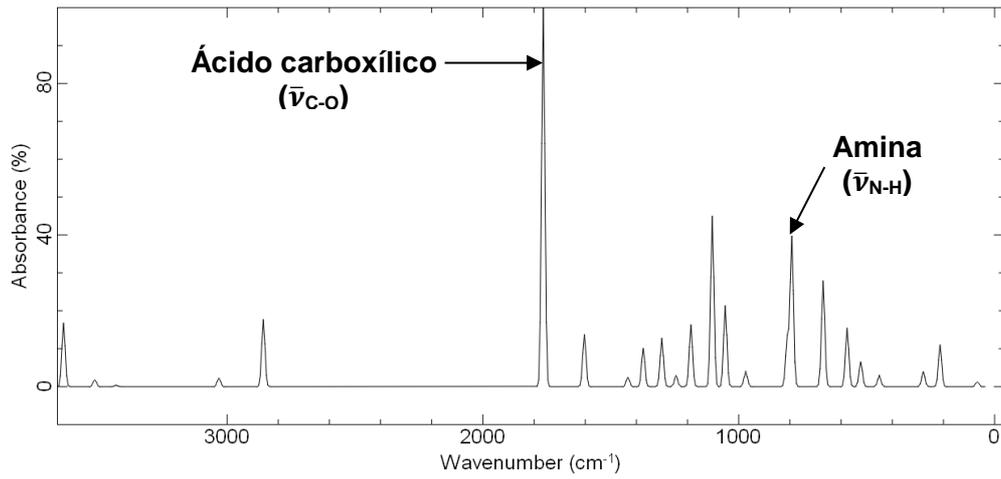


Figura 24. Espectro IR de la molécula de glicina.

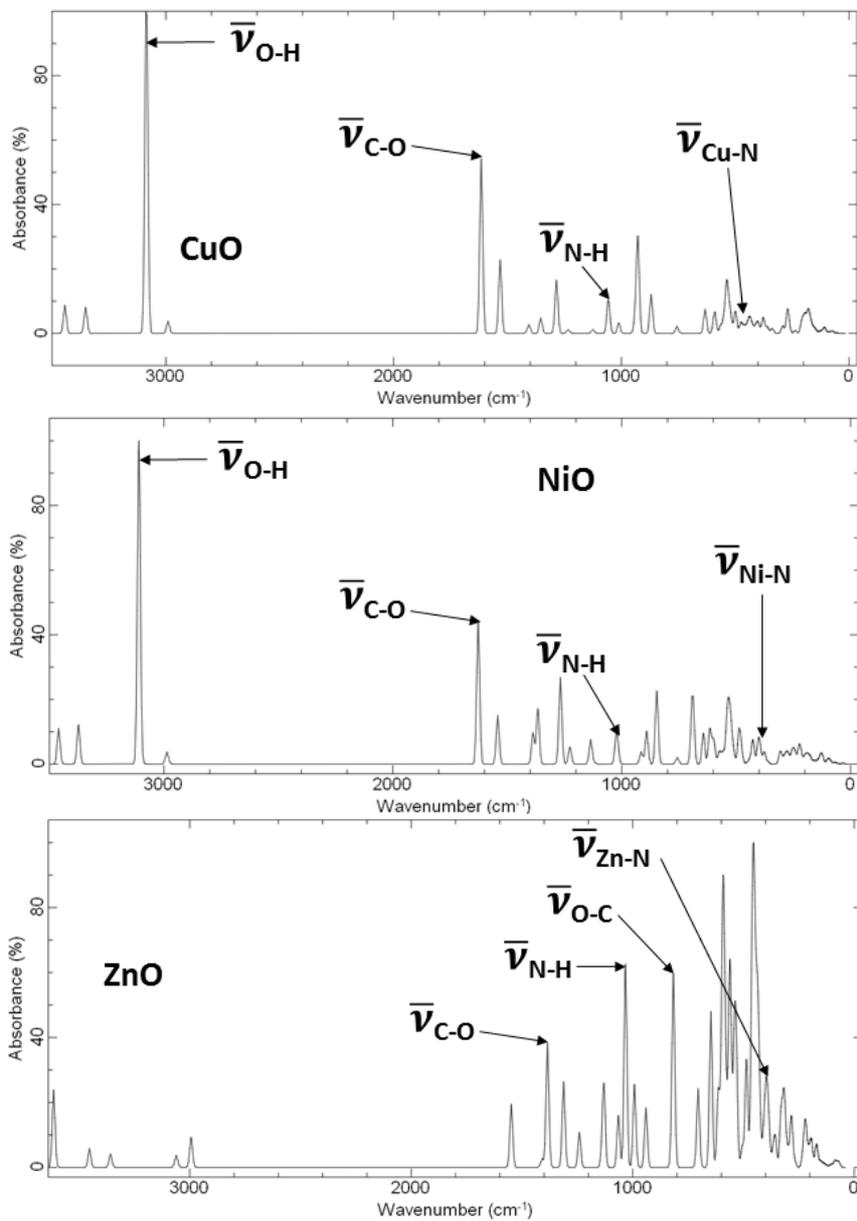


Figura 25. Espectros IR para glicina con los óxidos metálicos.

En la siguiente tabla se muestran las vibraciones de los espectros IR antes mencionados.

Tabla 7. Vibraciones correspondientes a los espectros de los cúmulos metálicos interactuando con la glicina.

Espectros IR	Número de onda de las vibraciones en $\text{cm}^{-1}$						
	$\bar{\nu}_{\text{C-O}}$	$\bar{\nu}_{\text{N-H}}$	$\bar{\nu}_{\text{Cu-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{Ni-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{Zn-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{O-C}}$	$\bar{\nu}_{\text{O-H}}$
Glicina	1764.12	792.61	-	-	-	-	-
CuO con glicina	1615.03	1053.89	~457	-	-	-	3087.24
NiO con glicina	1626.96	1024.61	-	~403	-	-	3109.28
ZnO con glicina	1384.79	1032.52	-	-	~400	816.40	-

Las vibraciones correspondientes al carbonilo ( $\bar{\nu}_{\text{C-O}}$ ) de la glicina tuvieron un desplazamiento a menores números de onda en las interacciones con los óxidos metálicos, lo cual corresponde con una disminución en la energía vibracional y un debilitamiento de ese enlace, quizá por la donación de carga desde un orbital d del metal al orbital  $\pi^*$  del C=O. No obstante, en el caso de las vibraciones del enlace N-H en la amina ( $\bar{\nu}_{\text{N-H}}$ ), hubo un desplazamiento a mayores números de onda, lo cual sería indicativo de un fortalecimiento de este enlace. Con base en el valor de los números de onda, comparativamente para las vibraciones metal-N la interacción Cu-N sería la más fuerte. A partir de los resultados del espectro IR y del análisis de la geometría de las estructuras, se encontró que los cúmulos de CuO y NiO favorecen la abstracción de hidrógeno de la glicina, con la formación de las unidades O-M-O (M=Cu, Ni) conduciendo a la formación del producto de glicina con el carboxilo desprotonado. Además, la disminución del número de onda de la vibración asociada con el enlace C-O de 1764 a 1615  $\text{cm}^{-1}$  acompañado de un incremento en la vibración del enlace N-H de 790 a ~ 1053  $\text{cm}^{-1}$  podrían ser consideradas como señales características de la interacción del cúmulo con la glicina.

#### 4.4 Interacción de la L-alanina con los cúmulos de óxidos metálicos

En estos sistemas se detectaron interacciones de los metales de los óxidos con el átomo de nitrógeno de la L-alanina. Sólo para los cúmulos de CuO y ZnO se observaron interacciones con el átomo de oxígeno de la L-alanina. De igual manera, se encontró que únicamente para el cúmulo de ZnO se presentó la abstracción de un hidrógeno del carboxilo de la L-alanina, dicha abstracción formó un enlace O-H con el óxido metálico y tiene una distancia de enlace de 0.98 Å. Así como en las biomoléculas previamente presentadas, las energías de adsorción calculadas son energéticamente favorables para las interacciones estudiadas entre la L-alanina y los cúmulos metálicos, se formó el producto de L-alanina con el carboxilo desprotonado para ZnO, lo cual sugiere una quimisorción para estos sistemas (Figura 26).

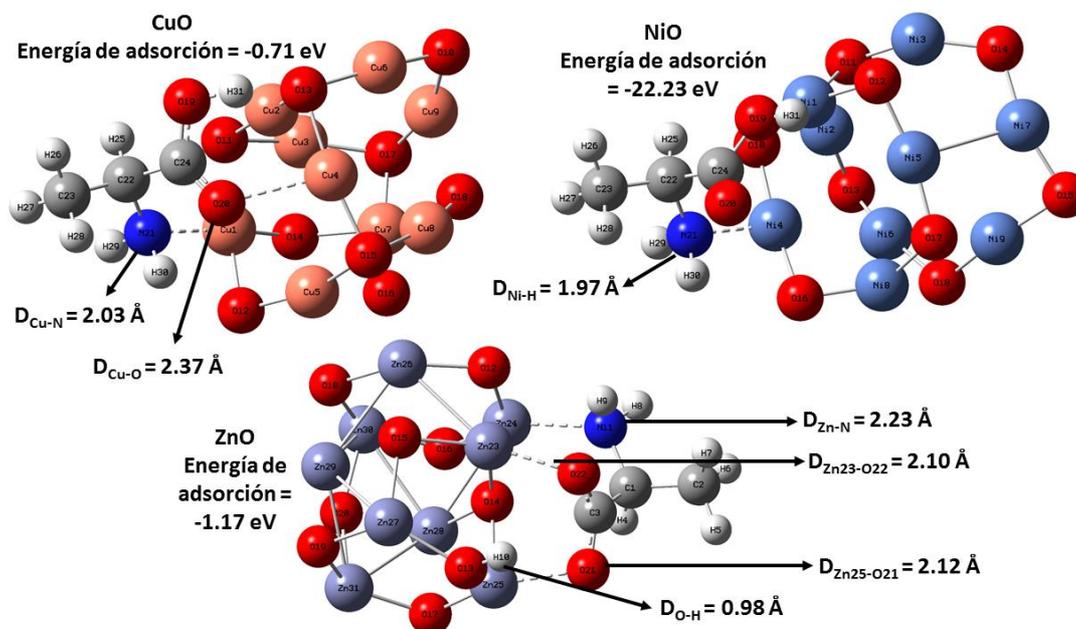


Figura 26. Interacciones y energías de adsorción de la molécula de L-alanina con los tres óxidos metálicos (Cu, Ni y Zn).

Se obtuvo el espectro IR de la molécula de L-alanina sin interactuar (Figura 27) y se realizó una comparación con los espectros IR de cada una de las interacciones entre L-alanina con los cúmulos de óxidos metálicos (Figura 28).

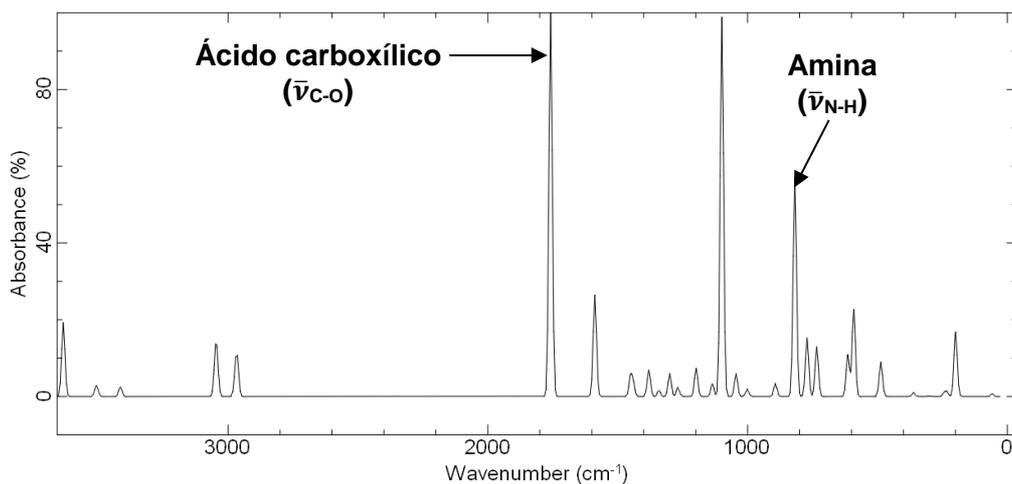


Figura 27. Espectro de IR de la molécula de L-alanina.

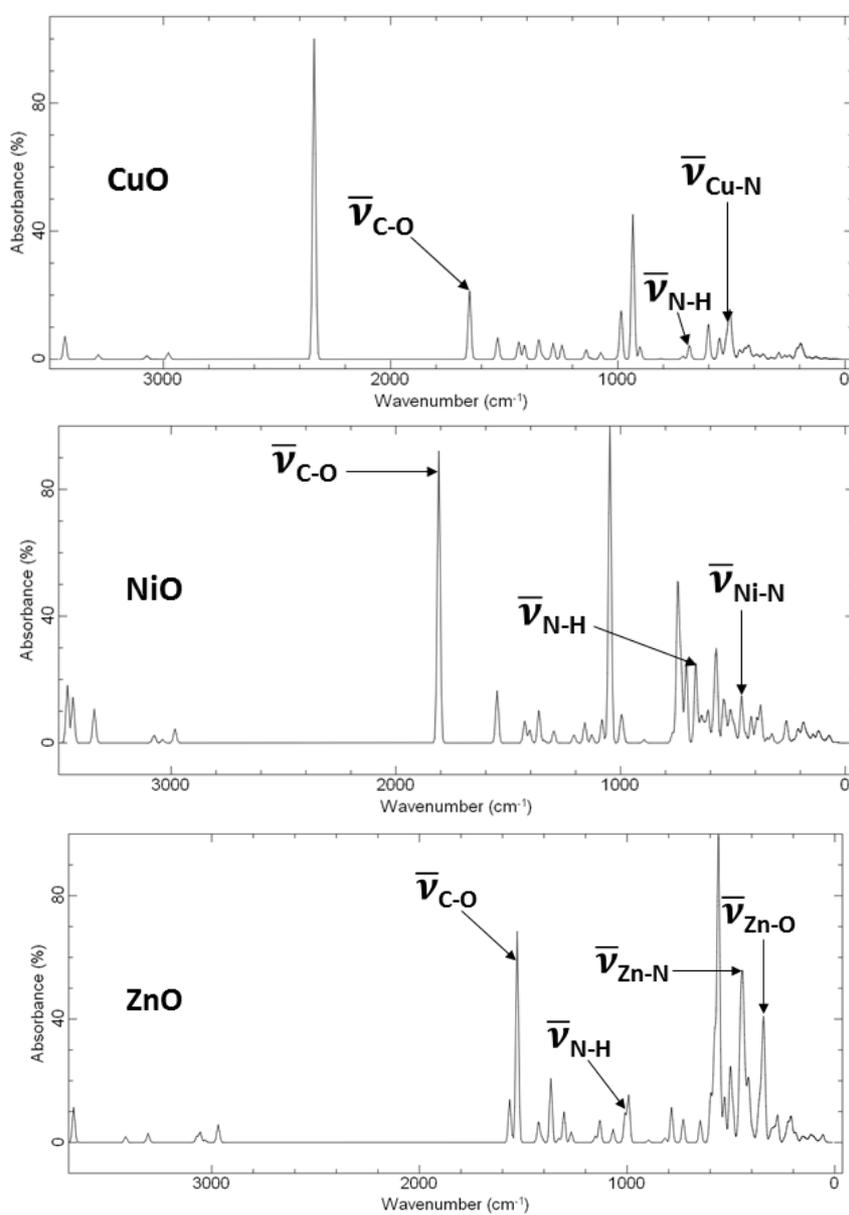


Figura 28. Espectros IR para L-alanina con los óxidos metálicos.

En la siguiente tabla se muestran las vibraciones de los espectros IR antes mencionados.

Tabla 8. Vibraciones correspondientes a los espectros IR de la L-alanina adsorbida en cada uno de los cúmulos de óxidos metálicos.

Espectro IR	Número de onda de las vibraciones en $\text{cm}^{-1}$					
	$\bar{\nu}_{\text{C-O}}$	$\bar{\nu}_{\text{N-H}}$	$\bar{\nu}_{\text{Cu-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{Ni-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{Zn-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{Zn-O}}$
L-alanina	1758.23	818.21	-	-	-	-
CuO con L-alanina	1652.46	685.22	538.81	-	-	-
NiO con L-alanina	1809.00	666.83	-	462.10	-	-
ZnO con L-alanina	1529.16	1009.70	-	-	442.52	337.35

A partir de los datos anteriores se encontró que en los cúmulos de CuO y ZnO las vibraciones correspondientes al carbonilo ( $\bar{\nu}_{\text{C-O}}$ ) de la L-alanina tuvieron un desplazamiento a menores longitudes de onda, lo cual indica un debilitamiento de dicho enlace, tal vez por la donación de carga de un orbital d del metal al orbital  $\pi^*$  del C=O. Sin embargo, para NiO se fortaleció este enlace, ya que el desplazamiento fue a mayores longitudes de onda y no se presentó una interacción C=O con el metal. Por otra parte, en el caso de las vibraciones del enlace N-H en la amina ( $\bar{\nu}_{\text{N-H}}$ ), hubo un desplazamiento a menores números de onda para CuO y NiO, lo cual sería indicativo de un debilitamiento de este enlace, probablemente por la donación de carga del orbital tipo  $\sigma$  de la amina a un orbital d vacío del níquel. Mientras que para el ZnO se fortaleció el enlace N-H, en virtud de que se detectó un desplazamiento de la vibración correspondiente a este enlace hacia un mayor número de onda. A partir del análisis de la geometría y de los espectros IR se encontró una quimisorción para los cúmulos de Zn y Ni, de hecho, en ZnO se detectó la abstracción del hidrógeno, así como un debilitamiento del enlace C-O y el fortalecimiento del enlace N-H.

#### 4.5 Interacción de la L-lisina con los cúmulos de óxidos metálicos

Los tres óxidos metálicos presentaron enlaces de coordinación entre los metales de los óxidos, con los átomos de nitrógeno de la L-lisina. Sólo en el ZnO se presentó una coordinación con oxígeno, de igual manera los cálculos mostraron una elongación o reorientación de la biomolécula. Al igual que en las interacciones anteriores las energías de adsorción calculadas son energéticamente favorables para las interacciones estudiadas (figura 29).

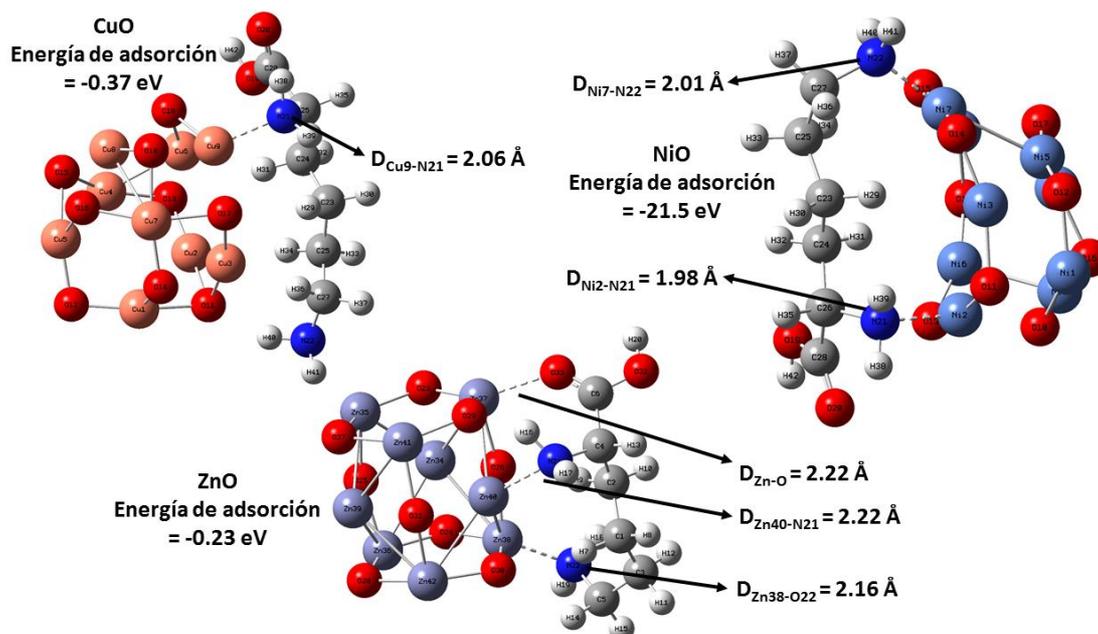


Figura 29. Interacciones y energías de adsorción de la molécula de L-lisina con los tres óxidos metálicos (Cu, Ni y Zn).

También se obtuvo el espectro IR de la molécula de L-lisina (Figura 30) y se realizó una comparación con los espectros IR de cada una de las interacciones entre L-lisina con los cúmulos de óxidos metálicos (Figura 31).

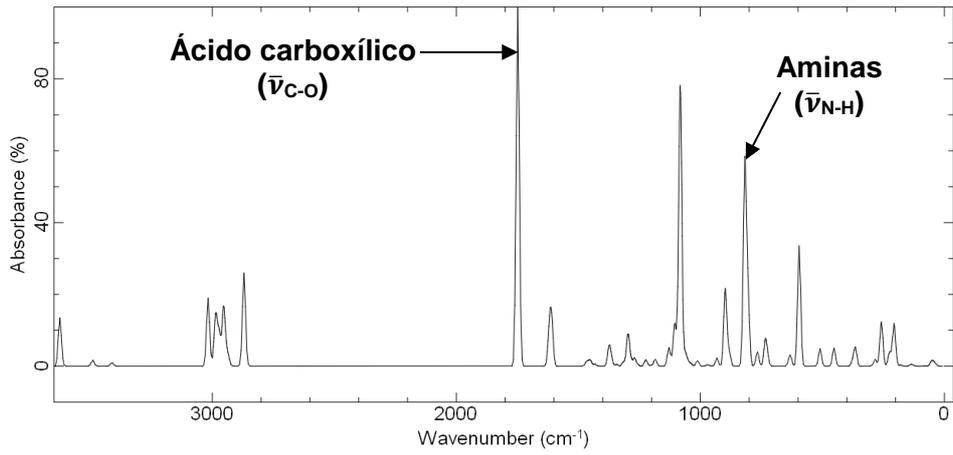


Figura 30. Espectro de IR de la molécula de L-lisina.

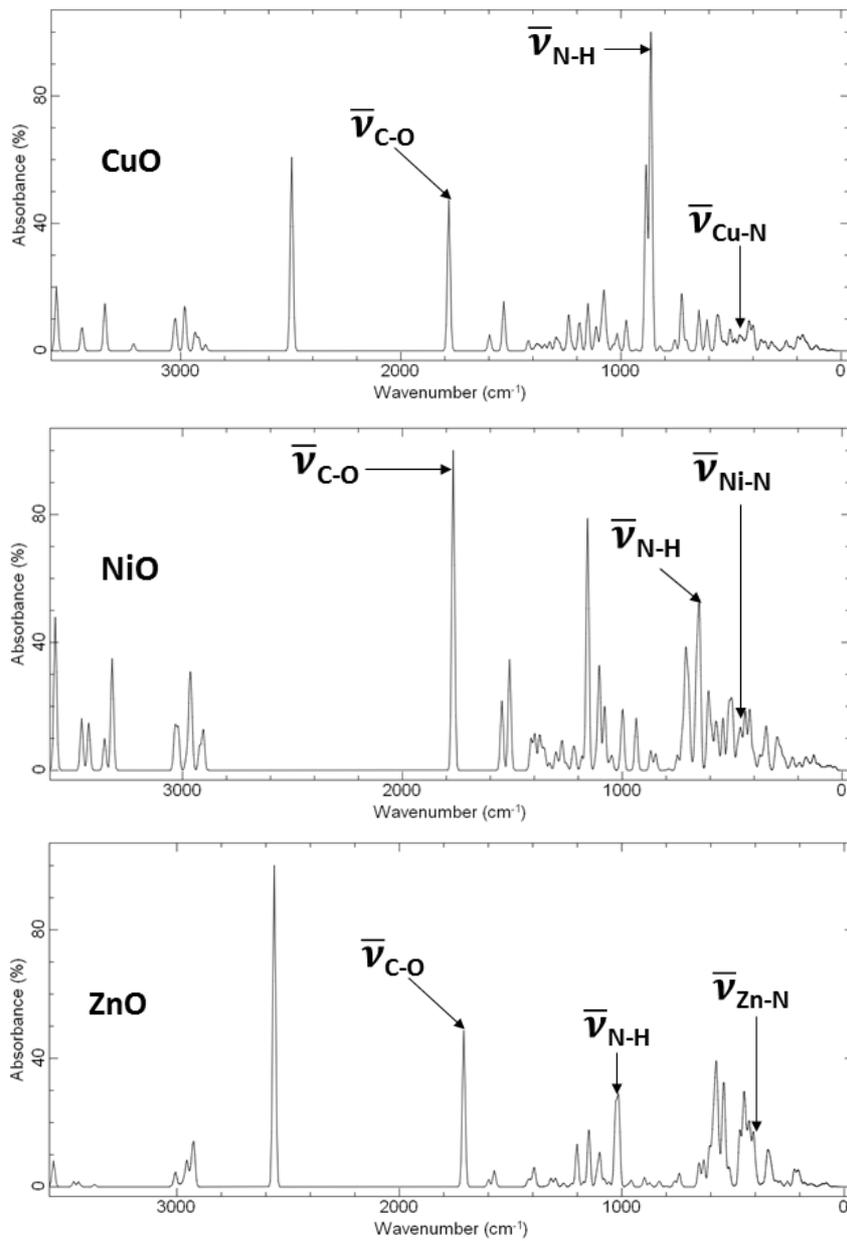


Figura 31. Espectros IR para L-lisina con los óxidos metálicos.

En la siguiente tabla se muestran las vibraciones de los espectros IR antes mencionados.

Tabla 9. Vibraciones correspondientes a los espectros IR de la L-lisina adsorbida en cada uno de los cúmulos de óxidos metálicos.

Espectros IR	Número de onda de las vibraciones en $\text{cm}^{-1}$				
	$\bar{\nu}_{\text{C-O}}$	$\bar{\nu}_{\text{N-H}}$	$\bar{\nu}_{\text{Cu-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{Ni-N}}$	$\bar{\nu}_{\text{Zn-N}}$
L-lisina	1748.28	804.72 y 817.71	-	-	-
CuO con L-lisina	1781.81	864.05	449.97	-	-
NiO con L-lisina	1768.71	660.68 y 664.52	-	470.06	-
ZnO con L-lisina	1710.24	1013.93 y 1027.69	-	-	398.72 y 408.29

En estos espectros se observó que las vibraciones ( $\bar{\nu}_{\text{C-O}}$ ) pertenecientes al carboxilo tienen un desplazamiento a mayores números de onda (fortaleciendo el enlace) para las interacciones con CuO y NiO, así como un menor número de onda (debilitando el enlace) al interactuar con ZnO. En cambio, para las vibraciones de la amina ( $\bar{\nu}_{\text{N-H}}$ ) se presentó un desplazamiento a mayores números de onda siendo indicativo del fortalecimiento del enlace. Mientras que para el NiO se desplazó a menores números de onda (debilitamiento del enlace). Con base en las energías de adsorción, para NiO se determinó quimisorción.

#### 4.6 Interacción de la N-acetilglucosamina con los cúmulos de óxidos metálicos

En este caso se identificó la coordinación del cúmulo de óxido de níquel con dos átomos de oxígeno de la biomolécula. No se detectó la formación de algún producto de abstracción de hidrógeno. Las energías de adsorción siguen siendo favorables energéticamente, como en los resultados anteriores. Además, se identificó una deformación o elongación de las biomoléculas al interactuar con los óxidos metálicos, particularmente en el caso de CuO. Con base en las energías de adsorción en el NiO se detectó quimisorción.

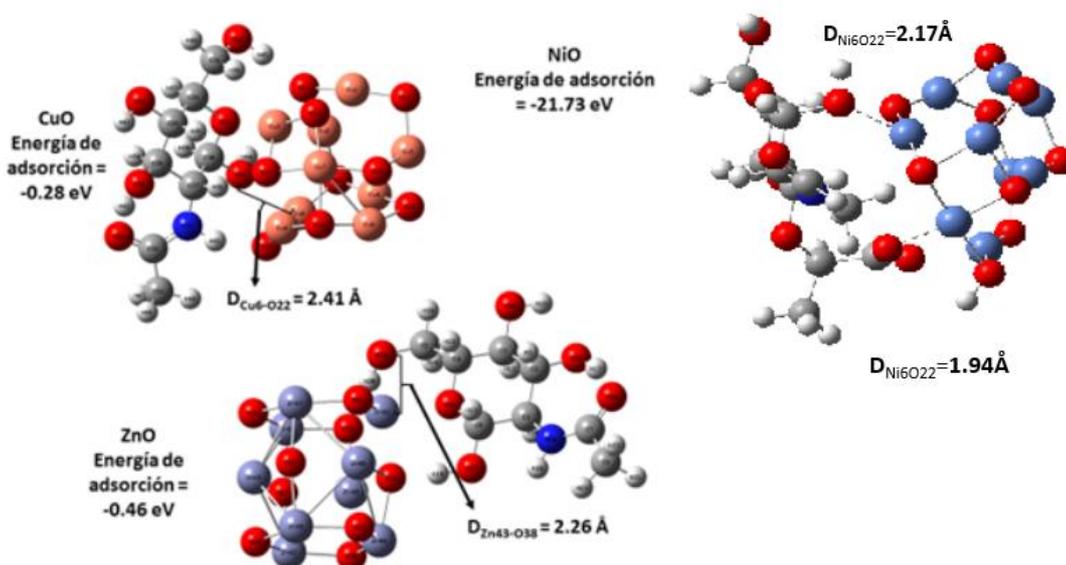


Figura 32. Interacciones y energías de adsorción de la molécula de N-acetilglucosamina con los tres cúmulos de óxidos metálicos (Cu, Ni y Zn).

Se obtuvo el espectro IR de la molécula de N-acetilglucosamina (Figura 33) y se realizó una comparación con los espectros IR de cada una de las interacciones entre N-acetilglucosamina con los cúmulos de óxidos metálicos (Figura 34).

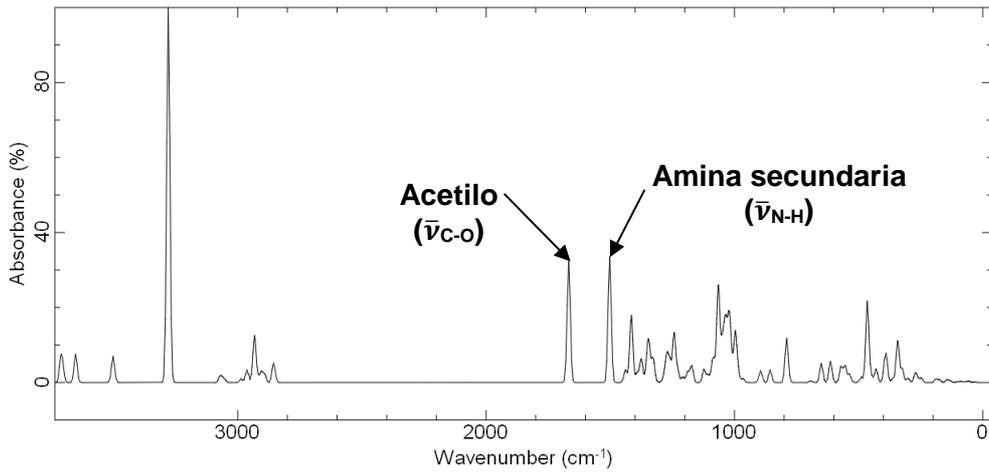


Figura 33. Espectro de IR de la molécula de N-acetilglucosamina.

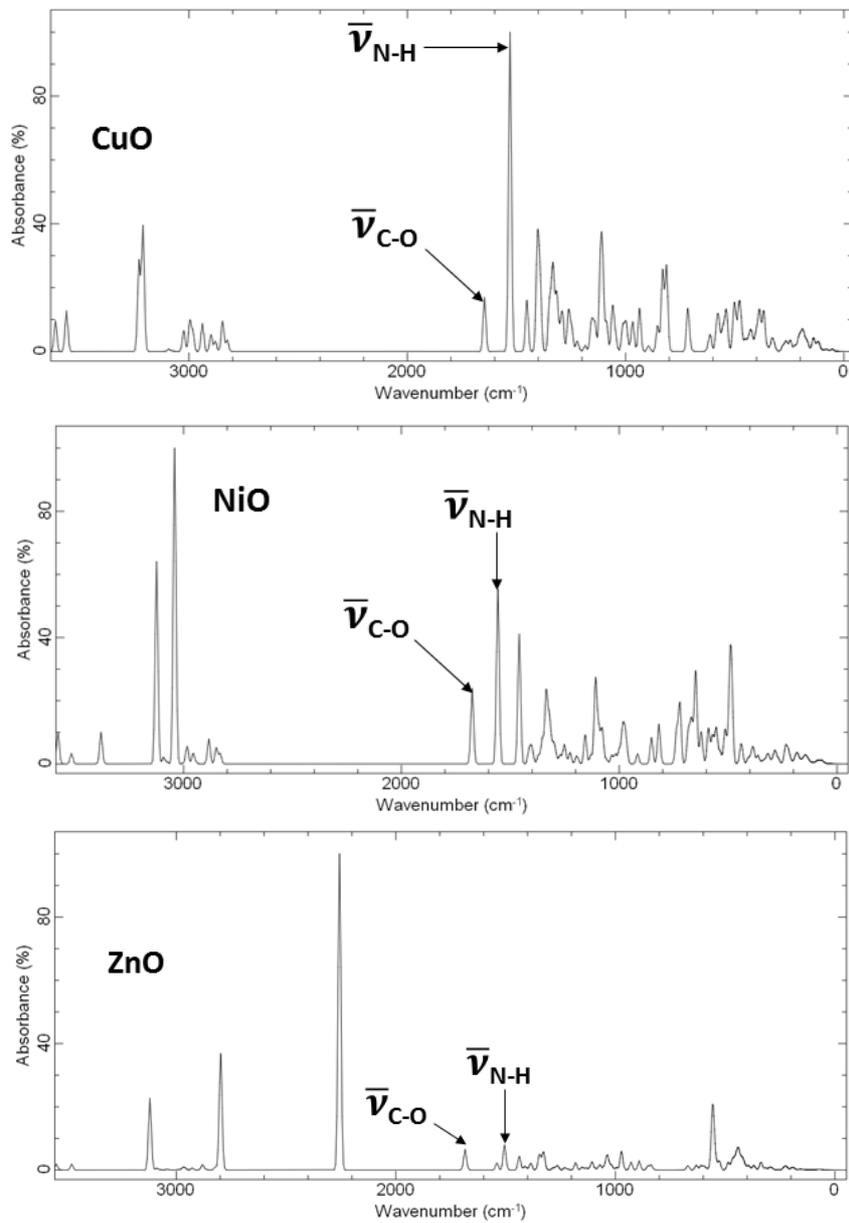


Figura 34. Espectros IR para N-acetilglucosamina con los óxidos metálicos.

En la siguiente tabla se muestran las vibraciones de los espectros IR antes mencionados.

Tabla 10. Vibraciones correspondientes a los espectros IR de la N-acetilglucosamina adsorbida en cada uno de los cúmulos de óxidos metálicos.

Espectros IR	Número de onda de las vibraciones en $\text{cm}^{-1}$	
	$\bar{\nu}_{\text{C-O}}$	$\bar{\nu}_{\text{N-H}}$
N-acetilglucosamina	1667.18	1502.37
CuO con N-acetilglucosamina	1646.33	1529.46
NiO con N-acetilglucosamina	1674.76	1557.02
ZnO con N-acetilglucosamina	1684.46	1504.79

Las vibraciones correspondientes al carbonilo ( $\bar{\nu}_{\text{C-O}}$ ) y la amina secundaria ( $\bar{\nu}_{\text{N-H}}$ ) no tuvieron un desplazamiento considerable a mayores o menores longitudes de onda al comparar la molécula aislada con aquella que interactúa con los óxidos metálicos. La quimisorción de la biomolécula con NiO se refleja en alguna medida en el incremento del número de onda de la vibración N-H.

A partir del número de onda de las vibraciones IR obtenidas, se realizó una gráfica comparativa (Figura 35). Mediante el análisis de esta información se puede destacar que las vibraciones que se diferencian de las demás son debidas a las abstracciones del hidrógeno (O-H) en las interacciones de glicina con CuO y NiO (vibraciones de enlace O-H en la Figura 35). De manera que, en un estudio experimental, si se obtuvieran los espectros IR de los óxidos metálicos interactuando con los aminoácidos y polisacáridos estudiados en estado sólido y en ausencia de disolvente, se podrían encontrar señales características con números de onda en alrededor de  $3100 \text{ cm}^{-1}$ , las cuales se podrían asociar a vibraciones por la formación de productos de abstracción de hidrógeno de la glicina por nanopartículas de óxidos de cobre o níquel.

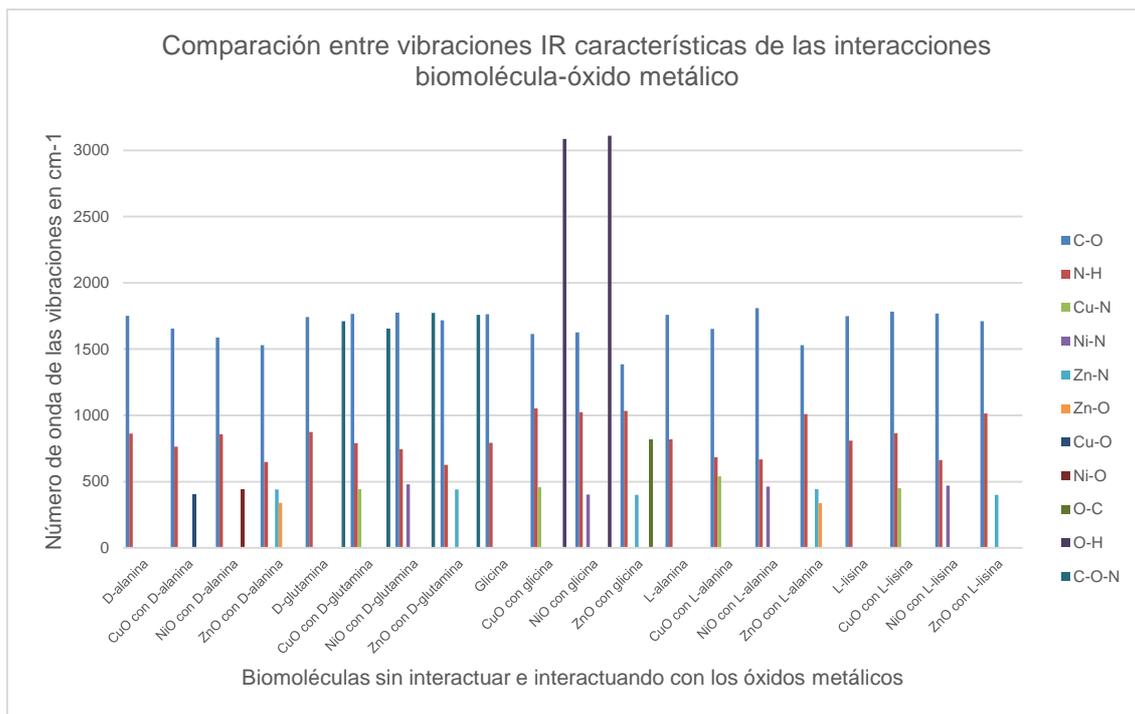


Figura 35. Comparación entre vibraciones IR características de las interacciones biomolécula-óxido metálico.

Por otro lado, en los espectros IR de ZnO interactuando con las biomoléculas se destaca que números de onda de las vibraciones alrededor de los 440 cm<sup>-1</sup> corresponden con las interacciones del metal con el nitrógeno de la D-alanina, D-glutamina, glicina, L-alanina y L-lisina, aunque en las vibraciones de 340 cm<sup>-1</sup> pertenecen a las interacciones del metal con el oxígeno D-alanina y L-alanina. Mientras que el número de onda más característico de las interacciones con ZnO es de 816.4 cm<sup>-1</sup> que corresponde a la interacción del carbono de la glicina con el oxígeno del ZnO. Esto sugiere que si experimentalmente se analizan los espectros IR de NPs de ZnO interactuando con las biomoléculas estudiadas (presentes en la pared celular de bacterias Gram positivas o negativas) en estado sólido y en ausencia de disolvente y se observara alguna de las señales antes mencionadas, podría deberse a una interacción del metal con nitrógeno, oxígeno o incluso del carbono de la biomolécula (glicina).

A partir de los resultados anteriores, se pudiera argumentar sin ser concluyente que la actividad bactericida de los óxidos metálicos pudiera estar relacionada con la interacción entre los aminoácidos y polisacáridos de la pared celular bacteriana, ya que puede haber abstracción de hidrógenos, lo que posiblemente daría lugar a la formación de radicales que pueden provocar estrés oxidativo o iones tóxicos para la bacteria. A partir del estudio realizado no se podría determinar si se obtuvo como producto especies radicales o especies iónicas, esto necesitaría un estudio del mecanismo de formación de los productos de la abstracción de hidrógeno utilizando un método teórico multiconfiguracional. También es posible que las moléculas de mayor tamaño sufran una deformación estructural generando un daño a la pared celular o mediante la adsorción de los óxidos metálicos, lo cual bloquearía la absorción de nutrientes de la bacteria. Los resultados obtenidos contribuyen al conocimiento de las interacciones de aminoácidos y polisacáridos con modelos de cúmulos de óxidos metálicos que pueden contribuir a explicar el mecanismo de interacción de los óxidos metálicos con componentes de la pared celular bacteriana.

## Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos en el presente trabajo se puede concluir que se realizó un estudio computacional, en el cual se construyeron cúmulos de óxidos de cobre, níquel y zinc con geometría esférica. En cuanto a su estructura electrónica, los sistemas que contienen níquel y zinc con 48 átomos mostraron estados de bajo espín (singulete), mientras que el sistema de cobre mostró un estado de alto espín con 15 electrones desapareados. En el caso de los cúmulos de 18 átomos, el que contiene zinc presentó de igual manera un estado electrónico de bajo espín, en cambio el que contiene cobre mostró una multiplicidad de doblete y el de níquel presentó 6 electrones desapareados.

Asimismo, se estudiaron las interacciones entre los modelos de nanopartículas de óxidos de Cu, Ni y Zn con aminoácidos y polisacáridos presentes en la pared celular de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Se encontraron interacciones covalentes metal-oxígeno y metal-nitrógeno principalmente, exhibiendo desde uno hasta tres sitios de coordinación entre el adsorbente y el adsorbato. Se obtuvieron los espectros IR para apoyar a la caracterización experimental de este tipo de interacciones, para las muestras en estado sólido y en ausencia de disolvente.

Por otro lado, los espectros IR obtenidos teóricamente podrían apoyar al análisis de los datos experimentales en los que se presenten este tipo de interacciones. En este respecto se detectó una vibración correspondiente al producto resultante de la abstracción de hidrógeno (O-H) en la molécula de glicina, el cual muestra un número de onda en  $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$  que destaca de las demás vibraciones en los espectros de los cúmulos de óxidos metálicos de CuO y NiO interactuando con otras biomoléculas. De igual manera, para la interacción del ZnO con D-alanina y L-alanina se distinguen los números de onda de vibraciones alrededor de los  $340\text{ cm}^{-1}$ , que se asocian con la vibración del enlace Zn-oxígeno de la biomolécula, además de la vibración en  $816.4\text{ cm}^{-1}$  que corresponde con la vibración del enlace del carbono de la glicina con un átomo de oxígeno del óxido metálico.

Además, en el caso de la N-acetilglucosamina y L-lisina se observó una deformación en la biomolécula en los cálculos de las interacciones. En general, se detectó quimisorción entre los cúmulos de níquel y las biomoléculas, lo cual podría conducir al bloqueo de sitios para absorción de nutrientes de la bacteria en la pared celular.

Las biomoléculas estudiadas pueden ionizarse dependiendo del medio o disolvente en el que se encuentren, así como el pH, en el presente modelo no se consideró, ya que los experimentos que se llevan a cabo (por el grupo de Sistemas Híbridos y Nanoespectroscopía) para la mezcla de cada uno de los aminoácidos o polisacáridos con las nanopartículas de óxidos metálicos (obtenidas por mecano síntesis) se realiza en estado sólido y en ausencia de disolvente.

Finalmente, en los óxidos de zinc y níquel se obtuvo la abstracción de un hidrógeno de algunas biomoléculas estudiadas que están presentes en la pared celular bacteriana (L-alanina, glicina y D-alanina), las cuales además podrían generar un producto iónico o radicalario de la biomolécula. Por lo que, sin ser concluyente, esto podría sugerir que el daño a la pared celular se pudiera atribuir a la generación de especies radicales que provocan estrés oxidativo o a través de la formación de especies iónicas que pudieran resultar tóxicas para las bacterias.

## APÉNDICE

Las geometrías optimizadas de cada una de las estructuras se encuentran en el repositorio público del sitio: <https://github.com/Kevin-Carvajal-G/Geometrias-Optimizadas.git>

## REFERENCIAS

---

- <sup>1</sup> Chang, Y.-N., Zhang, M., Xia, L., Zhang, J., & Xing, G. (2012). The toxic effects and mechanisms of CuO and ZnO nanoparticles. *Materials*, 5(12), 2850–2871. <https://doi.org/10.3390/ma5122850>.
- <sup>2</sup> Vieyra, C. M., Olguin, M. T., Segura, E. G., & Tellez, G. L. (2020). Comparison of Ag, Cu and Zn nanoparticles obtained using Aloe Vera Extract and gamma ionizing radiation. *Journal of Applied Research and Technology*, 18(5). <https://doi.org/10.22201/icat.24486736e.2020.18.5.1284>
- <sup>3</sup> Dizaj, S. M., Lotfipour, F., Barzegar-Jalali, M., Zarrintan, M. H., & Adibkia, K. (2014). Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles. *Materials Science and Engineering: C*, 44, 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.08.031>.
- <sup>4</sup> Mamonova, I. A., Babushkina, I. V., Norkin, I. A., Gladkova, E. V., Matasov, M. D., & Puchin'yan, D. M. (2015). Biological activity of metal nanoparticles and their oxides and their effect on bacterial cells. *Nanotechnologies in Russia*, 10(1-2), 128–134. <https://doi.org/10.1134/s1995078015010139>.
- <sup>5</sup> Gumbart, J. C., Beeby, M., Jensen, G. J., & Roux, B. (2014). Escherichia coli peptidoglycan structure and mechanics as predicted by atomic-scale simulations. *PLOS Computational Biology*, 10(2), 1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003475>
- <sup>6</sup> Abarca-Cabrera, L., Fraga-García, P., & Berensmeier, S. (2021). Bio-nano interactions: Binding proteins, polysaccharides, lipids and nucleic acids onto magnetic nanoparticles. *Biomaterials Research*, 25(1), 1-18. <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00212-y>
- <sup>7</sup> Makkar, P., & Ghosh, N. N. (2021). A review on the use of DFT for the prediction of the properties of nanomaterials. *RSC Advances*, 11(45), 27897–27924. <https://doi.org/10.1039/d1ra04876g>
- <sup>8</sup> Zoolfakar, A. S., Rani, R. A., Morfa, A. J., O'Mullane, A. P., & Kalantar-zadeh, K. (2014). Nanostructured Copper Oxide Semiconductors: A perspective on materials, synthesis methods and applications. *J. Mater. Chem. C*, 2(27), 5247–5270. <https://doi.org/10.1039/c4tc00345d>

- 
- <sup>9</sup> Åsbrink, S., & Norrby, L. J. (1970). A refinement of the crystal structure of copper(II) oxide with a discussion of some exceptional E.S.D.'s. *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 26(1), 8–15. <https://doi.org/10.1107/s0567740870001838>
- <sup>10</sup> Singh J., Kaur G. & Rawat M. (2016). A brief review on synthesis and characterization of copper oxide nanoparticles and its applications. *Journal of Bioelectronics and Nanotechnology*, 1(1), 1-9. <https://doi.org/10.13188/2475-224x.1000003>
- <sup>11</sup> Karthik A. D. & Geetha K. (2013). Synthesis of Copper Precursor, Copper and its oxide Nanoparticles by Green Chemical Reduction Method and its Antimicrobial Activity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(05), 016-021. 10.7324/JAPS.2013.3504.
- <sup>12</sup> Heinemann, M., Eifert, B., & Heiliger, C. (2013). Band structure and phase stability of the copper oxides Cu<sub>2</sub>O, CuO, and Cu<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. *Physical Review B*, 87(11). <https://doi.org/10.1103/physrevb.87.115111>
- <sup>13</sup> Mishra, A. K., Roldan, A., & de Leeuw, N. H. (2016). CuO surfaces and CO<sub>2</sub> activation: A dispersion-corrected DFT + U study. *The Journal of Physical Chemistry C*, 120(4), 2198–2214. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b10431>
- <sup>14</sup> Lawrie, D. D., Franck, J. P., & Lin, C.-T. (1998). Search for an isotope effect in the antiferromagnetic transitions of Cupric oxide CuO. *Physica C: Superconductivity*, 297(1-2), 59–63. [https://doi.org/10.1016/s0921-4534\(97\)01846-7](https://doi.org/10.1016/s0921-4534(97)01846-7)
- <sup>15</sup> Zhang, Q., Zhang, K., Xu, D., Yang, G., Huang, H., Nie, F., Liu, C., & Yang, S. (2014). CuO nanostructures: Synthesis, characterization, growth mechanisms, fundamental properties, and applications. *Progress in Materials Science*, 60, 208–337. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2013.09.003>
- <sup>16</sup> Leonov, I., & Biermann, S. (2021). Electronic correlations at Paramagnetic (001) and (110) NiO surfaces: Charge-transfer and Mott-Hubbard-type gaps at the surface and subsurface of (110) NiO. *Physical Review B*, 103(16), 1-12. <https://doi.org/10.1103/physrevb.103.165108>
- <sup>17</sup> Murugesan, R., & Haris, M. (2022). Effect of Molarity on the Structural, Morphological, Optical Properties and Magnetic behavior of NiO Thin Films. *Journal of University of Shanghai for Science and Technology*, 24(11), 110-125.

- 
- <sup>18</sup> Zemann, J. (1965). *crystal structures*, Second edition. vol. 1 by R. W. G. Wyckoff. *Acta Crystallographica*, 18(1), 139–139. <https://doi.org/10.1107/s0365110x65000361>
- <sup>19</sup> Hosny, N. M. (2011). Synthesis, characterization and optical band gap of NiO nanoparticles derived from anthranilic acid precursors via a thermal decomposition route. *Polyhedron*, 30(3), 470–476. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2010.11.020>
- <sup>20</sup> Sagadevan, S., & Podder, J. (2015). Investigations on structural, optical, morphological and electrical properties of nickel oxide nanoparticles. *International Journal of Nanoparticles*, 8(3/4), 289-301. <https://doi.org/10.1504/ijnp.2015.073731>
- <sup>21</sup> Sharma, D. K., Shukla, S., Sharma, K. K., & Kumar, V. (2022). A review on ZnO: Fundamental properties and applications. *Materials Today: Proceedings*, 49, 3028–3035. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.10.238>
- <sup>22</sup> Kuniaki K., Gabrielle D. (1985). Anharmonic thermal vibrations in ZnO. *The Canadian Mineralogist*, 23 (4), 647–654.
- <sup>23</sup> Vishwakarma J., Sabu B., Bhotkar K., Mehta S. & Muthuranjan H. (2015). Surface and Band Gap Modification of ZnO Nanoparticles to Fine Tune the Optical Properties. *International Journal of Chemical and Physical Sciences*. (5). 28-35.
- <sup>24</sup> Czyżowska, A., & Barbasz, A. (2020). A review: Zinc oxide nanoparticles – friends or enemies? *International Journal of Environmental Health Research*, 32(4), 885–901. <https://doi.org/10.1080/09603123.2020.1805415>
- <sup>25</sup> Klaine SJ, Edgington A, Seda B (2013). Nanomaterials in the environment. In: Férard J-F, Blaise C (eds) *Encyclopedia of aquatic ecotoxicology*. Springer Science, Dordrecht. pp 767–779.
- <sup>26</sup> Soares, E. V., & Soares, H. M. (2021). Harmful effects of metal(loid) oxide nanoparticles. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(4), 1379–1394. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11124-1>
- <sup>27</sup> Chen, F., Xiao, Z., Yue, L., Wang, J., Feng, Y., Zhu, X., Wang, Z., & Xing, B. (2019). Algae response to engineered nanoparticles: Current understanding, mechanisms and implications. *Environmental Science: Nano*, 6(4), 1026–1042. <https://doi.org/10.1039/c8en01368c>

- 
- <sup>28</sup> Manke, A., Wang, L., & Rojanasakul, Y. (2013, August 20). *Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity*. *BioMed Research International*. Retrieved February 25, 2023, from <https://doi.org/10.1155/2013/942916>
- <sup>29</sup> Wang, D., Lin, Z., Wang, T., Yao, Z., Qin, M., Zheng, S., & Lu, W. (2016). Where does the toxicity of metal oxide nanoparticles come from: The nanoparticles, the ions, or a combination of both? *Journal of Hazardous Materials*, *308*, 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.01.066>
- <sup>30</sup> Raghunath, A., & Perumal, E. (2017). Metal oxide nanoparticles as antimicrobial agents: A promise for the future. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *49*(2), 137–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.011>
- <sup>31</sup> Vázquez Olmos, A. R., Vega Jiménez, A. L., & Paz Díaz, B. (2018). Mecanosíntesis y efecto antimicrobiano de óxidos metálicos nanoestructurados. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria En Nanociencia y Nanotecnología*, *11*(21), 29. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.21.62545>
- <sup>32</sup> Schneider, T., & Sahl, H.-G. (2010). An oldie but a goodie – cell wall biosynthesis as antibiotic target pathway. *International Journal of Medical Microbiology*, *300*(2-3), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.10.005>
- <sup>33</sup> Vollmer, W., Blanot, D., & De Pedro, M. A. (2008). Peptidoglycan structure and Architecture. *FEMS Microbiology Reviews*, *32*(2), 149–167. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2007.00094.x>
- <sup>34</sup> Turner, R. D., Vollmer, W., & Foster, S. J. (2014). Different walls for rods and balls: The diversity of Peptidoglycan. *Molecular Microbiology*, *91*(5), 862–874. <https://doi.org/10.1111/mmi.12513>
- <sup>35</sup> Dörr T., Moynihan P. J. & Mayer C. (2019). Bacterial cell wall structure and dynamics. *Frontiers Research Topics*. 1-197. <https://doi.org/10.3389/978-2-88963-152-0>
- <sup>36</sup> Cremin, K., Jones, B. A., Teahan, J., Meloni, G. N., Perry, D., Zerfass, C., Asally, M., Soyer, O. S., & Unwin, P. R. (2020). Scanning ion conductance microscopy reveals differences in the ionic environments of gram-positive and negative bacteria. *Analytical Chemistry*, *92*(24), 16024–16032. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c03653>

- 
- <sup>37</sup> Schwaminger, S. P., Blank-Shim, S. A., Scheifele, I., Pipich, V., Fraga-García, P., & Berensmeier, S. (2018). Design of interactions between nanomaterials and proteins: A highly affine peptide tag to bare iron oxide nanoparticles for magnetic protein separation. *Biotechnology Journal*, *14*(3), 1800055. <https://doi.org/10.1002/biot.201800055>
- <sup>38</sup> Kandasamy, G., & Maity, D. (2015). Recent advances in superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONPs) for in vitro and in vivo cancer nanotheranostics. *International Journal of Pharmaceutics*, *496*(2), 191–218. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.058>
- <sup>39</sup> Nel, A. E., Mädler, L., Velegol, D., Xia, T., Hoek, E. M., Somasundaran, P., Klaessig, F., Castranova, V., & Thompson, M. (2009). Understanding biophysicochemical interactions at the nano–bio interface. *Nature Materials*, *8*(7), 543–557. <https://doi.org/10.1038/nmat2442>
- <sup>40</sup> Buettner, M. J., Shah, S. R., Saeui, C. T., Ariss, R., & Yarema, K. J. (2018). Improving immunotherapy through glycodesign. *Frontiers in Immunology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02485>
- <sup>41</sup> Durmus, Z., Kavas, H., Toprak, M. S., Baykal, A., Altınçekiç, T. G., Aslan, A., Bozkurt, A., & Coşgun, S. (2009). L-lysine coated iron oxide nanoparticles: Synthesis, structural and conductivity characterization. *Journal of Alloys and Compounds*, *484*(1-2), 371–376. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2009.04.103>
- <sup>42</sup> Abarca-Cabrera, L., Fraga-García, P., & Berensmeier, S. (2021). Bio-nano interactions: Binding proteins, polysaccharides, lipids and nucleic acids onto magnetic nanoparticles. *Biomaterials Research*, *25*(1). <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00212-y>
- <sup>43</sup> Fernando, A., Weerawardene, K. L., Karimova, N. V., & Aikens, C. M. (2015). Quantum mechanical studies of large metal, metal oxide, and metal chalcogenide nanoparticles and Clusters. *Chemical Reviews*, *115*(12), 6112–6216. <https://doi.org/10.1021/cr500506r>
- <sup>44</sup> Yang, F., Sun, Q., Ma, L. L., Jia, Y., Luo, S. J., Liu, J. M., Geng, W. T., Chen, J. Y., Li, S., & Yu, Y. (2010). Magnetic properties of Cu<sub>m</sub>O<sub>n</sub> clusters: A First principles study. *The Journal of Physical Chemistry A*, *114*(32), 8417–8422. <https://doi.org/10.1021/jp103703n>

- 
- <sup>45</sup> Nagai, J. & Morisaki S. (2003). Molecular properties of partially substituted nickel oxide clusters. *Solid State Ionics*, 165(1-4), 149–153. <https://doi.org/10.1016/j.ssi.2003.08.026>
- <sup>46</sup> Zhao, H., Chen, X., Dong, R., & Lu, W. (2012). The stability and optical gap of zinc oxide clusters (ZnO)<sub>n</sub> (n = 2–18). *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 12(1), 138–142. <https://doi.org/10.1166/jnn.2012.5129>
- <sup>47</sup> Bholra, K., Varghese, J. J., Dapeng, L., Liu, Y., & Mushrif, S. H. (2017). Influence of Hubbard U parameter in simulating adsorption and reactivity on cuo: Combined theoretical and experimental study. *The Journal of Physical Chemistry C*, 121(39), 21343–21353. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b05385>
- <sup>48</sup> Jamal, M., Shahriyar Nishat, S., & Sharif, A. (2021). Effects of transition metal (Fe, Co & Ni) doping on structural, electronic and Optical Properties of Cuo: DFT + U study. *Chemical Physics*, 545, 111160. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2021.111160>
- <sup>49</sup> Kisan, B., Kumar, J., & Alagarsamy, P. (2021). Room temperature ferromagnetism in Zn-Doped Nio nanoparticles: An experimental and DFT+U approach. *Journal of Alloys and Compounds*, 868, 159176. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2021.159176>
- <sup>50</sup> Fang, D. Q., De Sarkar, A., & Zhang, R. Q. (2012). First-principles study on the origin of ferromagnetism in N-type Cu-doped zno. *Solid State Communications*, 152(12), 1057–1060. <https://doi.org/10.1016/j.ssc.2012.03.025>
- <sup>51</sup> *A crystallographic tool for the construction of nanoparticles*. Crystallography tool. (n.d.). <https://nanocrystal.vi-seem.eu/CrystalTool/>
- <sup>52</sup> American mineralogist crystal structure database. (n.d.). <http://rruff.geo.arizona.edu/AMS/minerals>
- <sup>53</sup> Dudarev, S. L., Botton, G. A., Savrasov, S. Y., Humphreys, C. J., & Sutton, A. P. (1998). Electron-energy-loss spectra and the structural stability of nickel oxide: An LSDA+U study. *Physical Review B*, 57(3), 1505–1509. <https://doi.org/10.1103/physrevb.57.1505>
- <sup>54</sup> Kresse, G., & Hafner, J. (1993). Ab initio molecular dynamics for Liquid Metals. *Physical Review B*, 47(1), 558–561. <https://doi.org/10.1103/physrevb.47.558>
- <sup>55</sup> Kresse, G., & Hafner, J. (1993). Ab initio molecular dynamics for Liquid Metals. *Physical Review B*, 47(1), 558–561. <https://doi.org/10.1103/physrevb.47.558>

- 
- <sup>56</sup> Kresse, G., & Hafner, J. (1994). Ab initio molecular-dynamics simulation of the liquid-metal amorphous-semiconductor transition in germanium. *Physical Review B*, 49(20), 14251–14269. <https://doi.org/10.1103/physrevb.49.14251>
- <sup>57</sup> Kresse, G., & Furthmüller, J. (1996). Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set. *Physical Review B*, 54(16), 11169–11186. <https://doi.org/10.1103/physrevb.54.11169>
- <sup>58</sup> Kresse, G., & Furthmüller, J. (1996). Efficiency of ab initio total energy calculations for metals and semiconductors using a plane-wave basis set. *Computational Materials Science*, 6(1), 15–50. [https://doi.org/10.1016/0927-0256\(96\)00008-0](https://doi.org/10.1016/0927-0256(96)00008-0)
- <sup>59</sup> Blöchl, P. E. (1994). Projector augmented-wave method. *Physical Review B*, 50(24), 17953–17979. <https://doi.org/10.1103/physrevb.50.17953>
- <sup>60</sup> Kresse, G., & Joubert, D. (1999). From ultrasoft pseudopotentials to the projector augmented-wave method. *Physical Review B*, 59(3), 1758–1775. <https://doi.org/10.1103/physrevb.59.1758>
- <sup>61</sup> J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, 77, 3865 (1996)
- <sup>62</sup> Grimme, S., Ehrlich, S., & Goerigk, L. (2011). Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of Computational Chemistry*, 32(7), 1456–1465. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>
- <sup>63</sup> Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

---

<sup>64</sup> Dunning, T. H. (1989). Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *The Journal of Chemical Physics*, 90(2), 1007–1023. <https://doi.org/10.1063/1.456153>

<sup>65</sup> Hay, P. J., & Wadt, W. R. (1985). *Ab initio* effective core potentials for molecular calculations - potentials for the transition metal atoms SC to hg. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1), 270–283. <https://doi.org/10.1063/1.448799>