



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN MATERIALES AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Dinámica molecular de la permeabilidad de Nanotubos de Carbono en una Bicapa  
Lipídica.**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA AMBIENTAL.**

**Presenta:  
Ing. Hugo Aceves Luna.**

**ASESOR:  
Dra. Norma Rosario Flores Holguín.**

**CHIHUAHUA, CHIH.**

**FEBRERO, 2018**

## RESUMEN

El ser humano siempre ha estado fascinado con los sistemas biológicos, dada su complejidad y eficiencia en llevar a cabo las tareas necesarias para sostener la vida. En años recientes ha habido un rápido incremento en comprender la estructura molecular y la función de las moléculas biológicas. Los seres vivos en su mayoría están formados por células, las cuales están rodeadas por membranas. Estas juegan un papel vital, ya que actúan como barreras selectivas que separan y protegen la estructura del entorno, las membranas biológicas son sistemas complejos, multicomponentes, dinámicos, lo que los hace extremadamente difíciles de estudiar mediante estudios biofísicos y otros métodos. La nanotecnología puede definirse como el diseño, la evaluación, la producción y la aplicación de estructuras, dispositivos y sistemas mediante el control, el tamaño y la forma en una escala nanométrica. Los nanotubos de carbono constituyen una clase de nanomateriales con propiedades químicas, físicas, eléctricas, mecánicas y térmicas únicas, utilizables por varios consumidores y aplicaciones médicas e industriales. Las simulaciones de dinámica molecular se han convertido en una herramienta importante y fiable para revelar los mecanismos de los fenómenos biofisiológicos entre la interfaz biológica y del nanomaterial. El uso de estas simulaciones permitió la obtención de un modelo de membrana lipídica que fue validado con datos experimentales. El NTC se une a la parte superior de la bicapa al comienzo de la simulación, con el paso del tiempo se induce una curvatura en la nanoestructura presumiblemente debido a la interacción hidrofóbica entre el NTC y las colas de lípidos en la bicapa. Luego, el NTC se inserta en la región hidrofóbica de la bicapa. Estos resultados indican que la interacción hidrofóbica entre NTC y la bicapa induce su inserción, y el grado de la misma puede reducirse por los lípidos que envuelven a la nanoestructura.



## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	ii
LISTA DE FIGURAS .....	vi
LISTA DE TABLAS .....	viii
AGRADECIMIENTOS .....	ix
RECONOCIMIENTOS .....	x
Capítulo 1: Introducción .....	1
1.1. Justificación.....	4
1.2. Objetivos .....	7
1.2.1. General .....	7
1.2.2. Específicos .....	7
1.3. Hipótesis.....	7
Capítulo 2: Marco teórico .....	8
2.1. La membrana lipídica.....	8
2.2. Simulaciones de dinámica molecular .....	14
2.3. Nanotubos de Carbono.....	17
2.3.1. Estructura .....	18
2.3.2. Toxicidad.....	20
2.4. Dinámica molecular y Química Computacional .....	21
2.4.1. El potencial de energía superficial .....	22
2.4.2. El campo de fuerza .....	24
2.4.3. La Teoría de Funcionales de la Densidad.....	27
2.4.4. Optimización de la geometría.....	28
2.4.5. Los parámetros de reactividad y las funciones de Fukui.....	29
2.5. El coeficiente de calor específico.....	30
2.6. La función de distribución radial .....	31
2.7. El coeficiente de difusión.....	34
2.8. Formas de entrada de las nanopartículas en las células.....	35
Capítulo 3. Metodología .....	38
3.1. Construcción de los nanotubos de carbono .....	39
3.2. Construcción del modelo de membrana .....	39
3.3. Metodología de la dinámica molecular .....	42
Capítulo 4. Resultados y discusiones .....	44

4.1. Optimización de la geometría de los nanotubos de carbono .....	44
4.2. Índices de Fukui de los nanotubos de carbono.....	46
4.3. Optimización de la Membrana lipídica. ....	47
4.3.1. Área por lípido. ....	47
4.3.2. Composición y perfiles de concentración.....	48
4.3.3. Función de distribución radial de la capa bilipídica .....	51
4.3.4. Coeficiente de difusión.....	54
4.4. Membrana con el nanotubo de carbono (NTC).....	56
4.4.1 Composición y perfiles de concentración.....	56
4.4.2. Función de distribución radial.....	60
Capítulo 5. Conclusiones. ....	66
Capítulo 6. Recomendaciones.....	67
Referencias Bibliográficas.....	68

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Complejidad de la membrana celular (Shen et al, 2014)[1] .....	9
Figura 2: El mosaico fluido fue el primer modelo propuesto para representar la estructura de la membrana celular. (Singer et al, 1972)[43].....	11
Figura 3: Distintas regiones que están en una bicapa, la capa acuosa, la interface bicapa/agua y el centro hidrofóbico. (Pasenkiewicz-Gierula et al, 2016)[47] .....	12
Figura 4: Molécula de DPPC (A) y su grupo de cabeza, colina-fosfato (B).....	13
Figura 5: Ejemplos de interacciones intermoleculares en la interfaz bicapa / agua, (a) enlaces Hidrogeno entre lípidos y agua; (b) un puente de agua entre fosfatidilcolina; (c) clatrato de agua en un lípido. Enlace de hidrogeno intermolecular entre dos fosfolípidos (d,e). Enlace intermolecular de dos fosfolípidos (f). (Pasenkiewicz-Gierula et al, 2016)[36] .....	14
Figura 6: Representación de las estructuras de los NTC a) de pared sencilla, b) paredes múltiples.	18
Figura 7: Configuraciones cristalográficas de los NTC.....	19
Figura 8: Representación del modelo átomo (esfera), enlace (resorte).....	21
Figura 9: Interacciones comprendidas en el campo de Fuerza.(Bo Song, 2012)[4] .....	27
Figura 10: Representación esquemática del mecanismo de interacción nanopartícula-biomembrana. (Al-Qattan et alii, 2017) [24].....	35
Figura 11: Esquema de la metodología empleada.....	38
Figura 12: Molécula de DPPC .....	40
Figura 13: a) Estrategia de mapeo del lípido DPPC para su transformación en estructura de Grano grueso (CG) y b) las cuentas que la forman. ....	41
Figura 14: Conformación de la molécula del solvente (agua), de su forma atomística a la de grano grueso (CG).....	41
Figura 15: Procedimiento para la conversión de las estructuras de carbono, a partir de un modelo atomístico a uno de grano grueso (CG).....	43
Figura 16: Valores de capacidad calorífica del SWCNT y su comparación con los diferentes funcionales en este estudio y datos experimentales (A, B) y el contraste con otras formas de carbono (C) provenientes de la literatura. ....	45
Figura 17: Zonas preferentes de reacción de acuerdo con los índices de Fukui (con cargas Hirsfeld), con el funcional HCTH-DND, radical (A) electrófila (B) y nucleófila (C).....	47
Figura 18: Evolución del área por lípido (1 ns = 10000 ps).....	48

Figura 19: Gráfica de la composición y perfiles característicos de la membrana optimizada.	50
Figura 20: Membrana optimizada después de 40 ns.	50
Figura 21: Función de distribución radial, Agua-Grupo colina.	52
Figura 22: Función de distribución radial, Agua-sección hidrocarbonada.	53
Figura 23: Función de distribución radial, Agua-DPPC.	54
Figura 24: MSD de la membrana optimizada (1 ns = 10000 ps).	55
Figura 25: Perfiles de concentración de la membrana con el NTC (10-30 ns).	57
Figura 26: Perfiles de concentración de la membrana con el NTC (60-150 ns).	58
Figura 27: Evolución en la internalización del nanotubo en la membrana lipídica. A) 0 ns, B) 10 ns, C) 60 ns y D) 150 ns.	59
Figura 28 Función de distribución radial, NTC-Capa bilipídica 10 ns	60
Figura 29: Función de distribución radial, CNT-Capa bilipídica 20 ns.	61
Figura 30: Función de distribución radial, CNT-Capa bilipídica 30 ns.	62
Figura 31: Función de distribución radial, CNT-Capa Bilipídica (60 ns-150 ns).	63

**LISTA DE TABLAS**

Tabla 1: Interacciones específicas y cargas para las moléculas de DPPC. ....	42
Tabla 2: Perfiles característicos de la capa bilipídica y su comparación con otras fuentes. (X no reportado) .....	49



## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme terminar esta etapa de mi vida ya que mi auxilio está en Él y no tengo forma de pagarle todo el bien que me ha hecho.

También a mis padres, Hugo y Mayra, y mi hermana Alejandra, ya que sin su amor, ayuda, paciencia y cariño no habría llegado a este punto de mi vida, Dios los cuide siempre.

A mis compañeros de generación, Donagi, Judith, Mateo, Mario, Carmen del Rocío, Rubén, Isela, Jaime, Jorge, Elizabeth, Mario, Víctor, Graciela por los buenos momentos que compartimos en estos 2 años.

A mis compañeros y amigos del grupo Nanocosmos; Linda, Katty, Isuí y Raphael, por su grata compañía y amistad, buenos consejos y deseos hacia mí.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para la obtención del grado de Maestría.

## **RECONOCIMIENTOS**

Un muy sincero reconocimiento a la Dra. Norma Rosario Flores Holguín, por ser mi guía en este camino que he emprendido, es parte fundamental de esta Tesis, le deseo todo bien.

A los Doctores, Erasmo Orrantía Borunda, María Antonia Luna Velasco y Luz María Rodríguez Valdez, por ser integrantes del comité sinodal, por dar el buen rumbo para la conclusión satisfactoria de este trabajo.

Al M.S.C. Rodrigo Domínguez García, por todo el apoyo brindado en el manejo del equipo computacional durante esta tesis.

A todo el cuerpo académico que integra el Departamento de Medio ambiente y Energía, por sus valiosas clases recibidas y consejos otorgados durante estos años de formación.

## Capítulo 1: Introducción.

El ser humano siempre ha estado fascinado con los sistemas biológicos, dada su complejidad y eficiencia en llevar a cabo las tareas necesarias para sostener la vida. En años recientes, los avances en la ingeniería molecular han incrementado nuestra habilidad en imitar estructuras biológicas con precisión molecular cercana.[1]

Las células están rodeadas por membranas, estas juegan un papel vital, protegen la estructura del entorno y permiten la comunicación y el transporte entre la célula. Son rígidas y a la vez flexibles, complejas, formadas por multicomponentes y dinámicas lo que las hace difíciles de estudiar. Estas características y su función son posibles gracias a su particular composición molecular. Las moléculas clave que las constituyen son lípidos, proteínas y agua. Los lípidos constituyen un elemento estructural de cada biomembrana, que es comúnmente conocido como la matriz lipídica. En la mayoría de los casos, la matriz lipídica es una bicapa lipídica.[2]

La mayoría de los estudios biofísicos en biomembranas se llevan a cabo en modelos que son bicapas hidratadas los cuales comprenden una o una mezcla simple de especies lipídicas.[3] Como es difícil obtener toda la complejidad de una membrana celular *in vitro*, una bicapa lipídica (compuesta de un lípido específico, normalmente Dipalmitoilfosfatidilcolina, DPPC) a menudo sirve como un modelo de membrana en los estudios de diversas propiedades y funciones sobre todo aquellos donde interaccionan nanopartículas. [4]

Las nanopartículas son nano materiales cuyas tres dimensiones externas se encuentran en el rango de tamaño de 1-100 nm, son estudiados por la nanotecnología la cual se define como el diseño, la evaluación, la producción y la aplicación de estructuras, dispositivos y sistemas mediante el control, el tamaño y la forma en una escala nanométrica ( $10^{-9}$  m) [5], [6]. Se ha aplicado en varios aspectos de las ciencias de la vida tal es el caso de la administración de fármacos [7], para elaborar sensores de gases [8], fotocatalizadores [9] y agentes antimicrobianos y anticancerígenos[10].

En los últimos años, la nanotecnología en su rama médica ha revolucionado las estrategias de atención de las enfermedades y padecimientos, lo que implica el diseño, la fabricación, la regulación y la aplicación de dispositivos terapéuticos mediante el desarrollo de nuevas moléculas y la manipulación de aquellas disponibles naturalmente, las cuales tienen sus dimensiones en la escala nanométrica.[11] [12]

El uso de materiales novedosos en el rango de la escala nano (nanomateriales) entre los cuales se encuentran los nanotubos de carbono (NTC), en los últimos años, estos han sido estudiados de forma *in vitro* e *in vivo*[13] este material presenta propiedades químicas, físicas, eléctricas, mecánicas y térmicas únicas, utilizable por varios consumidores y en aplicaciones médicas e industriales.[14] Su baja dispersabilidad y la funcionalización de su superficie, impulsan a ampliar su aplicación en el área farmacológica además posee la capacidad de penetrar en las células, por lo cual se ha explorado como acarreador de fármacos (nanovehículo) y para el diagnóstico médico.[14] [15]

Por ejemplo, la aplicación de los nanotubos de carbono (NTC) para la aplicación mencionada anteriormente requiere que la habilidad de cargar y descargar los agentes

moleculares o terapéuticos se produzca de manera efectiva en su estructura, mientras se mantiene su funcionalidad y estabilidad en la propia interfaz del nanovehículo, así como una mayor integración en su consumo [16], por lo cual la comprensión de las interacciones presentes entre las biomoléculas y las nanoestructuras a nivel molecular es esencial para su diseño.[17]

En consecuencia, la complejidad de los sistemas a estudiar y en contraste con la experimentación, la cual determina las propiedades macroscópicas del sistema, las técnicas de simulación de dinámica molecular pueden proveer una visión molecular dentro de la bicapa lipídica y el comportamiento cuando se añaden moléculas al sistema.[18] [19]

La dinámica molecular (MD, *Molecular dynamics*) es un tipo de simulación molecular computacional que permite analizar el comportamiento o evolución de un sistema a través del tiempo, calculando las fuerzas entre los átomos mediante las ecuaciones de Newton.[20]

Hoy en día, se aplica para el análisis de prácticamente cualquier sistema fisicoquímico de interés. Facilita el estudio de la solubilidad y el paso de moléculas a través de membranas celulares para revelar los mecanismos de los fenómenos presentes en la interfaz biológica.[20] [17] También se utiliza para el análisis del comportamiento en las estructuras lipídicas que permiten la penetración de agentes empleados para el transporte de fármacos o moléculas de interés,[21] [22] se emplea para buscar el tamaño adecuado para que estas moléculas puedan trasladarse a través de la membrana [23] además los estudios de dinámica molecular soportan el diseño óptimo y la eficiencia en el estudio de NTC como sistemas para la administración de fármacos.[24]

### 1.1. Justificación.

Durante más de una década los nanomateriales están en la mayoría de los proyectos de investigación entre la comunidad científica e industrial, se producen en todo el mundo a gran escala y sus aplicaciones van en constante aumento.[25][26] Entre las principales aplicaciones se incluyen los productos tradicionales pero con rendimientos mejorados; como revestimientos, pinturas, cosméticos, y productos completamente novedosos; como medicamentos de próxima generación, superconductores, materiales cerámicos y compuestos de alto rendimiento.[27]

La cantidad de productos que contienen nanomateriales ha estado creciendo constantemente durante la última década. En 2015 el *Woodrow Wilson International Center* a través de su Inventario, Productos al Consumidor basados en nanotecnología (*CPI* por sus siglas en inglés), muestra la existencia de 1814 productos en el mercado, de los cuales 762 están englobados en la categoría de Salud y ejercicio.[28] También en 2015, el mercado de los NTC se valoró en \$ 2.26 mil millones y se pronostica que crecerá a \$ 5.64 mil millones en 2020 a una tasa de crecimiento anual compuesto del 20.1%.[29]

Para el desarrollo de estos productos es crucial comprender las interacciones que se presentan entre las biomoléculas y las nanoestructuras. [17] En los siguientes párrafos se presentan algunas fuentes que contribuyen para la realización de este trabajo:

Hwankyu Lee, 2012,[30] modeló la interacción de los nanotubos de carbono y la membrana lipídica. Las nanopartículas fueron envueltas con diferentes tipos de lípidos y poli etilenglicol además en su estado puro, mostró que los nanotubos de carbono de pared

sencilla (NTCPS) se insertan debido a la interacción hidrofóbica que se presenta entre la sección hidrocarbonada de los lípidos que componen la bicapa, pero las moléculas que envuelven a las nanoestructuras debilitan esta interacción e inhiben su inserción en la bicapa.

Abedi-Karjiban y otros, 2013,[31] estudiaron diferentes membranas formadas por una mezcla de lípidos y compuestas por uno solo; de forma teórica, con el empleo de dinámica molecular a un nivel de grano grueso (CGMD, por sus siglas en inglés), demostró que esta metodología permite el ahorro de tiempo computacional y la aproximación de los resultados con los provenientes de forma experimental.

Nakamura *et alii*, 2018, [32] reportan que la translocación de nanopartículas a través de la membrana celular se realiza por 2 vías; endocitosis y permeación directa, siendo la primera la más probable, aunque la más desfavorecida cuando se trata de eficiencia en el transporte de moléculas de interés. La permeación directa es la más eficiente en este punto pero para poder facilitar su desarrollo se pueden aplicar fuerzas externas, tales como campos eléctricos, que contribuyan a su desarrollo. En sus conclusiones señala que existen preguntas sin resolver ya que es necesario más investigación experimental lo que permitirá validar los resultados provenientes de las simulaciones.

Yan *et al*, (2017), [33] revisaron que las fuerzas de van der Waals y el efecto hidrofóbico controlan la inserción de los nanotubos de carbono y, los lípidos que componen las bicapas pueden obstruir su inserción mediante el taponamiento de los extremos del tubo.

Teniendo en cuenta que la adhesión de la membrana y/o la penetración es un paso clave para la implementación exitosa de la mayoría de las técnicas de diagnóstico o de entrega de fármacos, nuevas investigaciones sobre los aspectos fundamentales de las interacciones nanopartícula-membrana están garantizadas. En primer lugar, existe la necesidad de abordar estas interacciones por una combinación de diferentes modelos y herramientas, para hacer frente a los fenómenos que ocurren en diferentes escalas de tiempo.[34]



## **1.2. Objetivos.**

### **1.2.1. General.**

Por métodos de dinámica molecular se evaluarán las interacciones que pueden presentarse entre un modelo de membrana celular y los nanotubos de carbono

### **1.2.2. Específicos.**

- i. Definir la estructura de mínima energía de los nanotubos de carbono que serán parte de la investigación.
- ii. Modelar la membrana celular para contar con su estructura molecular definida.
- iii. Analizar computacionalmente la interacción de los nanotubos de carbono y una membrana celular definida por medio de la dinámica molecular.

## **1.3. Hipótesis.**

Los nanotubos de carbono podrán permear el modelo de una membrana lipídica de DPPC utilizando técnicas de dinámica molecular.

## **Capítulo 2: Marco teórico.**

El objetivo de este capítulo es poner de manifiesto algunos conceptos que ponen en contexto al lector.

### **2.1. La membrana lipídica.**

La estructura de las células y sus organelos están rodeados por membranas. Estas membranas desempeñan un rol trascendental, actúan como barreras selectivas que protegen la estructura del entorno y también proporcionan comunicación y transporte de nutrientes y demás fluidos entre ellas. Las moléculas clave que constituyen la membrana son los lípidos, las proteínas y el agua. Los lípidos son fundamentales en la estructura de cada biomembrana.[35] [36]

Las membranas celulares son sistemas heterogéneos muy complejos, (Figura 1) compuestos por muchos tipos diferentes de lípidos, esteroides, proteínas, carbohidratos y diversas moléculas, las cuales se involucran en una variedad de procesos celulares; por este motivo son muy difíciles de estudiar por métodos biofísicos. Por tanto, la mayoría de los estudios biofísicos de biomembranas se llevan a cabo en modelos que son bicapas hidratadas, que comprenden una especie de lípidos o una simple mezcla de ellos.[3]

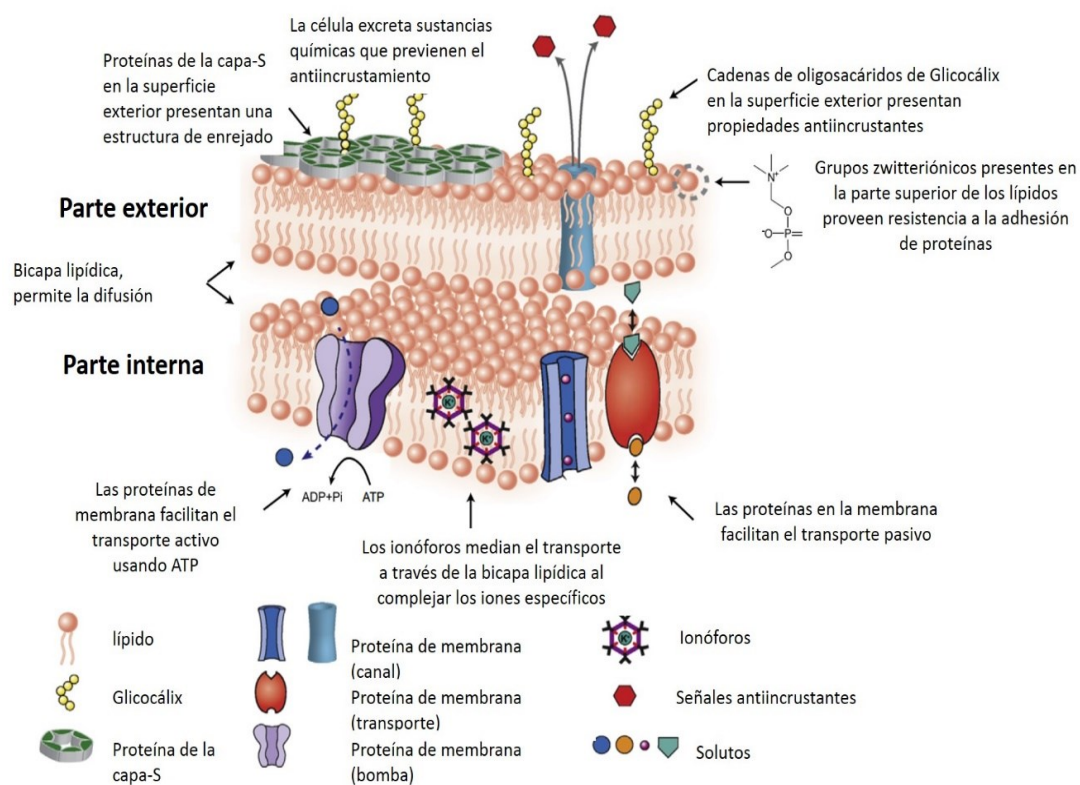


Figura 1: Complejidad de la membrana celular (Shen *et al*, 2014)[1]

La importancia de las moléculas biológicas y su relación con las funciones que realiza una célula ha sido reconocida hace mucho tiempo, sin embargo, los lípidos permanecieron fuera de escena en su estudio durante varios años. El paradigma cambió en gran medida en la década de 1990, cuando la idea de los lípidos que participan en la activación de las proteínas de membrana recibió cada vez más atención.[35]

Los lípidos se han definido como sustancias que son insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos como cloroformo, éter o benceno, contienen grupos de hidrocarburos de cadena larga en sus moléculas, y están presentes en organismos vivos o derivados de

ellos. Formados por una amplia gama de compuestos, ácidos grasos, y derivados tales como glicéridos, ésteres de cera, fosfolípidos, glicolípidos y sulfolípidos.[37]

Los fosfolípidos son una clase de lípidos que contienen un diacilglicerol, un grupo fosfato y glicerol. La "cabeza" hidrófila de la molécula contiene el grupo fosfato y glicerol y la "cola" hidrofóbica generalmente consta de dos cadenas de ácido graso.[38] Por lo general, los fosfolípidos se componen de un esqueleto de glicerol unido a ácidos grasos, ácido fosfórico y un segundo grupo, generalmente colina, etanolamina, serina o inositol. Son un componente importante de las membranas celulares.[39] Los principales tipos de fosfolípidos incluyen fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS), fosfatidilinositol (PI) y fosfatidilglicerol (PG).[40]

Los fosfolípidos tienen una tendencia muy fuerte a formar bicapas o micelas y liposomas debido a la naturaleza anfipática de los lípidos que lo componen ("cola" hidrofoba que tiene una baja afinidad por el agua), y el grupo hidrófilo (que tiene una alta afinidad por el agua) [41]. En ausencia de agua, no se puede formar una bicapa y en la mayoría de los casos, la deshidratación completa de una bicapa es muy difícil de lograr, además que conduce a su daño.[42]

Por lo tanto, el agua es una parte esencial e integral de la bicapa. En una bicapa, la parte hidrofóbica, que es la parte hidrocarbonada del ácido graso, está orientada hacia su similar con respecto a otro lípido; las cadenas de ácidos grasos que son no polares se secuestran juntas, lejos del contacto con el agua, maximizando las interacciones hidrofóbicas [43], y la parte hidrófila, que es la parte donde se encuentra el grupo colina, esta próxima hacia la capa acuosa, esto se puede ejemplificar al unir un cepillo de cabello con otro por el lado de

las cerdas, estas se asemejarían a la cadena hidrocarbonada, y la base del cepillo la parte hidrófila, además, los grupos iónicos y zwitteriónicos están en contacto directo con la fase acuosa en las superficies exteriores de la bicapa, maximizando así las interacciones hidrófilas [43] (Figura 2) este arreglo constituye el núcleo bicapa no polar. [3], [44]

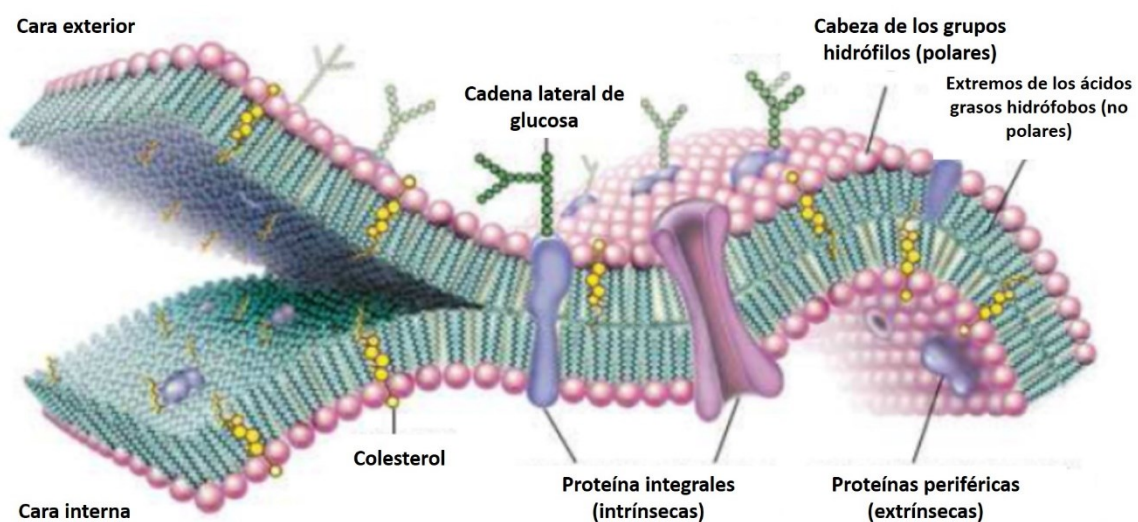


Figura 2: El mosaico fluido fue el primer modelo propuesto para representar la estructura de la membrana celular. (Singer *et al*, 1972)[43]

Las moléculas de lípidos difieren con respecto al tipo de grupo de cabeza hidrófilo y se producen con una amplia variedad de cadenas de hidrocarburos hidrófobos de ácidos grasos.[45] Esta organización espacial de moléculas crea distintas regiones horizontales dentro de la bicapa con propiedades contrastantes. La fase de agua a granel y el núcleo de bicapa contienen principalmente un tipo de molécula (agua) o grupo químico ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ). En contraste, la interfaz bicapa / agua es una región compleja que consiste en moléculas de agua, cuyo número disminuye con la profundidad de la bicapa (Figura 3) y varios grupos químicos, principalmente polares, de cabezas lipídicas que forman interacciones

transitorias entre sí, [3], [44] principalmente las que se generan entre los grupos de cabeza de los lípidos, el agua y los segmentos superiores de las cadenas de los ácidos grasos.[46]

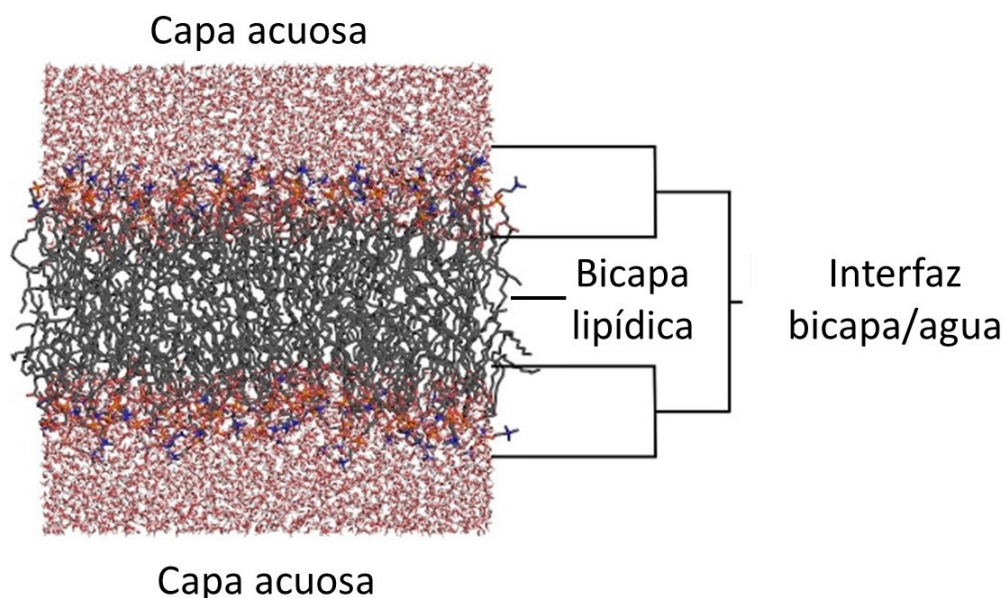


Figura 3: Distintas regiones que están en una bicapa, la capa acuosa, la interface bicapa/agua y el centro hidrofóbico. (Pasenkiewicz-Gierula *et al*, 2016)[47]

Por lo general, el fosfolípido más abundante en animales y plantas es la fosfatidilcolina (PC, Figura 4A): es el componente básico de las bicapas de membrana. Las (PC) son de ion híbrido con un grupo de colina cargado positivamente y un grupo de fosfato cargado negativamente, en la figura 4B, aparece un esquema de estas moléculas. Las PC son solo aceptantes de enlaces puente de hidrogeno y pueden hacer enlaces con agua, pero no entre ellas. [3] En el caso de fosfolípidos zwitteriónicos que sean parte de su estructura, las interacciones dipolo-dipolo entre pares de iones en la superficie de la bicapa también pueden contribuir a la estabilización de la estructura en la bicapa. [43]

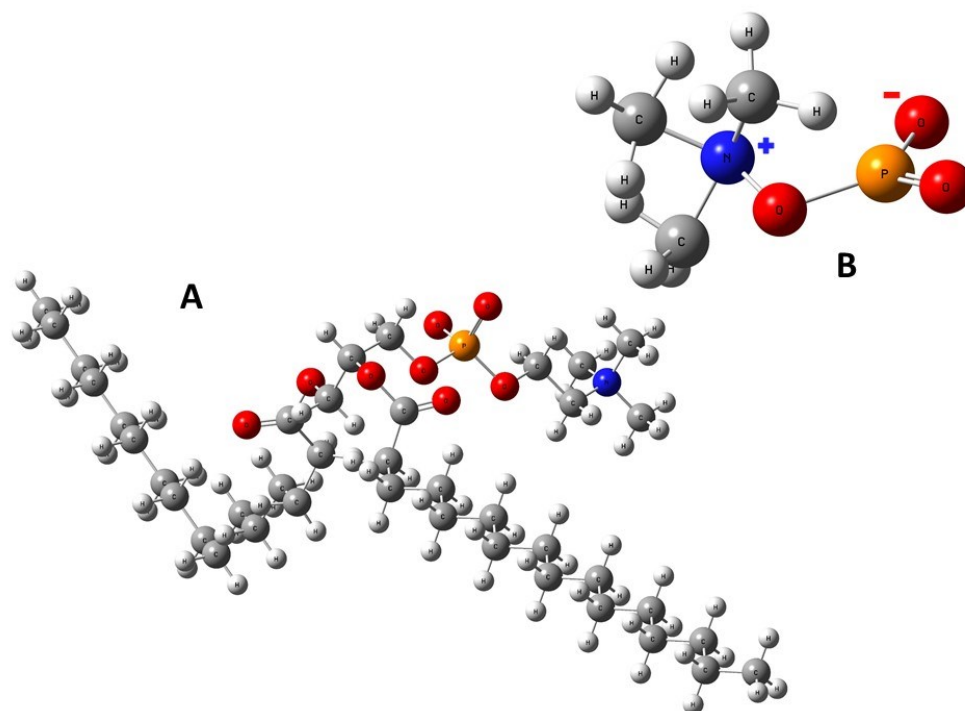


Figura 4: Molécula de DPPC (A) y su grupo de cabeza, colina-fosfato (B)

En la figura 5, se muestran las diferentes interacciones que se presentan en las estructuras de las bicapas. Se pueden formar enlaces de hidrogeno con agua y entre los lípidos (a, d y e). Una molécula de agua se une simultáneamente por medio de enlaces de hidrogeno a dos átomos de oxígeno lipídicos diferentes, a esto se le denomina puente de agua, ya sea intramolecular o intermolecular, dependiendo de si los átomos de oxígeno pertenecen a la molécula de agua. Los puentes de agua contribuyen a la estabilidad de la bicapa (b)[3]. También existe el fenómeno de formación de clatratos provocado porque el grupo colina de los fosfolípidos atrae las moléculas de agua del entorno. (c) y por último enlaces débiles entre los átomos cargados de oxígeno cargados negativamente de los lípidos a su alrededor de manera coulumbica para formar pares de cargas interlípidos, específicamente formado por dos grupos colina de fosfolípido y dos átomos de oxígeno de otro lípido (f).

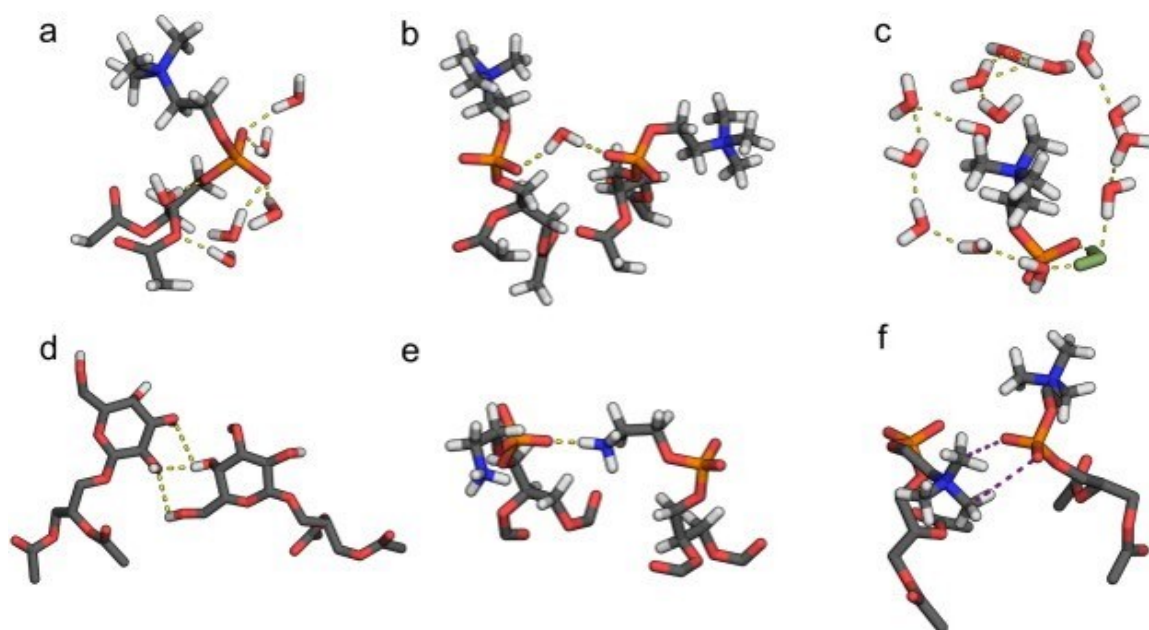


Figura 5: Ejemplos de interacciones intermoleculares en la interfaz bicapa / agua, (a) enlaces Hidrogeno entre lípidos y agua; (b) un puente de agua entre fosfatidilcolina; (c) clatrato de agua en un lípido. Enlace de hidrogeno intermolecular entre dos fosfolípidos (d,e). Enlace intermolecular de dos fosfolípidos (f). (Pasenkiewicz-Gierula *et al*, 2016)[36]

## 2.2. Simulaciones de dinámica molecular.

Las membranas biológicas varían tremendamente en composición según el tipo de célula, y su organización debe ser dinámica para mediar y modular los cambios conformacionales, la señalización, el tráfico y el reconocimiento [48]. Su complejidad impone la necesidad de simplificar su estructura para que se pueda estudiar su organización y dinámica. Por lo tanto, se han creado muchos sistemas modelo diferentes, que conservan la estructura de la bicapa lipídica esencial, pero son lo suficientemente realistas como para estudiar el proceso de interés.[49]



Las simulaciones de dinámica molecular (MD por sus siglas en inglés) de todo un átomo o átomo unido son una herramienta indispensable que ha contribuido significativamente a la investigación de las propiedades estructurales y dinámicas de las membranas, ya que pueden proporcionar información a nivel atómico.[50]

En las simulaciones de biomembranas, se han empleado tres tipos principales de modelos moleculares: todo-átomo, de grano grueso (CG, por sus siglas en inglés), y modelos mixtos de átomos / CG. Se puede decir que los modelos de todos los átomos son los más precisos, pero computacionalmente los más caros. Para extender las escalas de tiempo en las simulaciones, se han desarrollado diferentes estrategias de grano grueso para simplificar la representación de proteínas, agua y lípidos.[51]

Los métodos de simulación de grano grueso (CG) se basan en la idea de reducir sistemáticamente el nivel de detalle en la forma en que se representa el sistema, y así aumentar la escala de tiempo / longitud de la simulación. Una forma de hacerlo es modelando el sistema como un grupo de partículas efectivas ('cuentas'). Cada una de estas cuentas representa un conjunto de átomos cuyos grados atomísticos de libertad no juegan un papel importante en el proceso bajo consideración y están integrados. Ayudada por los enfoques CG, la simulación puede acceder a dos o tres órdenes de magnitud de escalas de tiempo más largas y se puede explorar un espacio-temporal más grande.[52]

Uno de los modelos más populares es el modelo *MARTINI* desarrollado por Marrink y colaboradores.[53] En este modelo, varios átomos en proteínas y lípidos se aproximan como una sola partícula unida y cuatro moléculas de agua se tratan como una sola partícula. Se ha utilizado para estudiar sistemas más complejos, como las interacciones

nanopartícula-membrana [54] , la formación de membranas [55], la difusión de proteínas en membranas compactas [56] y la inserción de péptidos.[57]

A diferencia de los métodos experimentales que proporcionan información estructural y dinámica sobre moléculas que se promedian en un gran número de moléculas, y dentro de la ventana de tiempo del método experimental, los métodos computacionales, particularmente la dinámica molecular (MD), pueden tener resolución atómica y el tiempo de observación (en la escala de tiempo de  $10^{-6}$  s o más) por paso de femtosegundos. [47]

[3] Los cálculos de simulación por computadora pueden, si se basan en un modelo preciso de escala atómica con campos de fuerza apropiados, proporcionar información muy detallada sobre la estructura y la dinámica de las bicapas. [46]

### 2.3. Nanotubos de Carbono.

Los átomos de carbono pueden hibridar en formas  $sp$ ,  $sp^2$  o  $sp^3$ . El descubrimiento de materiales con la hibridación  $sp^2$  y de escala nanométrica como el grafeno, los fulerenos y los nanotubos de carbono (NTC) han propiciado el desarrollo de investigaciones en esta área.[14] Los NTC pertenecen a la familia de los fulerenos, la tercera forma alotrópica del carbono junto con el grafito y el diamante, que son formas naturales con hibridación  $sp^2$  (plana) y  $sp^3$  (cúbica), respectivamente.[14] [58] [59] [60]

La mayoría de las propiedades físicas de los (NTC) derivan del grafeno.[14] En él, los átomos de carbono están organizados en un patrón similar a una colmena, en donde cada uno tiene una hibridación  $sp^2$  dispuestos en una serie de anillos condensados de benceno enrollados en una estructura tubular.[61]

Entre sus principales aplicaciones se encuentran; dispositivos para el acarreo de fármacos, terapia fototérmica, biosensores de enzimas, cáncer y ADN, soportes para huesos y para tratamientos antimicrobianos.[62]

### 2.3.1. Estructura.

Según el número de capas, las estructuras de NTC se clasifican en dos tipos (Figura 8):

- i. Nanotubos de carbono de pared simple (NTCPS)
- ii. Nanotubos de carbono de paredes múltiples (NTCPM)

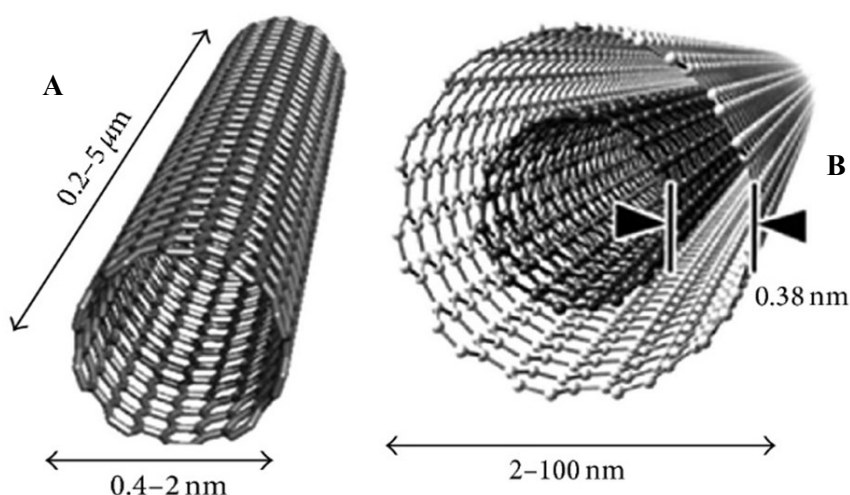


Figura 6: Representación de las estructuras de los NTC a) de pared sencilla, b) paredes múltiples.

Los NTC constituyen una clase de nanomateriales con propiedades químicas, físicas, eléctricas, mecánicas y térmicas únicas, por lo cual pueden ser utilizados en aplicaciones destinadas al área de la medicina y la industria.[63] [14]

Los NTCPS constan de un único cilindro de grafeno con un diámetro que varía entre 0,4 y 2 nm, y generalmente se presentan como haces hexagonales compactos (Figura 6A). Los NTCPM (Figura 6B) constan de dos a varios cilindros coaxiales, cada uno hecho de una

única lámina de grafeno que rodea un núcleo hueco. El diámetro exterior de los NTCPM varía de 2 a 100 nm, mientras que el diámetro interno está en el rango de 1-3 nm y su longitud es de 0.2 a varios mm.[64] [65] [60]

En función de su química, los NTC se pueden diferenciar en dos zonas: las puntas y las paredes laterales. Hay tres configuraciones cristalográficas posibles para que la molécula ruede, según cómo se enrolle la lámina de grafeno: silla o montura (*Armchair*), zigzag y quirales. (Figura 7).[66] [63]

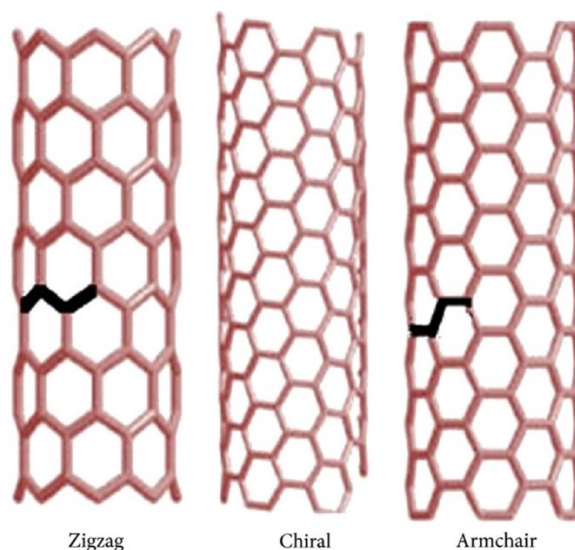


Figura 7: Configuraciones cristalográficas de los NTC.

En la conformación en zigzag, dos enlaces C-C opuestos de cada hexágono son paralelos al eje del tubo, mientras que, en la conformación de silla o montura, los enlaces C-C son perpendiculares al eje, en todos los demás arreglos, los enlaces C-C opuestos se encuentran en un ángulo al eje del tubo, dando como resultado un llamado nanotubo helicoidal que es quiral.[67]

### 2.3.2. Toxicidad.

El estudio de la toxicidad hacia el organismo es un requisito básico para cualquier tipo de material utilizado en el campo de la investigación médica.[62] La aparente similitud entre los NTC y las fibras de asbesto ha planteado muchas preguntas sobre su seguridad, ya que el último, por sus peculiares características puede provocar cáncer en el pulmón.[68]

Entre los principales factores que pueden afectar su toxicidad son; (1) Su tamaño, (2) el área de superficie del órgano objetivo, (3) el tipo de NTC, (4) la funcionalización, (5) purificación, (6) dispersión y (7) la duración de la interacción. Los NTC bien funcionalizados ejercen una toxicidad mínima in vitro e in vivo, este factor se vuelve clave ya que una funcionalización óptima minimiza sus efectos secundarios.[62]

Estudios han demostrado claramente que la funcionalización de NTC y su posterior *derivatización* realizada con polímeros biodegradables los hacen compatibles con los sistemas biológicos. [69] Por otra parte los NTC pueden ocasionar muerte celular, debido a la producción de especies reactivas de oxígeno e inducir la autofagia celular.[70] Como tal la biocompatibilidad de los NTC no se ha elucidado por completo, por tanto existe la necesidad de realizar estudios más extensos que permitan resolver esta interrogante, pero es plausible señalar que por sus propiedades y potenciales aplicaciones, los NTC son nanomateriales prometedores.[71]

## 2.4. Dinámica molecular y Química Computacional.

Hacer una descripción matemática completa de un sistema molecular, el cual incluya los efectos cuánticos, es una tarea de gran complejidad, debido a las pequeñas escalas y las grandes velocidades involucradas.[72]

La mecánica molecular (MM), es un modelo que asume las interacciones en una molécula como una colección de esferas (serían los átomos) unidas mediante resortes (correspondiente a los enlaces) (Figura 8).[73]

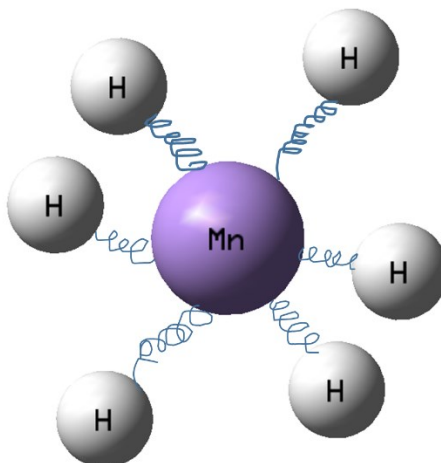


Figura 8: Representación del modelo átomo (esfera), enlace (resorte).

El principio fundamental es expresar la energía de un sistema molecular en función de su oposición al estiramiento en los enlaces, la flexión de los mismos y el hacinamiento en el átomo, y utilizar esta ecuación que describe la energía, para calcular las longitudes, los ángulos y los diedros en los enlaces correspondientes.[73]

La forma en la expresión matemática para la energía, y los parámetros en ella, constituyen un campo de fuerza (o *force field*). [73] La MM usa la aproximación Born-Oppenheimer, porque solo los núcleos experimentan una fuerza de atracción estática, ya sea a partir de electrones o resortes.[73] [74]

#### 2.4.1. El potencial de energía superficial.

La mecánica y la dinámica molecular se basan en datos empíricos que incorporan implícitamente todos los efectos relativistas y cuánticos.

Por tanto, a partir de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (1):

$$H\Psi(R, r) = E\Psi(R, r) \quad (1)$$

Donde H es el hamiltoniano del sistema,  $\Psi$  es la función de onda,  $E$  es la energía,  $(R)$  las coordenadas del núcleo y de los electrones  $(r)$

La ecuación anterior es demasiado compleja para ser de utilidad práctica además puede simplificarse al tomar en cuenta las diferencias significativas entre las masas de núcleos y electrones, el protón ( $^1\text{H}$ ), pesa aproximadamente 1800 veces más que un electrón, y para un núcleo típico como el carbono, la relación de masa supera con creces los 20,000. Por lo tanto, los núcleos se mueven mucho más lento que los electrones. La consecuencia práctica es considerar que los electrones se mueven en el campo de los núcleos fijos. Esta es la famosa aproximación de Born-Oppenheimer. Por supuesto, si los núcleos están fijos en el espacio y no se mueven, su energía cinética es cero y la energía potencial debida a la repulsión núcleo-núcleo es simplemente una constante[75], con lo cual se generan 2



ecuaciones.[76] La primera de estas ecuaciones describe el movimiento electrónico y depende solo de la posición del núcleo:

$$H\Psi(r, R) = E\Psi(r, R) \quad (2)$$

Y la segunda describe el movimiento del núcleo en la superficie de la energía potencial  $E(R)$ :

$$H\phi(R) = E\phi(R) \quad (3)$$

Sin embargo, la complejidad de la ecuación 2 y el gran esfuerzo en resolverla, conlleva al empleo de un ajuste llamado campo de fuerza ( $V$ ), la ecuación 3 puede sustituirse por la del movimiento de Newton:

$$-\frac{dV}{dR} = m \frac{d^2R}{dt^2} \quad (4)$$

La solución de la ecuación 4 utiliza un ajuste empírico a la superficie de energía potencial  $E(R)$ , a lo que se le denomina dinámica molecular.[72]

La dinámica molecular es una técnica que permite calcular las propiedades de equilibrio y transporte de un sistema clásico de muchos elementos. En este contexto, la palabra clásica significa que el movimiento nuclear de las partículas constituyentes obedece a las leyes de la mecánica clásica. Solo cuando se considera el movimiento de traslación o rotación de átomos o moléculas o movimiento vibracional con una frecuencia ( $\nu$ ) tal que la energía de esas moléculas ( $h\nu$ , es decir puede ser descrito como un oscilador armónico cuántico) sea mucho mayor que la aportada por la energía  $k_B T$  (es decir, ser representado como un oscilador armónico clásico)  $h\nu \gg k_B T$  en ese momento los efectos cuánticos no podrán

despreciarse. [77] La representación cuantitativa de estos modelos se realiza a través de expresiones matemáticas junto con coeficientes numéricos a los que generalmente se les denominan como campos de fuerza.[76]

### 2.4.2. El campo de fuerza.

Los campos de fuerza clásicos o empíricos se usan generalmente para calcular la energía de un sistema en función de las posiciones nucleares de las partículas dentro del sistema, mientras se ignora el comportamiento de los electrones individuales.[76]

Su propósito es describir la superficie de energía potencial de las moléculas con una precisión razonable. Este concepto emplea una combinación de coordenadas y términos internos (distancias de enlace, ángulos de enlace, torsiones, etc.) para describir esa parte de la superficie de energía potencial donde se involucran las interacciones entre los átomos enlazados y los que no lo están, además describe las fuerzas de van der Waals. Estas simulaciones pueden manejar grandes sistemas y varios órdenes de magnitud más rápidos.[72]

La energía potencial de una molécula como función de las coordenadas del átomo ( $R$ ) puede ser representada por la suma de 4 términos principales y cada uno de ellos como la suma de muchas contribuciones, esto se expresa de la siguiente manera:

$$E(R) = \sum_{\text{enlaces}} E_{\text{estiramiento}} + \sum_{\text{ángulos}} E_{\text{curvatura}} + \sum_{\text{diedros}} E_{\text{torsión}} + \sum_{\text{pares atómicos}} E_{\text{no enlazados}} \quad (5)$$

Esta ecuación engloba todas las contribuciones de energía aportadas por el estiramiento en la longitud del enlace (primer término), el valor del ángulo de flexión (segundo término),

el movimiento de torsión (rotación, tercer término) originado en los enlaces simples, y las interacciones entre átomos o grupos sin enlazar en el sistema molecular de estudio. (último término)[76]

El primer término de la ecuación (5), se origina por el incremento en la energía de enlace en cada átomo cuando es estirado, siendo aproximadamente proporcional al cuadrado de su extensión:

$$E_{est} = k_{est}(l - l_{eq})^2 \quad (6)$$

Dónde:  $k_{est}$  es una constante de proporcionalidad, cuanto mayor sea el estiramiento más rígido será el vínculo y más la oposición al cambio,  $l$  es la longitud de enlace cuando se estira y  $l_{eq}$  la longitud de equilibrio del enlace.[71] [73]

El segundo término (Ec.5), la curvatura del ángulo, o con mayor precisión al aumento en la energía (ang), cuando corresponde a una unidad triatómica A-B-C es aproximadamente proporcional al cuadrado en el aumento en el valor del ángulo, donde los términos son semejantes a la ecuación (6) solo que en lugar de las longitudes de enlace será el valor de los ángulos, y la constante de proporcionalidad se relaciona con la longitud del ángulo.

$$E_{ang} = k_{ang}(a - a_{eq})^2 \quad (7)$$

El término que aporta la torsión (Ec.5), considera cuatro átomos unidos secuencialmente A-B-C-D: El ángulo diedro o ángulo de torsión del sistema, es el que se forma entre el enlace A-B y el enlace C-D desde la perspectiva del enlace B-C. Como la geometría se repite cada  $360^\circ$ , la energía varía con el ángulo diedro en un patrón de seno o coseno.

$$E_{torsion} = k_{\phi}[1 + \cos(n\phi - \delta)] \quad (8)$$

Donde la  $k_\phi$  es la constante del ángulo diedro,  $n$  es la multiplicidad y  $\delta$  es la fase del potencial.[76], [78]

El ultimo termino (Ec.5) se refiere a las interacciones no enlazadas (nonb), esto representa el cambio en la energía potencial con la distancia, aparte de los átomos A y B que no están directamente unidos y no están unidos a un átomo común. Este a su vez se divide principalmente en 2 clases de interacciones; van der Waals y electrostáticas.

$$E_{no\ enlazados} = \sum_{pares} LJ + Elec \quad (9)$$

Uno de los potenciales empleados para describir las interacciones de van der Waals es el de Lennard-Jones (LJ):

$$LJ = k_{nb} \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (9.1)$$

Donde  $k_{nb}$  es la constante de no enlace,  $r$  la distancia entre los centros de los átomos o grupos no enlazados y  $\sigma$  es el diámetro de colisión.

Para el potencial electrostático entre 2 moléculas (o entre 2 partes diferentes de la misma molécula) está dado por la ley de Coulomb.

$$Elec = \frac{q_1 q_2}{4\pi \epsilon_0 r_{12}} \quad (9.2)$$

Donde  $\epsilon_0$  es la permisividad en el vacío,  $q_1, q_2$  representan las cargas de las partículas o de los sistemas y  $r_{12}$  es la distancia entre ellas.[76], [78]

En la Figura 9 se muestra un esquema con las interacciones que se pueden presentar en un sistema molecular.

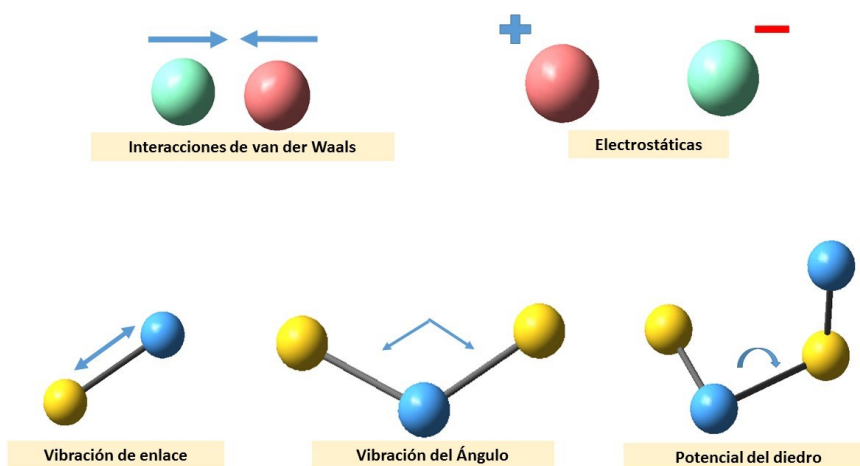


Figura 9: Interacciones comprendidas en el campo de Fuerza.(Bo Song, 2012)[4]

### 2.4.3. La Teoría de Funcionales de la Densidad.

El objetivo final de la mayoría de los enfoques químicos cuánticos es la solución aproximada de la ecuación de Schrödinger, lo que proporciona la función de onda electrónica ( $\Psi_{elec}$ ). Una vez que se determina, todas las propiedades de interés se pueden obtener aplicando los operadores apropiados a la función de onda. Desafortunadamente, no se conoce ninguna estrategia para resolver la ecuación de Schrödinger exactamente para los sistemas atómicos y moleculares.[75]

Para ello se han desarrollado diferentes métodos que permitan su aproximación como: la teoría de los funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés).[79]

La DFT proporcionó una base sólida para el desarrollo de estrategias computacionales orientadas para obtener información sobre la energía, la estructura y las propiedades de

átomos y moléculas a un costo computacional mucho más bajo que las técnicas tradicionales enfocadas en la resolución de la función de onda.[80]

La DFT reemplaza la función de onda electrónica y relaciona una función de densidad de probabilidad de electrones, la cual es medible con el empleo de técnicas experimentales, por ejemplo, difracción de rayos X o de electrones.[78]

Esta teoría descansa en dos teoremas desarrollados por Hohenberg y Kohn (1964). El primero establece que la densidad de electrones determina la función de onda y, por lo tanto, todas las propiedades de un sistema electrónico. El segundo establece que la energía de una distribución de electrones se puede describir como una función de la densidad de electrones, y este funcional es un mínimo para la densidad del estado fundamental.[81]

Los métodos de la teoría de funcionales de la densidad se han establecido como una valiosa herramienta de investigación tanto en aplicaciones independientes y como complemento de investigaciones experimentales.[81]

#### **2.4.4. Optimización de la geometría.**

Las moléculas reales vibran térmicamente sobre sus estructuras de equilibrio, por lo que encontrar estructuras mínimas de energía es clave para describir este equilibrio. La optimización en la geometría permite localizar un mínimo de energía en la superficie de energía potencial, y así conseguir la estructura de equilibrio de un sistema molecular. La optimización está completa cuando las fuerzas son cero, y una vez que se ha completado,

aparecen parámetros optimizados, expresados en distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros. [82]

#### 2.4.5. Los parámetros de reactividad y las funciones de Fukui.

La derivada de la energía  $E[N, v(\vec{r})]$  con respecto al número de electrones  $N$  y el potencial externo  $v(\vec{r})$  genera un conjunto de propiedades las cuales caracterizan la reactividad global y local de los sistemas moleculares a partir de su estructura electrónica.[83] Estas propiedades pueden predecir qué moléculas y reacciones químicas son las más probables de lograr con algún objetivo deseado.[84]

La función de Fukui propuesta por Parr y Yang en 1984 [85], tiene diferentes valores con respecto a la posición en las especies además puede generar mapas de contorno, mostrando que los valores grandes en un sitio favorecen la reactividad del mismo.[86]

$$f(r) = \left[ \frac{\delta\mu}{\delta v(r)} \right]_N = \left[ \frac{\partial\rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} \quad (10)$$

La derivada de (10) es discontinua y dificulta su evaluación, por lo cual Yang y Parr aportaron tres definiciones numéricas para las funciones de Fukui:[87]

$$f^+(r) = \left( \frac{\partial\rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^+ \quad (11) \text{ Estableciendo el ataque nucleófilo}$$

$$f^-(r) = \left( \frac{\partial\rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^- \quad (12) \text{ Estableciendo el ataque electrófilo}$$

$$f^0(r) = \left( \frac{\partial\rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^0 \quad (13) \text{ Estableciendo el ataque por radical}$$

Las cuales proporcionan una indicación de la reactividad del átomo como un electrófilo (reactividad hacia nucleófilos), como un nucleófilo (reactividad hacia los electrófilos) y como un radical libre (reactividad hacia los radicales).[78]

### **2.5. El coeficiente de calor específico.**

El Calor específico a presión constante ( $C_p$ ) representa la cantidad de energía necesaria para elevar en un grado la temperatura de una sustancia, energía que podría suministrarse por transferencia de calor en ciertos procesos especializados[88]. En un proceso a volumen constante ( $C_v$ ) no se produce trabajo y la distancia promedio entre las moléculas permanece igual, por tanto, la capacidad calorífica ( $C_p$  o  $C_v$ ) es pequeña, todo el calor transferido se traduce en un movimiento caótico y se manifiesta mediante un aumento de la temperatura. En un proceso a presión constante ( $C_p$ ), el sistema se expande contra la presión externa y produce trabajo en el ambiente; el calor transferido desde el entorno se divide en 3 porciones; La primera parte produce trabajo en el entorno, la segunda proporciona la energía necesaria para separar las moléculas a una distancia mayor y la tercera se traduce en un aumento de la energía del movimiento caótico. Solo esta última parte se exterioriza mediante un aumento de la temperatura.[89]

Para lograr un aumento de la temperatura de un grado se necesita transferir más calor en un proceso a presión constante que en uno a volumen constante. En consecuencia,  $C_p$  es mayor que  $C_v$ . La diferencia de capacidad calorífica para líquidos y sólidos es a menudo pequeña, por tanto es posible aproximar los valores de  $C_v$  y  $C_p$ . [89]



Los coeficientes de expansión térmica para los líquidos y los sólidos son muy pequeños, de manera que el cambio de volumen es muy pequeño al aumentar la temperatura en un grado; en consecuencia, el trabajo producido por la expansión es pequeño y se requiere poca energía para el pequeño aumento en la separación de las moléculas.[89]

Casi todo el calor transferido desde el entorno se transforma en aumento de la energía del movimiento caótico y se manifiesta, por consiguiente, como un aumento de la temperatura casi de la misma magnitud que en un proceso a volumen constante.[89] [90]

## **2.6. La función de distribución radial.**

La función de distribución radial,  $g(r)$ , es la medida de la probabilidad para que una partícula se encuentre en un radio ( $r$ ) dado que otra está en el origen.[91][92] A diferencia de un cristal, la distribución de partículas en un fluido es diferente; para un fluido los átomos están dispuestos de una forma relativa a diferencia de los sólidos que están en un lugar concreto y bien delimitado.[93]

La primera coraza de coordinación (el primer pico en la gráfica) muestra los vecinos (moléculas u átomos) más próximos. El segundo pico corresponde a la más probable ubicación para los siguientes vecinos, a este se le llama segunda coraza de coordinación. Esta estratificación manifiesta la granularidad (naturaleza no continua) de un líquido. Al final aparece una forma oscilatoria de  $g(r)$ , la cual persiste hasta que  $r$  sea mayor que el rango de las correlaciones. [93]

Por último, existe una densidad finita de partículas incluso en regiones pocos probables. Este aspecto es una característica determinante que claramente distingue un líquido de un sólido cristalino. Sin ello, disminuiría la posibilidad para que se presentara el fenómeno de difusión, tan característico de los líquidos.[93]

El ordenamiento de los sólidos ocasiona que la primera coraza de coordinación permita que los segundos vecinos estén localizados a una distancia muy corta desde el átomo de origen. La densidad del conglomerado de la fase sólida es mayor que la de un líquido. Además, usualmente se encuentra que  $g(r)$ , presenta picos en un sólido durante una distancia ligeramente mayor que la del líquido.

Este comportamiento da lugar al orden de largo alcance presente en un sólido e inhibe gravemente la difusión.[93] Como se ha definido anteriormente esta función muestra la posibilidad de encontrar una molécula o un átomo en una distancia dada, permite observar la estructura del sistema molecular de estudio.

Es diferente para cada estado de la materia, en los sólidos es de forma periódica con intervalos definidos, ya que el arreglo de los átomos y moléculas que los componen es más definido y en su mayoría tienen una periodicidad singular.

En el caso de los líquidos la periodicidad de esta función disminuye considerablemente y la distancia para encontrar un átomo próximo a otro aumenta, en comparación a la presentada en los sólidos, por último, en el caso de un gas, debido a la alta dispersión de las moléculas u átomos que lo componen, la probabilidad de encontrar un elemento

próximo al de referencia disminuye considerablemente encontrándose en algunos casos un solo pico.

## 2.7. El coeficiente de difusión.

En el transporte de especies diluidas, el flujo debido a la difusión viene dado por la primera ley de Fick, que solo depende de una sola propiedad, de la interacción del soluto con el solvente: el coeficiente de difusión. El coeficiente de difusión se entiende simplemente como la magnitud del flujo molar a través de una superficie por unidad de gradiente de concentración fuera del plano.[94]

En otras palabras, para un tiempo largo, cuando una partícula se mueve inercialmente, la distancia recorrida es mayor por unidad de tiempo en comparación cuando el movimiento es difuso. Esto se debe a que el movimiento en forma difusa se asemeja a un desplazamiento al azar, donde la partícula es golpeada por fuerzas fluctuantes debido a su entorno. En el régimen de inercia, sin embargo, una partícula no se encuentra con sus vecinos, y se mueve libremente sin inmutarse desde su dirección de movimiento inicial.[93]

Tradicionalmente, la difusión,  $D$ , se ha definido a partir de la pendiente del desplazamiento cuadrático medio (MSD, por sus siglas en inglés) de todas las moléculas con respecto al tiempo en el estado de equilibrio.[30], [95]–[97] Si la difusión está en el régimen de la ley de Fick, generalmente muestra una dependencia lineal del tiempo, y por lo tanto la pendiente corresponde al coeficiente de difusión.[98]

La siguiente ecuación permite la obtención de este parámetro:[98]

$$D = \frac{1}{2N_d} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^N [|r_i(t) - r_i(0)|^2] \quad (14)$$

Esta ecuación puede ajustarse a la siguiente forma:

$$[|r_i(t) - r_i(0)|^2] = 2N_d D \quad (15)$$

Siendo el lado izquierdo de la ecuación MSD,  $D$ , el coeficiente de difusión, y el término  $N_d$  se refiere a las dimensiones de la simulación.

## 2.8. Formas de entrada de las nanopartículas en las células

La internalización de las nanopartículas en las células esta mediada por diversos factores como las características de su superficie (composición química, rugosidad, funcionalización, porosidad y ángulo de la curvatura), interacciones con el medio y las biomoléculas.[24], [69] [32]

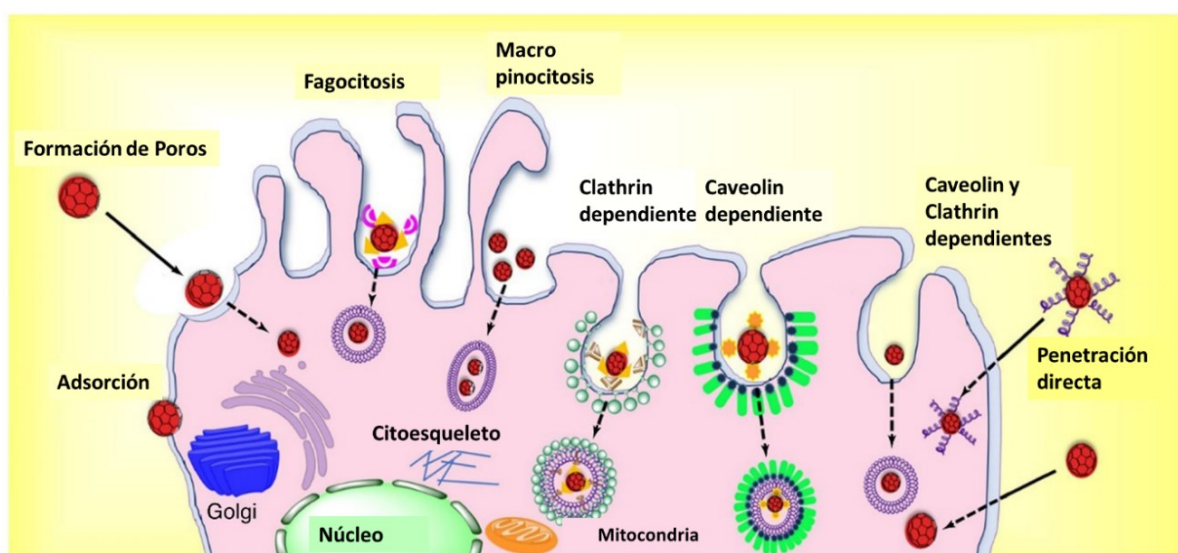


Figura 10: Representación esquemática del mecanismo de interacción nanopartícula-biomembrana. (Al-Qattan *et alii*, 2017) [24]

Los principales mecanismos de interacción entre la membrana y la nanoestructuras son: la penetración directa y la endocitosis.[33] En la Figura 10 se muestra un esquema de las principales formas en las que la célula introduce las nanopartículas en su interior.

La penetración directa es un proceso (no muy común) independiente de la energía, se lleva a cabo a través de canales formados por proteínas especializadas para el transporte de partículas externas, formación de poros (nanopartículas cargadas), los cuales permiten la translocación de las nanopartículas directamente a través de la membrana celular, insertarse primero en el interior de la membrana hidrofóbica y luego salir de ella.[24], [99]

Este proceso evita el atrapamiento en la endosoma y una potencial degradación lisosomal, esta internalización no forma vesículas endocíticas lo que ocasiona la entrega de nanopartículas a la célula con mayor eficiencia.[32]

Por último la endocitosis, proceso mediante el cual las células eucariotas internalizan sustancias externas, este fenómeno es más común que la penetración directa, la cual depende de ciertas condiciones energéticas que se pueden propiciar en la membrana citoplásmica, en ella una pequeña porción de la membrana celular se deforma y envuelve a las nanopartículas.[32] Este proceso es complejo y mediado por el entorno energético en el que se esté llevando a cabo, puede ser obstaculizado por las bajas temperaturas y las condiciones del trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés) en el que se produzca. [32], [33], [100]

Existen diferentes vías en las cuales se puede desarrollar un proceso de endocitosis; la fagocitosis y pinocitosis.[101]

- a) La fagocitosis, está restringida a células especializadas, como macrófagos, monocitos y neutrófilos, implica que la nanopartícula necesita ser recubierta por proteínas (por ejemplo, anticuerpos) para ser reconocidas por proteínas de membrana específicas. [24], [99] [101]
- b) La pinocitosis, incluye los procesos Clathrin y Caveolin (en todas sus versiones) y la macropinocitosis, entre las principales características, los primeros ocasionan la formación de vesículas que atrapan las nanopartículas y la macropinocitosis se lleva a cabo mediante la absorción de una gran cantidad de fluido externo mediante la formación por la membrana plasmática de orgánulos llamados macropinosomas.[24], [99]

### Capítulo 3. Metodología.

Los cálculos se realizaron con el programa Materials Studio 7.0®[72] y sus diferentes módulos, los cuales se especifican en las secciones correspondientes. En el siguiente diagrama (Figura 11) se muestra un esquema de la metodología desarrollada en este trabajo. El equipo utilizado es una estación de trabajo Dell Precision M6400 Inter®Core (TM) 2 Extreme, CPU Q9300 2.53 GHZ, 3.48 GB de RAM y un Clúster de alto rendimiento con 8 nodos de 16 núcleos con 64 GB en RAM. Para el procesamiento de datos y graficas se empleó el programa OriginPro 9.1®.

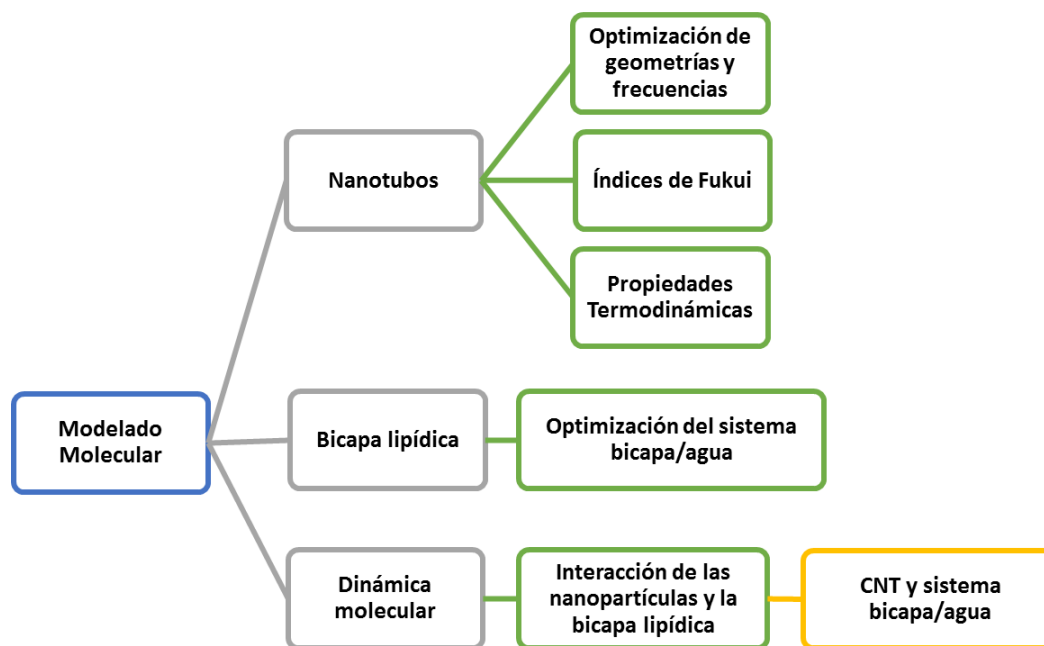


Figura 11: Esquema de la metodología empleada.



### 3.1. Construcción de los nanotubos de carbono.

La construcción de los nanotubos (NTC) se realizó con el visualizador gráfico de Materials Studio. Se optimizó la geometría buscando el estado de mínima energía con el empleo del módulo Dmol<sup>3</sup>® [102] [103] [104] y con la partición de cargas de Hirshfeld se encontraron las zonas donde el NTC es más susceptible de presentar interacciones, ya sean de naturaleza nucleófila, electrófila o de un radical. Por último la Capacidad calorífica a presión constante. Los cálculos se llevaron a cabo utilizando la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) la base numérica (DND) y los funcionales: BP [105], [106], PBE [107], HCTH [108], BOP [109], VWN-BP [110], BLYP [105], [111], RPBE[112] y PW91 [106].

### 3.2. Construcción del modelo de membrana.

El modelo de lípido utilizado en este trabajo es 1,2-Dipalmitico-L-lecitina; 1,2-dihexadecanoicol-sn-glicerol-3-fosfocolina, DPPC (C<sub>40</sub>H<sub>80</sub>NO<sub>8</sub>P). Su estructura molecular se muestra en la Figura 12.



Figura 12: Molécula de DPPC

El campo de fuerza *MARTINI* [53], [113], es uno de los modelos de grano grueso ampliamente utilizados en simulaciones. La estructura todo átomo de la molécula de DPPC, fue transformada a partir de la parametrización propuesta por Marrienk *et al*, para el empleo del campo de fuerza se transforma la molécula de DPPC en un modelo de grano grueso, (con lo que se disminuye el tiempo de cálculo) a saber que cada 4 átomos pesados se convierten en una sola partícula con interacción propia (conocido como “*bead*”, en inglés o cuenta), el modelo establece 4 tipos de interacción: polar (P), no polar (N), apolar (C) y con carga (Q).

Cada clase principal, tiene subtipos, los cuales se distinguen por una letra que muestra la capacidad de formar puentes de hidrógeno (d, donante, a, aceptor, da, ambos; 0, ninguno) o por un número que indica el grado de polaridad (desde 1, que es el más bajo hasta 5, que es el más alto).

Para las bicapas de lípidos, la molécula de DPPC se modela como 12 cuentas, que incluyen los grupos de cabeza hidrófilos, la cadena principal de glicerol y dos colas hidrófobas

(sección hidrocarbonada de la molécula). La estrategia de mapeo del lípido DPPC se muestra en la Figura 13 y las cuentas que lo forman. Para el solvente, que es agua, también se aplicó la misma transformación, solo que, en este caso, en una sola cuenta, la cual se conforma por 4 moléculas de agua (Figura 14).

En la Tabla 1 se muestra cual es el tipo de interacción de las cuentas que forman la molécula de DPPC y agua.

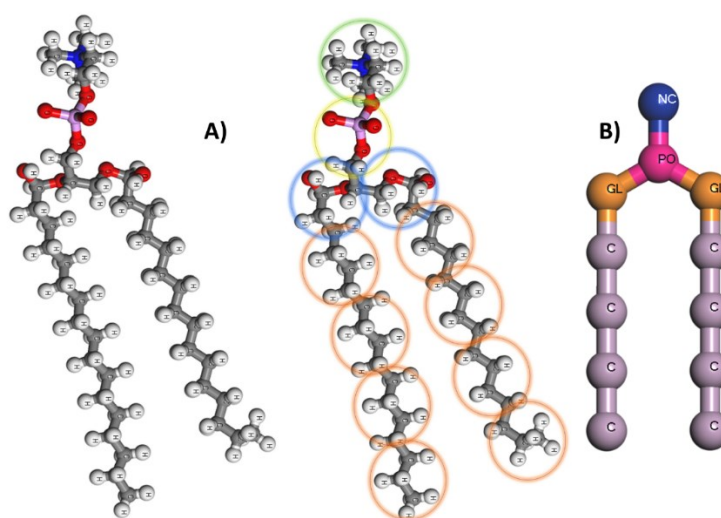


Figura 13: a) Estrategia de mapeo del lípido DPPC para su transformación en estructura de Grano grueso (CG) y b) las cuentas que la forman.

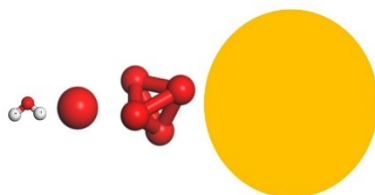


Figura 14: Conformación de la molécula del solvente (agua), de su forma atómica a la de grano grueso (CG).

Tabla 1: Interacciones específicas y cargas para las moléculas de DPPC.

<b>Tipo de cuenta</b>	<b>Tipo de interacción</b>	<b>Carga</b>
<b>Sección hidrocarbonada (C)</b>	C1	0
<b>Grupo glicerol (GL)</b>	Na	0
<b>Grupo fosfato (PO)</b>	Qa	-1.0
<b>Grupo colina (NC)</b>	Q0	1.0
<b>Solvente (agua)</b>	P4	0

Todas las dinámicas se realizaron usando el módulo Mesocite®. El sistema membrana/agua está compuesto de 196 moléculas de DPPC (2352 cuentas) y 12288 de agua, (3072 cuentas de agua) en una celda para la simulación de 8.0 x 8.0 x 8 nm. El algoritmo de la dinámica molecular es Nose-Hoover para la temperatura (323 K) y para la presión Barrinello (1 atm), en un conjunto NPT, durante 40 ns [4] con un tamaño de paso de 10 fs. Para validar la construcción del modelo de membrana se calcularon, el área por lípido, los perfiles y la distancia entre grupos de las moléculas que la componen [4] y esto se comparó con datos experimentales.

### **3.3. Metodología de la dinámica molecular.**

Con la construcción del modelo de membrana y la optimización de la geometría de los nanotubos, se procedió a la dinámica molecular para estudiar las interacciones entre ellas. Para ello las estructuras fueron expresadas en forma de grano grueso, por tanto, la estructura del NTC fue procesada buscando patrones en su geometría, con agrupaciones de

átomos similares, siguiendo el procedimiento empleado en el caso de los lípidos y las moléculas de agua; en la imagen (Figura 16) se muestra un esquema para la transformación de las estructuras, a partir de un modelo atomístico a uno de grano grueso (CG), cada círculo representa los patrones que se definieron para la unión de átomos con características similares.

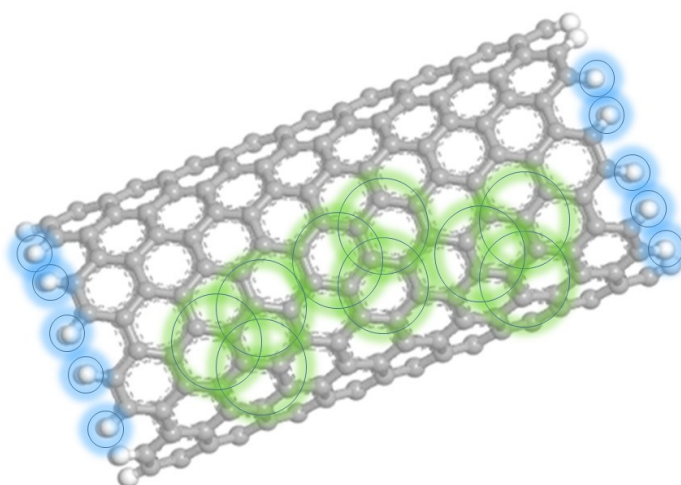


Figura 15: Procedimiento para la conversión de las estructuras de carbono, a partir de un modelo atomístico a uno de grano grueso (CG).

Para insertar el NTC en la membrana, la celda se define en las siguientes dimensiones, 6.5 x 7.5 x 6.5 nm, compuesta de 1372 cuentas de agua y 1440 de lípidos, por tanto, 5488 moléculas de agua y 120 moléculas de DPPC, con el algoritmo Nose-Hoover para la temperatura (310.15 K) y para la presión el algoritmo Barrinello (1 atm), en un conjunto NPT, durante 150 ns con un tamaño de paso de 10 fs.

## Capítulo 4. Resultados y discusiones.

En este capítulo se presentan los resultados de la optimización de la geometría de los nanotubos de carbono y la bicapa lipídica además de la internalización del NTC en la membrana.

### 4.1. Optimización de la geometría de los nanotubos de carbono

La gráfica (Figura 16A) muestra los valores de  $C_p$  para el nanotubo de carbono de pared sencilla (NTCPS) calculado mediante el empleo de los diferentes funcionales de este trabajo.

En el intervalo de 300-400 K, existe una desviación entre un 8-10 % en promedio con relación a los valores presentados en este trabajo y los trabajos de Mounet [114][115] y Pradhan *et al.* [116]. Por lo cual, viendo la tendencia, la magnitud de los datos y la aproximación, el funcional más adecuado es el HCTH-DND. En la comparación entre el grafito, grafeno y diamante, (Figura 16C) se puede apreciar una diferencia entre las formas alotrópicas del carbono, mostrando que en el mismo intervalo de temperaturas, el diamante es menor, lo cual concuerda con Kabo *et alii*, [117] “en el intervalo de 78 a 398 K, no puede ser menor el valor de  $C_p$  del NTC comparado con el del diamante.”

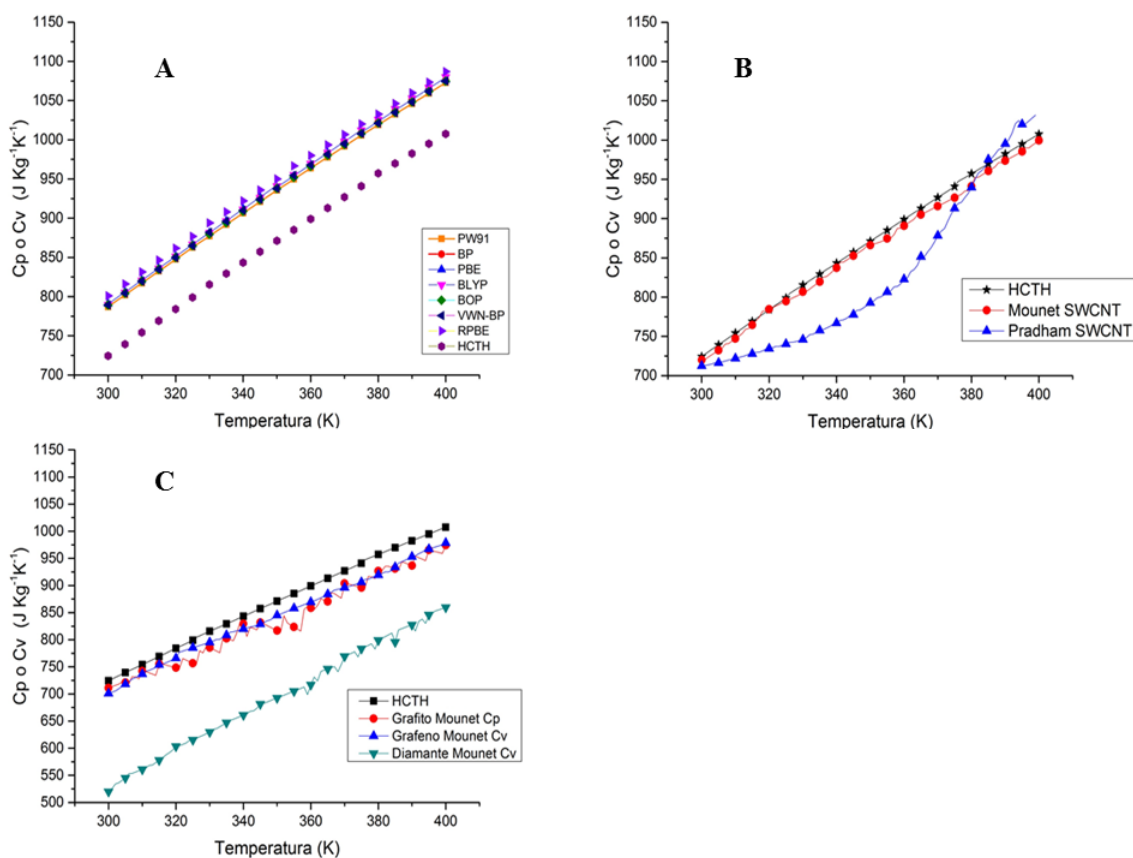


Figura 16: Valores de capacidad calorífica del SWCNT y su comparación con los diferentes funcionales en este estudio y datos experimentales (A, B) y el contraste con otras formas de carbono (C) provenientes de la literatura.

Pradhan *et al* y Mounet, [116] [114] comparan sus resultados con el grafito y el diamante que son formas alotrópicas del carbono. Los nanotubos en su concepción más sencilla son estructuras enrolladas de grafito, el cual está compuesto de carbono. Así que las tendencias y magnitudes del grafito (alotropía más sencilla) y el diamante (estructura más compleja) son semejantes con las del grafito por tanto es posible validar la aproximación realizada por los funcionales.

Existen diferencias entre los datos experimentales y su comparación con los teóricos, pero es importante señalar que en un trabajo experimental influyen características y errores que

son difíciles de sortear por ejemplo; el error humano inherente en las técnicas experimentales y la pureza de los reactivos [117], por su parte el trabajo teórico inhibe estos errores.

#### **4.2. Índices de Fukui de los nanotubos de carbono.**

Los índices de Fukui, la función de Fukui o función fronteriza fue introducida por Parr y Yang en 1984. Este concepto permite localizar las zonas de ataque nucleófilo, radical y electrófilo de los sistemas moleculares. Para la funcionalización de estas estructuras es imprescindible conocer estos aspectos, ya que ahí se encontrará el lugar propicio de interacción de la membrana con el NTC.

Como es posible observar en la Figura 17, para la estructura atómica del NTC en la imagen, se refiere a la zona del radical (A), centro electrófila (B) y la última nucleófila (C).

La localización de las zonas de ataque, se encuentran cercanas a los bordes, esto concuerda con Ramírez-Balderrama, 2017 [118] y Rastogi *et alii*, 2014 [69] y es posible explicar esto, porque en ellos los anillos ya no están completos, debido a la disposición hexagonal de los átomos de carbono[69] se pierde la estabilidad en el esqueleto del NTC, de tal forma que los electrones pueden ser intercambiados con mayor facilidad entre las moléculas empleadas para la funcionalización, por tanto los enlaces se pueden llevar a cabo con estabilidad en los sitios disponibles generados por la estructura. La funcionalización de las estructuras para desarrollar los cálculos de dinámica molecular, se llevará a cabo en las zonas definidas por los índices de Fukui.



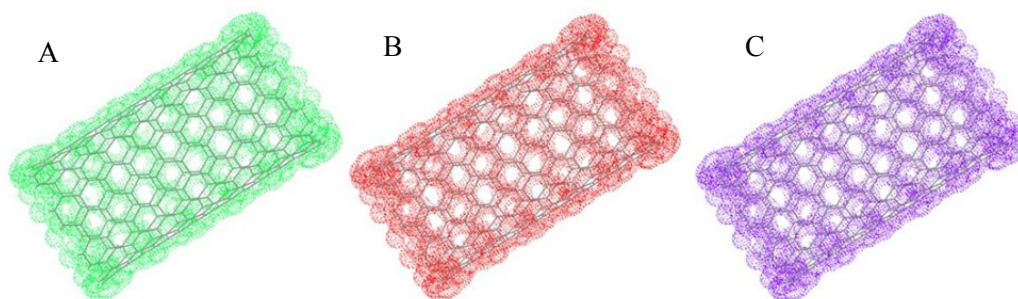


Figura 17: Zonas preferentes de reacción de acuerdo con los índices de Fukui (con cargas Hirsfeld), con el funcional HCTH-DND, radical (A) electrófila (B) y nucleófila (C).

### 4.3. Optimización de la Membrana lipídica.

#### 4.3.1. Área por lípido.

Para validar el uso del campo *MARTINI*, algunas propiedades de las membranas lipídicas fueron examinadas. Entre las características importantes que caracterizan las membranas se encuentra, el área por lípido y los perfiles característicos en la conformación de los grupos que la componen.[4]

El área por lípido se debe al equilibrio producido en las interacciones que ocurren en la interfaz de la bicapa, que involucra a los grupos de cabeza y aquellos en el núcleo bicapa, que involucra las cadenas de acilo.[3]

En la Figura 18 se muestra la evolución del valor del área por lípido con respecto al tiempo, (40 ns) obteniéndose un valor promedio de  $0.62 \text{ nm}^2$  este se calcula con la siguiente formula:

$$A_L = \frac{d_x d_y}{\frac{N_{\text{lípidos}}}{2}} \quad (16)$$

Dónde:  $d_x$ ,  $d_y$  es la distancia de la celda en esos ejes y  $N_{\text{Lípidos}}$ , el número de moléculas lipídicas en la membrana.[119] Este resultado se aproxima con lo reportado por Nagle  $0.629(\pm 1.3) \text{ nm}^2$  y colaboradores [120], además de los trabajos de Lindahl y Edholm. en un rango de  $0.61\text{-}0.63 \text{ nm}^2$ . [121], [122]

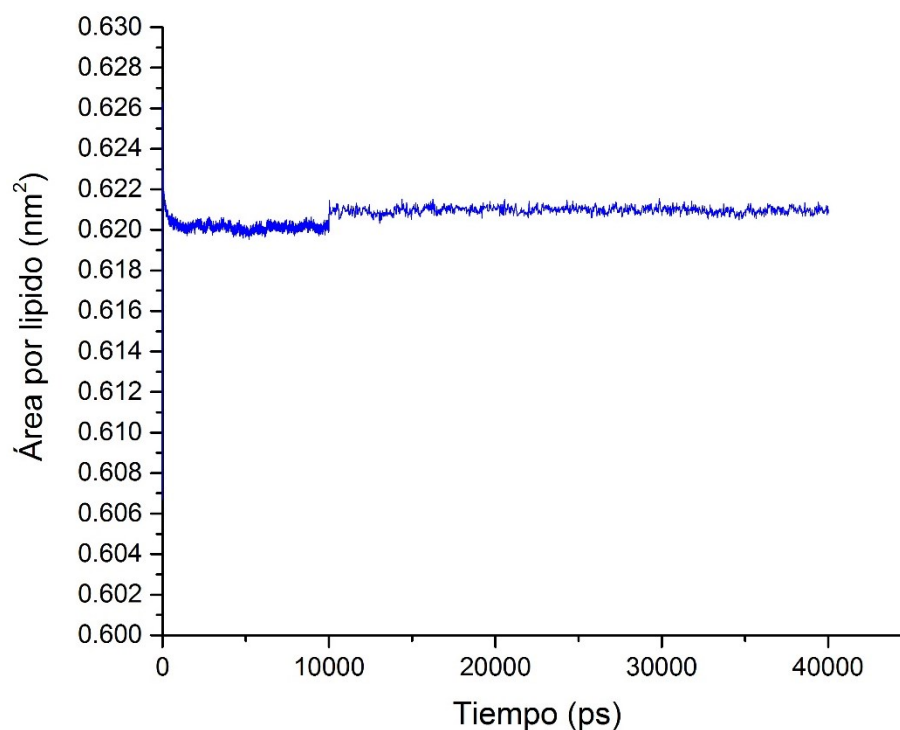


Figura 18: Evolución del área por lípido (1 ns = 10000 ps)

#### 4.3.2. Composición y perfiles de concentración.

Marrink y colaboradores [123] al igual que Mouritsen *et alii* en el libro, “*Life as a matter of Fat*”[46] hacen una descripción del modelo de 4 capas, el cual se emplea para señalar la composición de la membrana lipídica y los perfiles características de ella. Marrink establece las composiciones de las 4 capas.

En la primera el agua domina los primeros nanómetros del espesor de la membrana, después aparece el grupo donde está el átomo de nitrógeno (Grupo colina) y a continuación el grupo fosfato. Al ser una bicapa, lo mismo se encuentra opuestamente, como si esto se viera en un espejo, encontrándose que la distancia de cada máximo en la curva de cada grupo representa la separación, siendo la distancia entre máximos una medida característica en este tipo de membranas, la línea verde (DPPC) señala la sección de la capa lipídica (Figura 19). En la Figura 20, se muestra la capa bilipídica optimizada después de 40 ns.

El trabajo de Marrink [123] consistió en una simulación. Los datos proporcionados por Tristram-Nagle *et al.* [124] son valores aportados por simulaciones y pruebas experimentales, consistentes en difracción de neutrones, y los de Bo Song son datos de una simulación [4]. Por lo cual los datos de este trabajo y su comparación con otras fuentes se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Perfiles característicos de la capa bilipídica y su comparación con otras fuentes. (X no reportado)

<b>Parámetros (nm)</b>	<b>Bo Song [4]</b>	<b>Marrink <i>et al.</i> [109]</b>	<b>Tristram-Nagle <i>et al.</i> [124]</b>	<b>Este trabajo</b>
<b>Grupo colina (N)</b>	3.47	3.6	4	3.85
<b>Grupo fosfato</b>	3.71	3	3.8	3.4
<b>Agua</b>	5.7	4.13	5	4.22
<b>Sección hidrocarbonada</b>	1.7	X	2.4	2.3
<b>Grupo Glicerol</b>	2.9	X	3.4	3

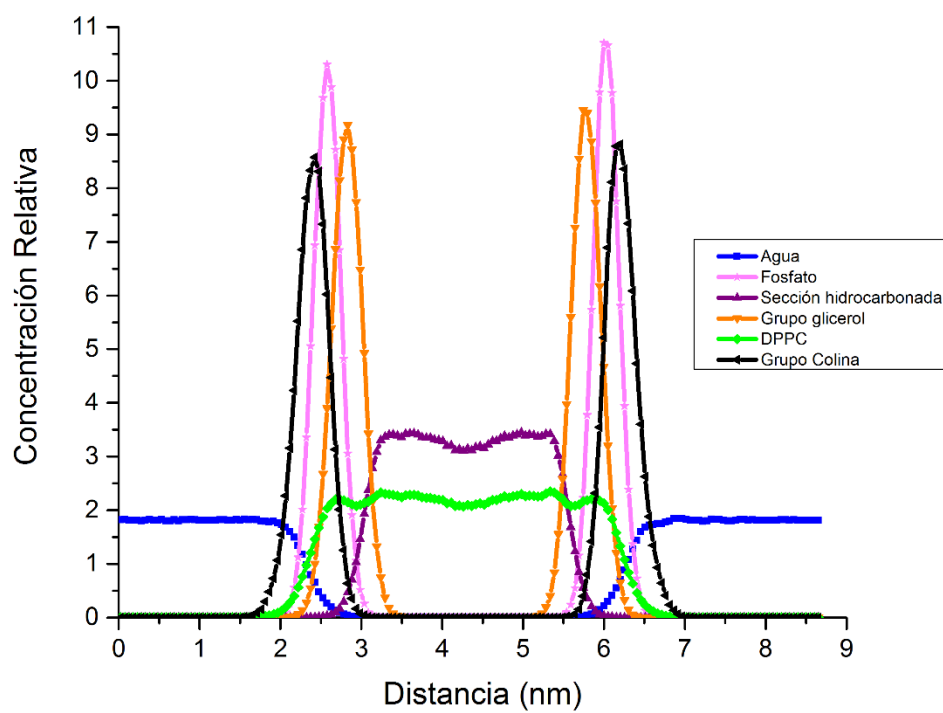


Figura 19: Gráfica de la composición y perfiles característicos de la membrana optimizada.

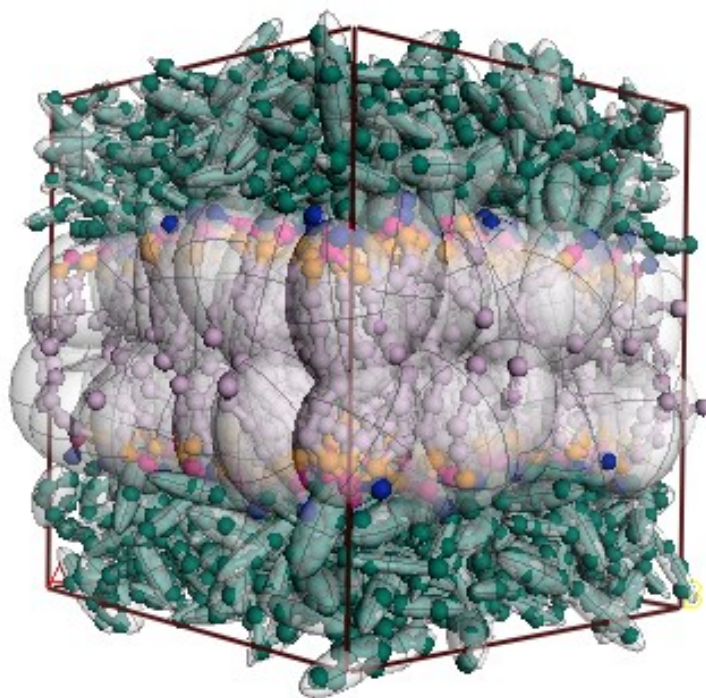


Figura 20: Membrana optimizada después de 40 ns.

### 4.3.3. Función de distribución radial de la capa bilipídica.

Esta función fue calculada para la capa bilipídica, obteniéndose lo siguiente; Cuando se toman de referencia las moléculas de agua en la membrana y su proximidad al grupo colina (Figura 21), la función  $g(r)$  toma valores altos, traducándose como altamente probable encontrar una molécula de agua muy próxima al grupo colina, lo que muestra que estas moléculas interactúan fuertemente, siendo la forma más probable mediante puentes de agua, como lo señala Pasenkiewickz [47] y Yang [95], además en esta imagen la curva del grupo colina tiene valores altos, lo cual muestra que las moléculas de este grupo en particular están muy próximas una de otras, es decir, que no se encuentran dispersas en la capa, por lo tanto los lípidos están orientados en una misma dirección, podría decirse de una forma un tanto periódica (en cada gráfica la línea denominada total, señala la interacción entre las moléculas de acuerdo al título de la figura).

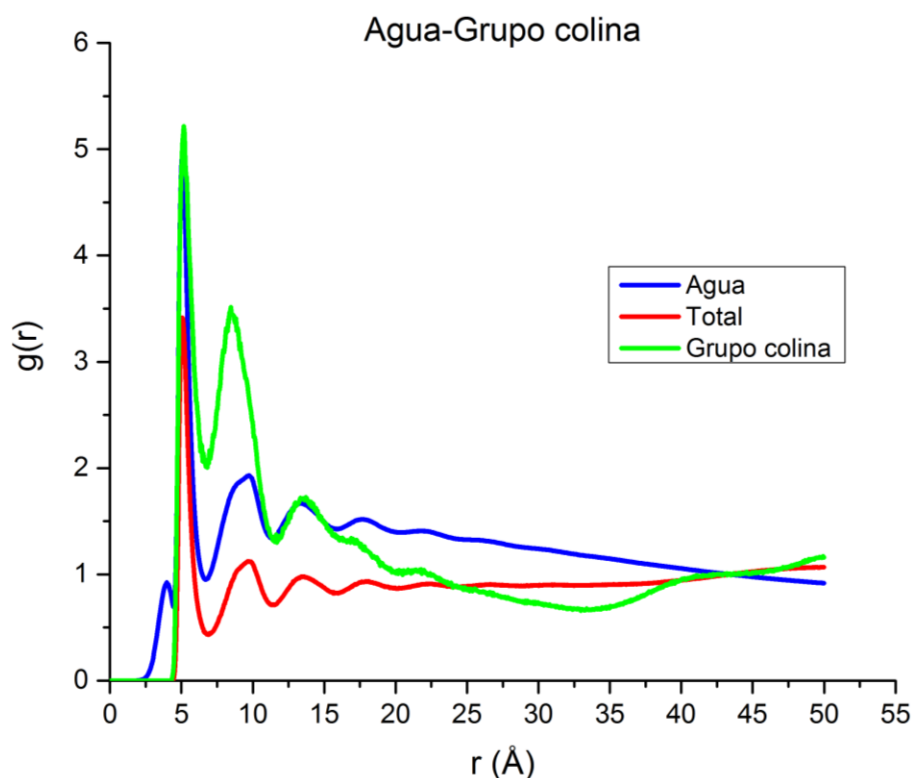


Figura 21: Función de distribución radial, Agua-Grupo colina.

Siendo el mismo caso para el Agua, con lo cual se establece que existe una capa definida que la contiene, esto concuerda con el modelo propuesto por Marrink y colaboradores [123] al igual que Mouritsen *et al.* en su libro “*Life as a matter of Fat*”[46], cuando se abordó la descripción de los perfiles de concentración, estos mostraron zonas de mayor concentración de estos elementos y donde este valor disminuye o tiende hacia cero.

En la interacción de agua y la sección hidrocarbonada (Figura 22) se puede concluir lo contrario a lo descrito en la situación con el grupo colina, por ejemplo: el valor muy alto en la curva referente a la sección hidrocarbonada establece que existe una ordenación y sobre todo un área confinada donde se encuentran las cadenas hidrocarbonadas de los fosfolípidos, esto corresponde a lo discutido en la sección de perfiles de concentración.

El valor tan alto de la función  $g(r)$  establece que, en esta zona, solamente los hidrocarburos están presentes en la misma y la posibilidad de encontrar una interacción entre los hidrocarburos y los demás grupos que componen la membrana es pequeña, estableciendo estratificaciones muy específicas en el empaquetamiento de la membrana. La posibilidad que exista una interacción entre el agua y la sección hidrocarbonada es prácticamente nula.

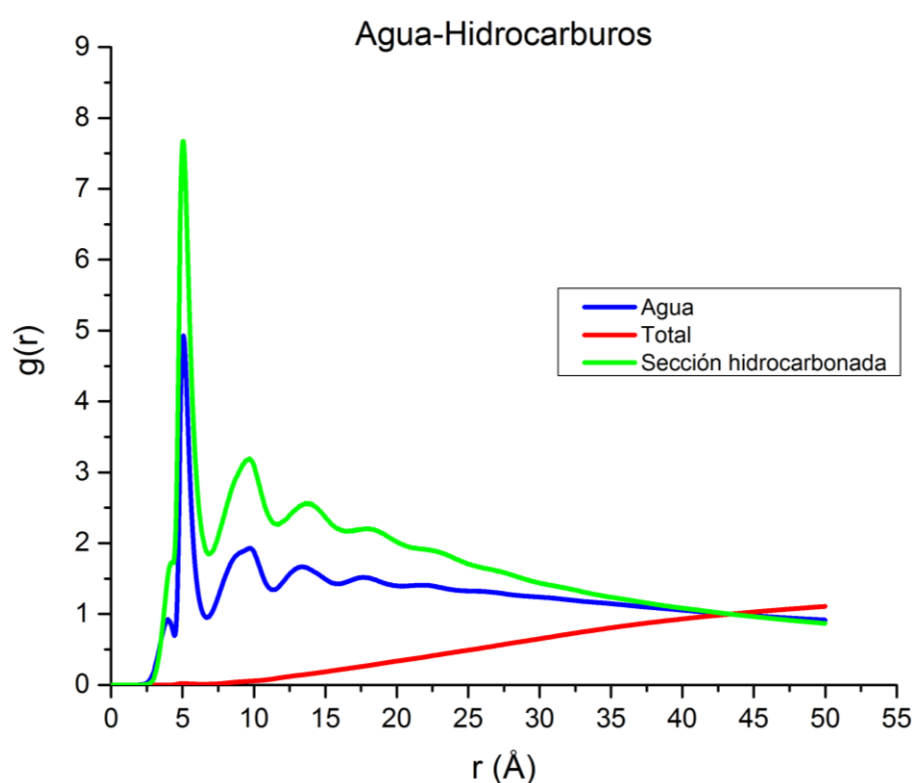


Figura 22: Función de distribución radial, Agua-sección hidrocarbonada.

En el caso de Agua-DPPC, (Figura 23) esta función muestra lo siguiente: La interacción entre el agua y los fosfolípidos es poca, es decir que solo una parte de la molécula está en contacto con la misma (grupos de cabeza y fosfato), esto confirma el empaquetamiento y la formación de las capas en la membrana.

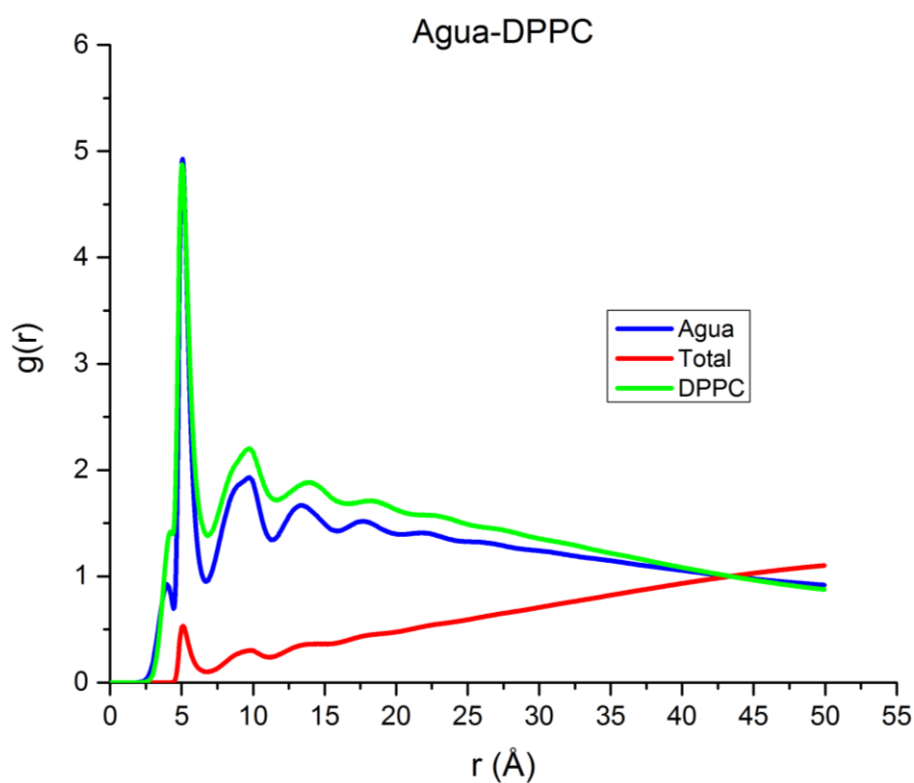


Figura 23: Función de distribución radial, Agua-DPPC.

#### 4.3.4. Coeficiente de difusión.

El valor del coeficiente de difusión fue de  $1.52 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ , el cual fue calculado con la pendiente de la gráfica de MSD (Å) vs tiempo (Figura 24), tomando los valores centrales de la gráfica. [72] Este valor es consistente con lo reportado experimentalmente por otros autores,  $1.78 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$  [125] que se encuentra en un rango de  $1 \text{ a } 10 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ . [95]



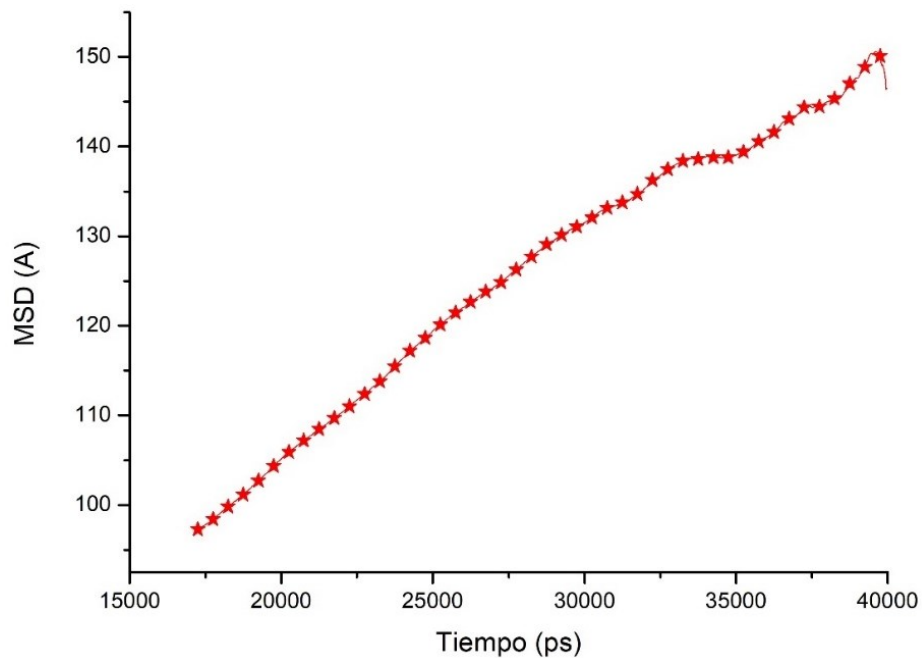


Figura 24: MSD de la membrana optimizada (1 ns = 10000 ps).

A partir de lo mostrado en la Tabla 2, la composición y los perfiles característicos de los componentes de la capa bilipídica y las funciones de distribución radial de los componentes de esta estructura y el coeficiente de difusión, los resultados son similares a lo reportado en otros trabajos con lo cual se valida la metodología empleada en la dinámica.

#### **4.4. Membrana con el nanotubo de carbono (NTC).**

En esta sección se muestran los resultados de la membrana lipídica y su interacción con el NTC.

##### **4.4.1 Composición y perfiles de concentración.**

En las próximas figuras se aprecia el efecto que ejerce la introducción del nanotubo en la membrana lipídica a través del tiempo, con respecto a los perfiles de concentración y la distancia propia entre cada uno de los grupos que conforman la molécula lipídica. Se puede apreciar un cambio en la distancia de los grupos, por ejemplo, la cabeza del fosfolípido, formado por el grupo colina, paso de tener 3.85 nm de forma experimental a 3.3 nm, una compresión de 5 Å en los primeros 10 ns de la dinámica (Figura 25), el grupo fosfato de 3.4 nm a 3 nm, también una disminución en el mismo tiempo y una penetración del NTC de 10 Å.

En la gráfica de la Figura 25, el grupo colina presenta una distancia de 3.3 nm, el fosfato de 2.6 nm y el NTC 15 Å, por tanto, las moléculas del fosfolípido presentan un cambio en la estructura ya que la nanopartícula hace que esta molécula se comprima soportando el volumen del NTC.

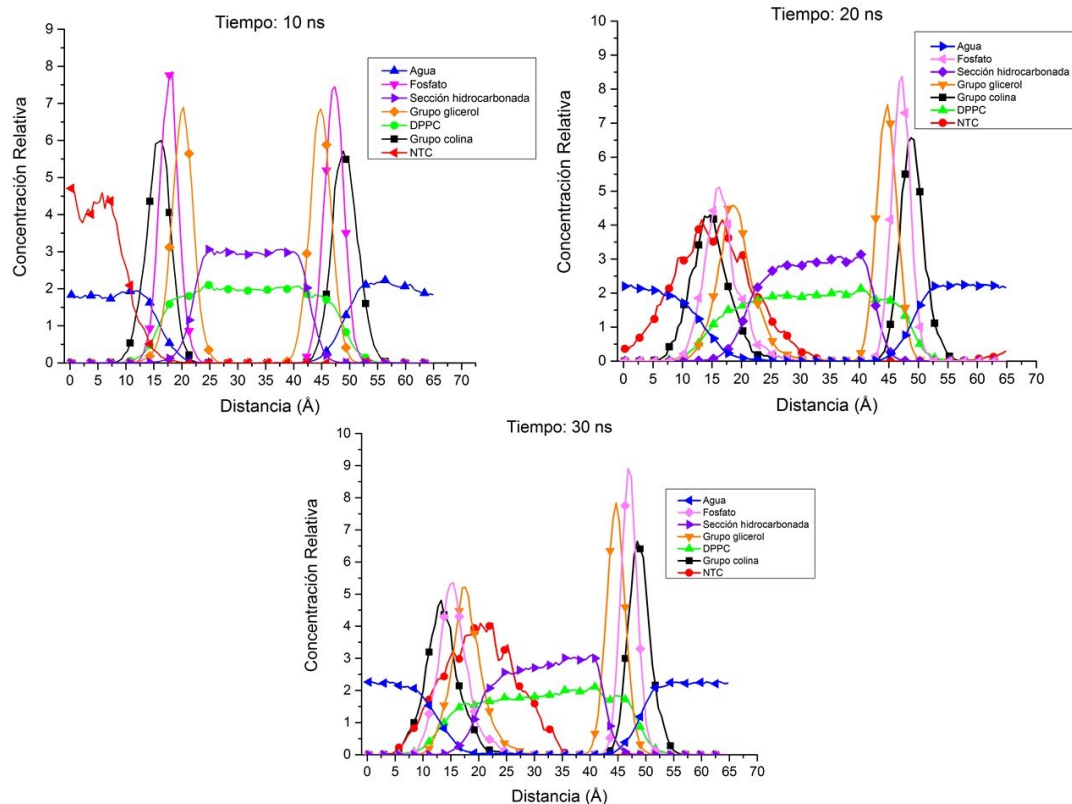


Figura 25: Perfiles de concentración de la membrana con el NTC (10-30 ns).

Como es posible observar (Figura 26) durante la evolución de los perfiles de concentración y la penetración del NTC, durante el tiempo de la dinámica (150 ns), toda la membrana sufre cambios de compresión en todos sus componentes, con el cambio en el perfil de la sección hidrocarbonada de los lípidos y la compresión de la parte superior de los mismos (grupos colina y fosfato), la membrana sufre modificaciones en su estructura pero estas, no son tan grandes que provoquen un desgarro o una ruptura de la misma.

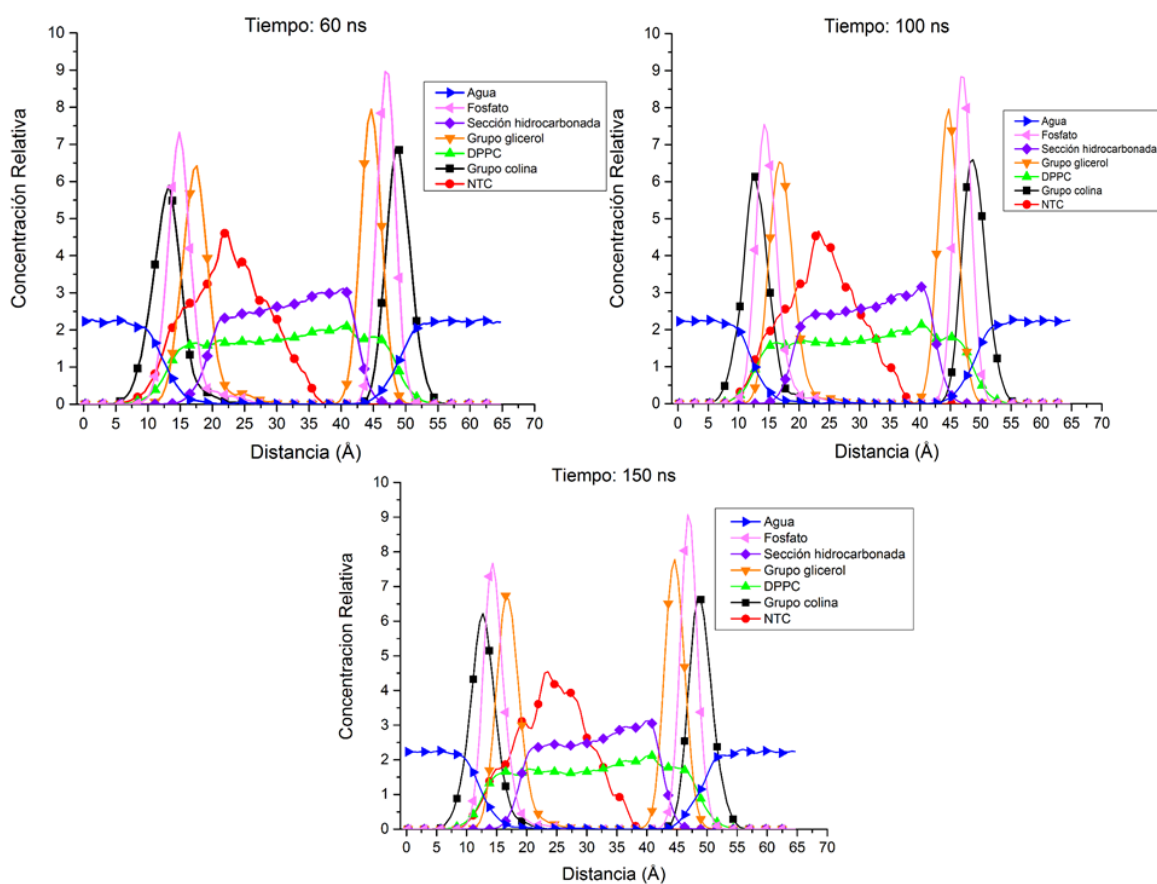


Figura 26: Perfiles de concentración de la membrana con el NTC (60-150 ns).

En la Figura 27 se muestra una evolución de la penetración del nanotubo en la membrana, desde el punto de partida (0 ns, Figura 27A) hasta los 150 ns (Figura 27B), se puede observar como el nanotubo sufre una torsión en su estructura a los 60 ns (Figura 27C), pero a medida que este se interna en la membrana, esta disminuye, ya que los extremos del mismo también se adentran en ella. (Figura 27D)

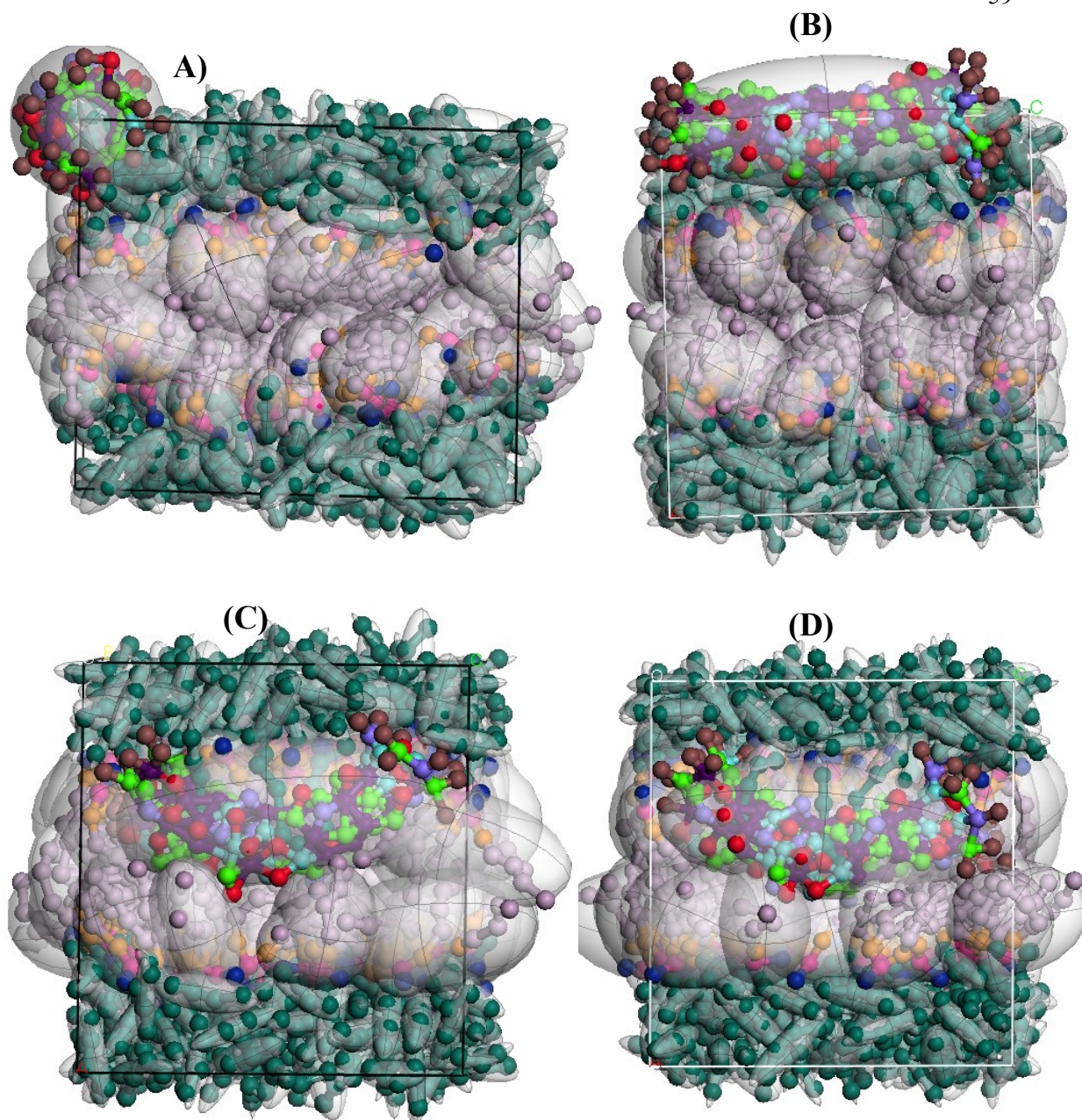


Figura 27: Evolución en la internalización del nanotubo en la membrana lipídica. A) 0 ns, B) 10 ns, C) 60 ns y D) 150 ns.

#### 4.4.2. Función de distribución radial.

En la Figura 28 se puede apreciar una gráfica con la función de distribución radial, entre el NTC y los diversos elementos que componen la capa bilipídica. A los 10 ns, el NTC tiene como vecinos en la primera coraza de coordinación a las moléculas de Agua lo cual es razonable, ya que en primera instancia se encuentra ahí, del exterior hacia el interior de la capa, y con respecto a los otros grupos, estos presentan valores muy bajos confirmando que la primera interacción es con el agua.

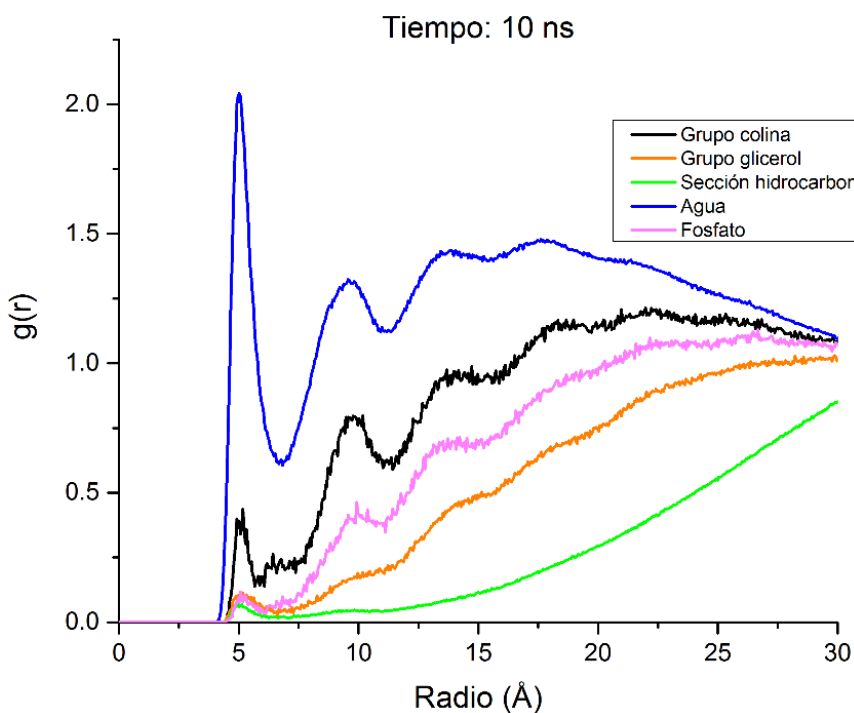


Figura 28 Función de distribución radial, NTC-Capa bilipídica 10 ns

En la Figura 29, a los 20 ns, el máximo valor lo aporta el agua, pero hay un cambio, la respuesta de la función en las otras moléculas aumenta, lo cual concuerda con los datos de la sección anterior, en donde se muestra que el NTC ha recorrido una distancia mayor por

lo cual ya tiene más próximas a las moléculas de la capa lipídica y la disminución en el valor del Agua arrojó que el nanotubo se está alejando de ella.

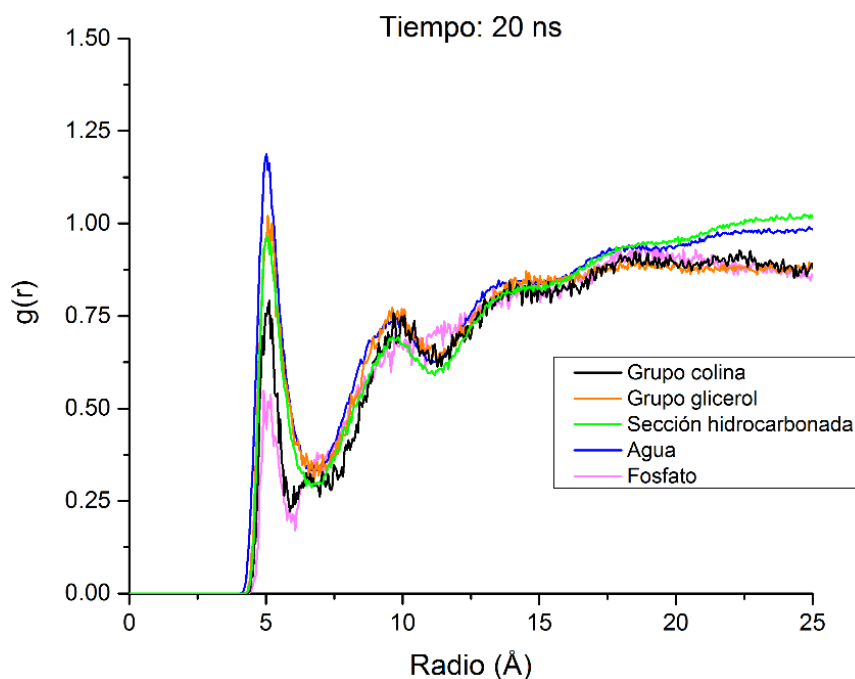


Figura 29: Función de distribución radial, CNT-Capa bilipídica 20 ns.

Al tiempo 30 ns, (Figura 30) la sección hidrocarbonada muestra un mayor valor lo que significa que el NTC está más próximo a este lugar de la membrana, quedándose alojado en la capa formada por los lípidos.

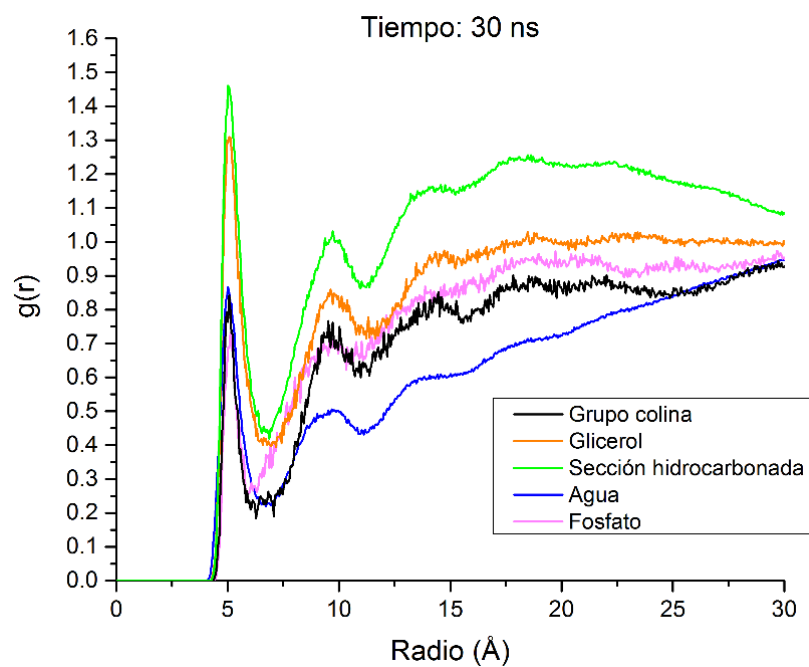


Figura 30: Función de distribución radial, CNT-Capa bilipídica 30 ns.

En el resto de las gráficas (60-150 ns, Figura 31) hay un intercambio entre las curvas de los diferentes componentes de la sección lipídica y la curva del Agua. A medida que aumenta el tiempo se coloca con el valor más pequeño de la función  $g(r)$  en franca muestra que el NTC se ha internado en el centro de la membrana. Posiblemente con mayor tiempo en la dinámica y una posición diferente del nanotubo este pudiera cruzar hacia el lado opuesto a su entrada, pero se puede concluir que también se encuentra más próximo a la otra sección lipídica por el alto valor de la curva del grupo glicerol y del grupo colina en la última gráfica (tiempo 150 ns).



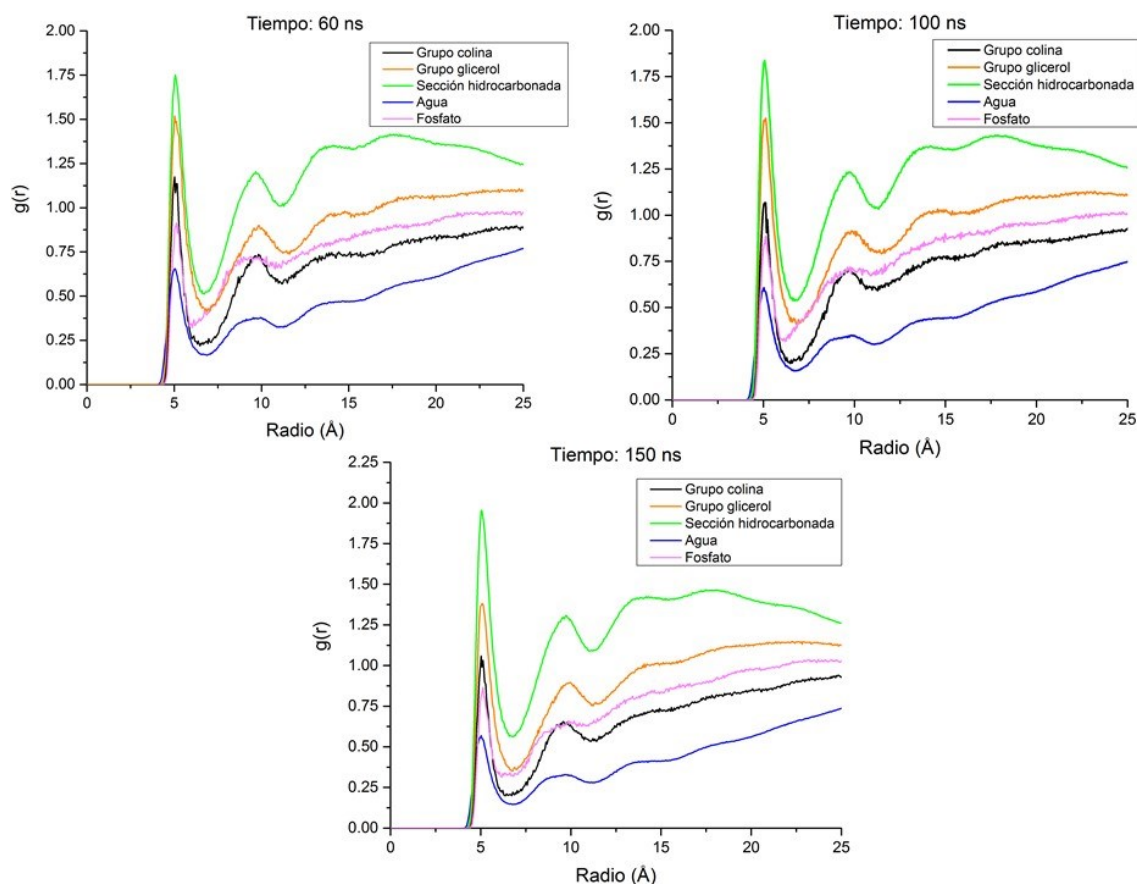


Figura 31: Función de distribución radial, CNT-Capa Bilipídica (60 ns-150 ns).

Por tanto la internalización del NTC empleado (6 x 2 nm), siguió el proceso de permeación directa, pudo cruzar por ella aunque lo ha hecho de una forma muy lenta, quizás la posición en la que entro no permite un mayor desplazamiento, es necesario precisar 2 cosas con respecto a este fenómeno:

Primero Wang [126] y colaboradores señalan que los nanotubos de pared múltiple (NTCPM) tienden a internarse en la membrana mediante un proceso de constricción, es decir la membrana lo envuelve y al cruzar se lleva restos de ella adheridos a su superficie, para los de pared sencilla (NTCPS), la internalización es totalmente diferente, ya que barrena la membrana mediado por el efecto de las fuerzas de van der Waals, además los

lípidos pueden residir en la superficie interna y externa del tubo y a su vez estos mismos pueden crear una especie de taponamiento en el frente del tubo, impidiendo que la internalización se lleve a cabo o la realice de forma muy lenta, es necesario señalar que los estudios reportados por este autor (Wang y colaboradores) [126] se llevaron a cabo colocando los tubos de forma perpendicular a la membrana y añadiendo un impulso extra a la nanoestructura para que este proceso se llevara a cabo.

Segundo, Nakamura y colaboradores [32] señalan que la internalización directa presenta una alta eficiencia cuando se trata en la entrega de la sustancia de interés, comparada con la endocitosis, ya que las NP endocitadas a menudo no pueden escapar de las vesículas endocíticas y no pueden alcanzar el componente celular objetivo, incluso después de la translocación a través de la membrana celular [100] Por tanto esto se traduce en una baja eficacia en la entrega, que es un problema muy importante en las aplicaciones farmacéuticas y biomédicas. Por lo cual para que las nanopartículas puedan penetrar sería necesario introducir o inducirlos a hacerlo mediante el uso de fuerzas externas, las cuales pueden llevarse a cabo con el empleo de técnicas como la electroporación y sonoporación, por tanto, este factor también debe ser estudiado a mayor detalle.

El NTC se une a la parte superior de la bicapa al comienzo de la simulación, con el paso del tiempo se induce una curvatura en la membrana presumiblemente debido a la interacción hidrofóbica entre el NTC y las colas de lípidos en la bicapa. Luego, el NTC se inserta en la región hidrofóbica de la bicapa.

Estos resultados indican que la interacción hidrofóbica entre NTC y la bicapa induce su inserción, y el grado de la misma puede reducirse por los lípidos que envuelven a la nanoestructura, esto se aproxima a lo descrito por Hwankyu Lee en su trabajo.[30]

## **Capítulo 5. Conclusiones.**

Se modeló exitosamente la nanopartícula a la cual se le definieron sitios de reacción y en las puntas tiene moléculas de hidrogeno.

La metodología de la modelación de la membrana se validó con éxito debido a la buena aproximación entre los parámetros estructurales aportados tanto de forma teórica como experimental.

Se llevó a cabo la interacción de la NP con la membrana, se encontró que el NTC permeo de forma directa en la membrana en consecuencia a las interacciones de naturaleza hidrofóbica que se presentan entre la sección hidrocarbonada de la membrana y la estructura del nanotubo, este fenómeno se desarrolló de forma lenta debido al taponamiento que podrían haber ejercido los lípidos de la membrana.

## **Capítulo 6. Recomendaciones.**

Se recomienda que el nanotubo de carbono se funcionalice con grupos carboxilo u otro grupo funcional, siempre y cuando se conozca la naturaleza electrostática de las moléculas que se le podrían acoplar a las nanoestructuras. Este factor es clave para la internalización de las mismas en la membrana, además se les podría impulsar por medio de una fuerza externa, este fenómeno también se puede simular para observar su comportamiento.

### Referencias Bibliográficas.

- [1] Y. Shen, P. O. Saboe, I. T. Sines, M. Erbakan, and M. Kumar, “Biomimetic membranes: A review,” *J. Memb. Sci.*, vol. 454, pp. 359–381, 2014.
- [2] G. van Meer, D. R. Voelker, and G. W. Feigenson, “Membrane lipids: where they are and how they behave,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 9, no. 2, pp. 112–124, 2008.
- [3] M. Pasenkiewicz-Gierula, K. Baczynski, M. Markiewicz, and K. Murzyn, “Computer modelling studies of the bilayer/water interface,” *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1858, no. 10, pp. 2305–2321, 2016.
- [4] B. Song, L. E. Wedgewood, L. C. Nitsche, and C. J. Jameson, “Permeation of Nanoparticles through a Model Membrane : CG-MD Simulations Studies BY Submitted as partial fulfillment of the requirements Defense Committee : Sohail Murad , Chair and Advisor,” University of Illinois at Chicago, 2012.
- [5] I. Ahmad Wani, “Biomedical Applications of Gold Nanoparticles: Recent Advances and Future Prospects Irshad,” in *Biomedical Engineering: Concepts, Methodologies, Tools, and Applications (3 Volumes)*, M. Khosrow-Pour, Ed. Hershey, PA: Information Resources Management Association, 2018, pp. 1–1463.
- [6] P. Samyn, A. Barhoum, T. Öhlund, and A. Dufresne, “Review: nanoparticles and nanostructured materials in papermaking,” *J. Mater. Sci.*, vol. 53, no. 1, pp. 146–184, 2018.

- [7] X. Luu, J. Yu, and A. Striolo, "Nanoparticles adsorbed at the water/oil interface: coverage and composition effects on structure and diffusion," *Langmuir*, vol. 29, no. 24, pp. 7221–7228, 2013.
- [8] Q. Zhou, L. Xu, A. Umar, W. Chen, and R. Kumar, "Pt nanoparticles decorated SnO<sub>2</sub> nanoneedles for efficient CO gas sensing applications," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 256, pp. 656–664, 2018.
- [9] C. B. Ong, L. Y. Ng, and A. W. Mohammad, "A review of ZnO nanoparticles as solar photocatalysts: Synthesis, mechanisms and applications," *Renew. Sustain. Energy Rev.*, vol. 81, no. March 2017, pp. 536–551, 2018.
- [10] S. Stafford, R. Serrano Garcia, and Y. Gun'ko, "Multimodal Magnetic-Plasmonic Nanoparticles for Biomedical Applications," *Appl. Sci.*, vol. 8, no. 1, p. 97, 2018.
- [11] M. S. Khan, G. D. Vishakante, and H. Siddaramaiah, "Gold nanoparticles: A paradigm shift in biomedical applications," *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 199–200, pp. 44–58, 2013.
- [12] M. Prasad *et al.*, "Nanotherapeutics: An insight into healthcare and multi-dimensional applications in medical sector of the modern world," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 97, no. November 2017, pp. 1521–1537, 2018.
- [13] W. Shao, P. Arghya, M. Yiyong, L. Rodes, and S. Prakash, "Carbon Nanotubes for Use in Medicine: Potentials and Limitations," in *Syntheses and Applications of Carbon Nanotubes and Their Composites*, 1st ed., S. Suzuki, Ed. InTech, Chapters published, 2013, p. 548.

- [14] C. Caoduro *et al.*, “Carbon nanotube - Protamine hybrid: Evaluation of DNA cell penetration,” *Carbon N. Y.*, vol. 96, pp. 742–752, 2016.
- [15] V. N. Mochalin, O. Shenderova, D. Ho, and Y. Gogotsi, “The properties and applications of nanodiamonds,” *Nat. Nanotechnol.*, vol. 7, no. 1, pp. 11–23, 2011.
- [16] R. Eldawud, A. Wagner, C. Dong, T. A. Stueckle, Y. Rojanasakul, and C. Z. Dinu, “Carbon nanotubes physicochemical properties influence the overall cellular behavior and fate,” *Nanoimpact*, vol. 9, pp. 72–84, 2017.
- [17] Y. Zhou, “Coarse-Grained Molecular Dynamics Modeling of Interactions between Biomolecules and Nanostructures,” Lehigh University, 2015.
- [18] C. Pesche, M. Brehm, and D. Sebastiani, “Polyphilic interactions as structural driving force investigated by molecular dynamics simulation (project 7),” *Polymers (Basel)*, vol. 9, no. 9, pp. 21–25, 2017.
- [19] E. G. Lewars, “Computational Chemistry,” in *Computational Chemistry*, Second., Springer Science Business Media, 2011, pp. 1–8.
- [20] J. Lozano Aponte and T. Scior, “What do you know about ... Molecular Dynamics ?,” *45*, pp. 86–88, 2014.
- [21] C.-T. Lai, W. Sun, R. U. Palekar, C. S. Thaxton, and G. C. Schatz, “Molecular Dynamics Simulation and Experimental Studies of Gold Nanoparticle Templated HDL-like Nanoparticles for Cholesterol Metabolism Therapeutics,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 9, no. 2, pp. 1247–1254, 2017.



- [22] Q. Y. Wu, W. De Tian, and Y. Q. Ma, "Modeling the Self-Assembly of Bolaamphiphiles under Nanoconfinement by Coarse-Grained Molecular Dynamics," *J. Phys. Chem. B*, vol. 121, no. 38, pp. 8984–8990, 2017.
- [23] C. M. Beddoes, C. P. Case, and W. H. Briscoe, "Understanding nanoparticle cellular entry: A physicochemical perspective," *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 218, pp. 48–68, 2015.
- [24] M. N. Al-Qattan, P. K. Deb, and R. K. Tekade, "Molecular dynamics simulation strategies for designing carbon-nanotube-based targeted drug delivery," *Drug Discov. Today*, vol. 0, no. 0, 2017.
- [25] P. Laux *et al.*, "Challenges in characterizing the environmental fate and effects of carbon nanotubes and inorganic nanomaterials in aquatic systems," *Environ. Sci. Nano*, vol. 5, pp. 48–63, 2017.
- [26] C. Lin E, C. Larue, and E. Flahaut, "Carbon nanotubes: Impacts and behaviour in the terrestrial ecosystem - A review," *Carbon N. Y.*, vol. 123, pp. 767–785, 2017.
- [27] A. Caballero-Guzman and B. Nowack, "A critical review of engineered nanomaterial release data: Are current data useful for material flow modeling?," *Environ. Pollut.*, vol. 213, pp. 502–517, 2016.
- [28] M. E. Vance, T. Kuiken, E. P. Vejerano, S. P. McGinnis, M. F. Hochella, and D. R. Hull, "Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory," *Beilstein J. Nanotechnol.*, vol. 6, no. 1, pp. 1769–1780, 2015.

- [29] A.-F. Trompeta, M. A. Koklioti, D. K. Perivoliotis, I. Lynch, and C. A. Charitidis, “Towards a holistic environmental impact assessment of carbon nanotube growth through chemical vapour deposition,” *J. Clean. Prod.*, vol. 129, pp. 384–394, 2016.
- [30] H. Lee, “Interparticle dispersion, membrane curvature, and penetration induced by single-walled carbon nanotubes wrapped with lipids and PEGylated lipids,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 117, no. 5, pp. 1337–1344, 2013.
- [31] R. Abedi Karjiban, N. S. Shaari, U. V. Gunasakaran, and M. Basri, “A coarse-grained molecular dynamics study of DLPC, DMPC, DPPC, and DSPC mixtures in aqueous solution,” *J. Chem.*, vol. 2013, 2013.
- [32] H. Nakamura and S. Watano, “Direct Permeation of Nanoparticles Across Cell Membrane: A Review,” *KONA Powder Part. J.*, no. July, pp. 1–17, 2018.
- [33] B. Yan, H. Zhou, and J. L. Gardea-torresdey, *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*, First. Singapore: Springer Nature, 2017.
- [34] G. Rossi and L. Monticelli, “Gold nanoparticles in model biological membranes: A computational perspective,” *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1858, no. 10, pp. 2380–2389, 2016.
- [35] I. Vattulainen and T. Róg, “Lipid membranes: Theory and simulations bridged to experiments,” *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1858, no. 10, pp. 2251–2253, 2016.

- [36] G. van Meer, D. R. Voelker, and G. W. Feigenson, “Membrane lipids: where they are and how they behave,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 9, no. 2, pp. 112–124, 2008.
- [37] K. A. Rosentrater and A. D. Evers, “Chemical components and nutrition,” in *Kent’s Technology of cereals an introduction for students of food science and agriculture*, Fifth., K. A. Rosentrater and A. D. Evers, Eds. Duxford UK: Elsevier Ltd, 2018, pp. 267–368.
- [38] P. J. Fellows, “1.2.1.1. Phospholipids,” in *Food Processing Technology. Principles and practice*, Fourth., P. J. Fellows, Ed. Duxford UK: Elsevier Ltd, 2017, p. 16.
- [39] T. A. B. Sanders, “Specialty Oils: Functional and Nutraceutical Properties. Functional and Nutraceutical Properties.,” in *Functional Dietary Lipids: Food Formulation, Consumer Issues and Innovation for Health*, First., T. A. B. Sanders, Ed. Cambridge, UK: Elsevier Ltd, 2016, pp. 69–101.
- [40] G. R. List, “Processing and Food Uses of Peanut Oil and Protein,” *Peanuts Genet. Process. Util.*, pp. 405–428, 2016.
- [41] J. Daintith and E. Martin, “Labelling to lysozyme,” in *Dictionary of Science*, Sixth., J. Daintith and E. Martin, Eds. New York, USA: Oxford University Press, Inc., 2010, pp. 456–492.
- [42] E. A. Disalvo, O. A. Pinto, M. F. Martini, A. M. Bouchet, A. Hollmann, and M. A. Frías, “Functional role of water in membranes updated: A tribute to Träuble,” *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1848, no. 7, pp. 1552–1562, Jul. 2015.

- [43] S. J. J. Singer and G. L. L. Nicolson, "The fluid mosaic model of the structure of cell membranes," *Science (80-. )*, vol. 175, no. 4023, pp. 720–731, 1972.
- [44] J. Chanda, S. Chakraborty, and S. Bandyopadhyay, "Sensitivity of Hydrogen Bond Lifetime Dynamics to the Presence of Ethanol at the Interface of a Phospholipid Bilayer," *J. Phys. Chem. B*, vol. 110, no. 8, pp. 3791–3797, Mar. 2006.
- [45] A. L. Rabinovich and A. P. Lyubartsev, "Computer Simulation of Lipid Membranes: Methodology and Achievements," *Polym. Sci. Ser. C*, vol. 55, no. 1, pp. 162–180, 2013.
- [46] O. G. Mouritsen and L. A. Bagatolli, *Life — As a Matter of Fat*, Second. Swirzerland: Springer International Publishing, 2016.
- [47] M. Pasenkiewicz-Gierula, K. Baczynski, M. Markiewicz, and K. Murzyn, "Computer modelling studies of the bilayer/water interface," *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1858, no. 10, pp. 2305–2321, 2016.
- [48] Z. Cournia *et al.*, "Membrane Protein Structure, Function, and Dynamics: a Perspective from Experiments and Theory," *J. Membr. Biol.*, vol. 248, no. 4, pp. 611–640, 2015.
- [49] Y. Wang, P. Gkeka, J. E. Fuchs, K. R. Liedl, and Z. Cournia, "DPPC-cholesterol phase diagram using coarse-grained Molecular Dynamics simulations," *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1858, no. 11, pp. 2846–2857, 2016.

- [50] A. Botan *et al.*, “Toward Atomistic Resolution Structure of Phosphatidylcholine Headgroup and Glycerol Backbone at Different Ambient Conditions,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 119, no. 49, pp. 15075–15088, 2015.
- [51] T. Mori, N. Miyashita, W. Im, M. Feig, and Y. Sugita, “Molecular dynamics simulations of biological membranes and membrane proteins using enhanced conformational sampling algorithms,” *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1858, no. 7, pp. 1635–1651, 2016.
- [52] H. I. Ingólfsson *et al.*, “The power of coarse graining in biomolecular simulations,” *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, vol. 4, no. 3, pp. 225–248, 2014.
- [53] S. J. Marrink, H. J. Risselada, S. Yefimov, D. P. Tieleman, and A. H. De Vries, “The MARTINI force field: Coarse grained model for biomolecular simulations,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 111, no. 27, pp. 7812–7824, 2007.
- [54] P. Gkeka, P. Angelikopoulos, L. Sarkisov, and Z. Cournia, “Membrane partitioning of anionic, ligand-coated nanoparticles is accompanied by ligand snorkeling, local disordering, and cholesterol depletion,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 10, no. 12, p. e1003917, 2014.
- [55] D. Hakobyan and A. Heuer, “Phase separation in a lipid/cholesterol system: Comparison of coarse-grained and united-atom simulations,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 117, no. 14, pp. 3841–3851, 2013.
- [56] J. E. Goose and M. S. P. Sansom, “Reduced Lateral Mobility of Lipids and

Proteins in Crowded Membranes,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 9, no. 4, 2013.

- [57] K. P. Santo and M. L. Berkowitz, “Difference between magainin-2 and melittin assemblies in phosphatidylcholine bilayers: Results from coarse-grained simulations,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 116, no. 9, pp. 3021–3030, 2012.
- [58] R. Hirlekar, M. Yamagar, H. Garse, and M. Vij, “Carbon Nanotubes and Its Applications: a Review,” *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, vol. 2, no. 4, pp. 17–27, 2009.
- [59] Z. Liu *et al.*, “Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment,” *Cancer Res.*, vol. 68, no. 16, pp. 6652–6660, 2008.
- [60] G. Bhagath Singh *et al.*, “Carbon Nanotubes - A novel drug delivery system,” *Int. J. Res. Pharm. Chem.*, vol. 2, no. 2, pp. 523–532, 2012.
- [61] A. Eatemadi, H. Daraee, H. Karimkhanloo, M. Kouhi, and N. Zarghami, “Carbon nanotubes: properties, synthesis, purification, and medical applications,” *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–13, 2014.
- [62] S. Kumar, R. Rani, N. Dilbaghi, K. Tankeshwar, and K.-H. Kim, “Carbon nanotubes: a novel material for multifaceted applications in human healthcare,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 46, no. 1, pp. 158–196, 2017.
- [63] H. He, L. A. Pham-Huy, P. Dramou, D. Xiao, P. Zuo, and C. Pham-Huy, “Carbon

- nanotubes: Applications in pharmacy and medicine,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2013, 2013.
- [64] C. Ménard-Moyon, K. Kostarelos, M. Prato, and A. Bianco, “Functionalized Carbon Nanotubes for Probing and Modulating Molecular Functions,” *Chem. Biol.*, vol. 17, no. 2, pp. 107–115, 2010.
- [65] J. B. Melanko, M. E. Pearce, and A. K. Salem, “Nanotubes, Nanorods, Nanofibers and Fullerenes for Nanoscale Drug Delivery,” in *Nanotechnology in drug delivery*, vol. 1993, M. M. de Villers, G. S. Kwon, and P. Aramwit, Eds. Springer Berlin Heidelberg, 2009, p. 662.
- [66] A. Eatemadi *et al.*, “Carbon nanotubes: properties, synthesis, purification, and medical applications,” *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 9, no. 1, p. 393, 2014.
- [67] K. A. Shah and B. A. Tali, “Synthesis of carbon nanotubes by catalytic chemical vapour deposition: A review on carbon sources, catalysts and substrates,” *Mater. Sci. Semicond. Process.*, vol. 41, pp. 67–82, 2016.
- [68] G. B. Hamra, D. B. Richardson, J. Dement, and D. Loomis, “Lung Cancer Risk Associated with Regulated and Unregulated Chrysotile Asbestos Fibers,” *Epidemiology*, vol. 28, no. 2, pp. 275–280, 2017.
- [69] V. Rastogi *et al.*, “Carbon Nanotubes: An Emerging Drug Carrier for Targeting Cancer Cells,” *J. Drug Deliv.*, vol. 2014, pp. 1–23, 2014.
- [70] E.-J. Park *et al.*, “SWCNTs induced autophagic cell death in human bronchial epithelial cells,” *Toxicol. Vitr.*, vol. 28, no. 3, pp. 442–450, 2014.

- [71] Y. C. Shin, J. H. Lee, I.-S. Lee, and D.-W. Han, “Biosafety of Carbon-Based Nanoparticles and Nanocomposites in Nanobiomaterials: Classification, Fabrication and Biomedical Applications,” in *Nanobiomaterials*, X. Wang, M. Ramalingam, X. Kong, and L. Zhao, Eds. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2018, pp. 429–458.
- [72] Accelrys Software Inc., “Materials Studio 7.0.” Accelrys Software Inc., San Diego CA. USA, 2013.
- [73] E. G. Lewars, “Molecular Mechanics,” in *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, Third., Cham: Springer International Publishing, 2016, pp. 51–99.
- [74] E. G. Lewars, “The Concept of the Potential Energy Surface,” in *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, Third edit., Cham: Springer International Publishing, 2016, pp. 9–49.
- [75] W. Koch and M. C. Holthausen, *A Chemist’s Guide to Density Functional Theory*, Second., vol. 3. Frankfurt, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2001.
- [76] J. Leszczynski, M. G. Papadopoulos, H. Ries, A. J. Sadlej, and M. K. Shukla, *Handbook of Computational Chemistry*, vol. 136. 2012.
- [77] D. Frenkel and B. Smit, *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*, Second., vol. 1. San Diego CA. USA: Academic press, 2002.



- [78] E. G. Lewars, *Computational Chemistry*, Third. Springer International Publishing, 2016.
- [79] K. A. Ramirez-Balderrama, “Estudio teórico-experimental de funcionalización de nanotubos de carbono con moléculas biológicas por método de amidación utilizando diferentes activadores,” Centro de Investigación en Materiales Avanzados S.C., 2017.
- [80] P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker, “Conceptual Density Functional Theory,” *Chem. Rev.*, vol. 103, no. 5, pp. 1793–1874, 2003.
- [81] M. Orio, D. A. Pantazis, and F. Neese, “Density functional theory,” *Photosynth. Res.*, vol. 102, no. 2, pp. 443–453, 2009.
- [82] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models*, Second. John Wiley and Sons, Ltd, 2004.
- [83] D. Cortés Arriagada, “Global and local reactivity indexes applied to understand the chemistry of graphene oxide and doped graphene,” *J. Mol. Model.*, vol. 19, no. 2, pp. 919–930, 2013.
- [84] P. W. Ayers and M. Levy, “Perspective on ‘Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity,’” *Theor. Chem. Accounts Theory, Comput. Model. (Theoretica Chim. Acta)*, vol. 103, no. 3–4, pp. 353–360, 2000.

- [85] D. Glossman Mitnik and A. Márquez Lucero, “Application of density functional theory concepts to the study of the chemical reactivity of isomeric thiadiazolines,” *J. Mol. Model.*, vol. 535, no. 1, pp. 39–47, 2001.
- [86] R. G. Parr and W. Yang, “Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 106, no. 14, pp. 4049–4050, 1984.
- [87] H. Chermette, “Chemical reactivity indexes in density functional theory,” *J. Comput. Chem.*, vol. 20, pp. 129–154, 1999.
- [88] D. Himmelblau, *Principios Básicos y Cálculos en Ingeniería Química*, Sixth. Naucalpan de Juárez, Estado de México: Prentice Hall Hispanoamericana, 1997.
- [89] G. W. Castellan, *Fisicoquímica*, Second. Naucalpan de Juárez, Estado de México: Addison-Weasley Publishing, 1987.
- [90] Z. Nan, C. Wei, Q. Yang, and Z. Tan, “Thermodynamic Properties of Carbon Nanotubes,” *J. Chem. Eng. Data*, vol. 54, pp. 1367–1370, 2009.
- [91] J. Daintith, “Racemate to Rydberg Spectrum,” in *A Dictionary of chemistry*, Sixth., J. Daintith, Ed. New York, USA: Oxford University Press, Inc., 2008, pp. 451–469.
- [92] J. Seville and C.-Y. Wu, “Discrete Element Methods,” in *Particle Technology and Engineering An Engineer’s Guide to Particles and Powders: Fundamentals and*

- Computational Approaches*, First., J. Seville and C.-Y. Wu, Eds. Cambridge, UK: Elsevier Ltd, 2016, pp. 213–242.
- [93] D. Chandler, *Introduction to modern statistical mechanics*, First. New: Oxford University Press, Inc., 1987.
- [94] COMSOL Multiphysics Inc., “Diffusion Coefficient Definition,” 2017. [Online]. Available: <https://www.comsol.com/multiphysics/diffusion-coefficient>. [Accessed: 19-Dec-2017].
- [95] J. Yang, C. Calero, and J. Mart??, “Diffusion and spectroscopy of water and lipids in fully hydrated dimyristoylphosphatidylcholine bilayer membranes,” *J. Chem. Phys.*, vol. 140, no. 10, 2014.
- [96] Y. Zhang, R. H. Tunuguntla, P. Choi, A. Noy, and A. Noy, “Real-time dynamics of carbon nanotube porins in supported lipid membranes visualized by high-speed atomic force microscopy,” *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2017.
- [97] W. Xiang *et al.*, “Amphiphilic nanosheet self-assembly at the water/oil interface: computer simulations,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 19, no. 11, pp. 7576–7586, 2017.
- [98] L. Li, H. Zhang, and X. Yang, “A novel way to calculate the diffusivity of water in carbon nanotubes,” *J. Mol. Model.*, vol. 23, no. 7, p. 201, 2017.
- [99] H. Ding and Y. Ma, “Theoretical and Computational Investigations of

- Nanoparticle–Biomembrane Interactions in Cellular Delivery,” *Small*, vol. 11, no. 9–10, pp. 1055–1071, Mar. 2015.
- [100] H.-M. Ding and Y.-Q. Ma, “Theoretical and Computational Investigations of Nanoparticle–Biomembrane Interactions in Cellular Delivery,” *Small*, vol. 11, no. 9, pp. 1055–1071, 2015.
- [101] Y. Lee and K. E. Geckeler, “Carbon nanotubes in the biological interphase: The relevance of noncovalence,” *Adv. Mater.*, vol. 22, no. 36, pp. 4076–4083, 2010.
- [102] Accelrys Software Inc., “Density Functional Theory Electronic Structure Program.” Accelrys Software Inc., San Diego CA. USA, 2013.
- [103] B. Delley, “From molecules to solids with the DMol3 approach,” *J. Chem. Phys.*, vol. 113, no. 18, pp. 7756–7764, 2000.
- [104] B. Delley, “An allelectron numerical method for solving the local density functional for polyatomic molecules,” vol. 508, no. May 1990, 1990.
- [105] A. D. Becke, “A multicenter numerical integration scheme for polyatomic molecules,” *J. Chem. Phys.*, vol. 88, no. 4, pp. 2547–2553, Feb. 1988.
- [106] J. P. Perdew and Y. Wang, “Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy,” *Phys. Rev. B*, vol. 45, no. 23, pp. 13244–13249, Jun. 1992.
- [107] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, “Generalized Gradient Approximation Made Simple,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 77, no. 18, pp. 3865–3868, Oct. 1996.

- [108] A. D. Boese and N. C. Handy, "A new parametrization of exchange–correlation generalized gradient approximation functionals," *J. Chem. Phys.*, vol. 114, no. 13, pp. 5497–5503, 2001.
- [109] T. Tsuneda, T. Suzumura, and K. Hirao, "A new one-parameter progressive Colle–Salvetti-type correlation functional," *J. Chem. Phys.*, vol. 110, no. 22, pp. 10664–10678, 1999.
- [110] S. H. Vosko, L. Wilk, and M. Nusair, "Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis," *Can. J. Phys.*, vol. 58, no. 8, pp. 1200–1211, 1980.
- [111] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density," *Phys. Rev. B*, vol. 37, no. 2, pp. 785–789, 1988.
- [112] B. Hammer, L. B. Hansen, and J. K. Norskov, "Improved adsorption energetics within density-functional theory using revised Perdew-Burke-Ernzerhof functionals," *Phys. Rev. B*, vol. 59, no. 11, pp. 7413–7421, Mar. 1999.
- [113] S. J. Marrink, A. H. de Vries, and A. E. Mark, "Coarse Grained Model for Semiquantitative Lipid Simulations," *J. Phys. Chem. B*, vol. 108, no. 2, pp. 750–760, Jan. 2004.
- [114] N. Mounet, "Structural, vibrational and thermodynamic properties of carbon allotropes from first-principles: diamond, graphite and nanotubes.," Massachusetts Institute of Technology, 2005.

- [115] N. Mounet and N. Marzari, “High-accuracy first-principles determination of the structural, vibrational and thermodynamical properties of diamond, graphite, and derivatives,” *Phys. Rev. B*, vol. 71, no. 20, p. 205214, 2005.
- [116] N. R. Pradhan, H. Duan, J. Liang, and G. S. Iannacchione, “The specific heat and effective thermal conductivity of composites containing single-wall and multi-wall carbon nanotubes,” vol. 245705, 2009.
- [117] G. J. Kabo, E. Paulechka, A. V. Blokhin, O. V. Voitkevich, T. Liavitskaya, and A. G. Kabo, “Thermodynamic Properties and Similarity of Stacked-Cup Multiwall Carbon Nanotubes and Graphite,” *J. Chem. Eng. Data*, 2016.
- [118] K. A. R. Balderrama, “Estudio teórico de nanotubos de carbono funcionalizados,” Centro de Investigación en Materiales Avanzados S.C., 2012.
- [119] S. Jaschonek, M. Cascella, J. Gauss, G. Diezemann, and G. Milano, “Intramolecular structural parameters are key modulators of the gel-liquid transition in coarse grained simulations of DPPC and DOPC lipid bilayers,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, pp. 1–7, 2017.
- [120] J. F. Nagle and S. Tristram-Nagle, “Lipid bilayer structure,” *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 10, no. 4, pp. 474–480, 2000.
- [121] E. Lindahl and O. Edholm, “Mesoscopic undulations and thickness fluctuations in lipid bilayers from molecular dynamics simulations,” *Biophys. J.*, vol. 79, no. 1, pp. 426–433, 2000.

- [122] O. Berger, O. Edholm, and F. Jähnig, “Molecular dynamics simulations of a fluid bilayer of dipalmitoylphosphatidylcholine at full hydration, constant pressure, and constant temperature,” *Biophys. J.*, vol. 72, no. 5, pp. 2002–2013, 1997.
- [123] S.-J. Marrink and H. J. C. Berendsen, “Simulation of water transport through a lipid membrane,” *J. Phys. Chem.*, vol. 98, no. 15, pp. 4155–4168, 1994.
- [124] S. Tristram-Nagle, “Use of X-Ray and Neutron Scattering Methods with Volume Measurements to Determine Lipid Bilayer Structure and Number of Water Molecules/Lipid,” in *Membrane Hydration: The Role of Water in the Structure and Function of Biological Membranes*, First., E. A. Disalvo, Ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2015, pp. 17–43.
- [125] G. C. K. Roberts, “L,” in *Encyclopedia of Biophysics*, Springer International Publishing, 2013, pp. 1225–1319.
- [126] S. Wang, Y. Ji, K. Yin, M. Lv, and L. Chen, “The Interactions Between Engineered Nanomaterials and Biomolecules,” in *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*, B. Yan, H. Zhou, and J. L. Gardea-Torresdey, Eds. Singapore: Springer Singapore, 2017, pp. 81–110.