

MODELIZACIÓN MOLECULAR DE LA ADSORCIÓN DE PROTEÍNAS Y SURFACTANTES IÓNICOS SOBRE NANOTUBOS DE CARBONO

I. LadoTouriño¹; A. Cerpa Naranjo

Universidad Europea de Madrid, c) Tajo s/n, Villaviciosa de Odón, 28670 Madrid
misabel.lado@universidadeuropea.es

Resumen: En este trabajo se estudian las interacciones que se establecen entre distintas moléculas de interés en aplicaciones biomédicas, en concreto la albúmina de suero fetal bovino (BSA) y los surfactantes dodecil sulfato de sodio (SDS) y dodecil bencen sulfonato de sodio (SDBS), con un nanotubo de carbono (CNT) mediante métodos computacionales de dinámica molecular. La adsorción de las dichas moléculas sobre la superficie del CNT se analiza siguiendo la evolución temporal de las distancias intermoleculares, así como calculando la energía de interacción molécula-CNT.

Palabras Clave: Nanotubos de carbono, albúmina de suero fetal bovino (BSA), dodecil sulfato de sodio (SDS), dodecil bencen sulfonato de sodio (SDBS), dinámica molecular.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los nanotubos de carbono (CNTs) se han aplicado cada vez más en los campos de la biomedicina y la farmacia [1, 2]. Sin embargo, puesto que se trata de una tecnología reciente, no se sabe todavía mucho acerca de la toxicidad, complicaciones o reacciones adversas que puedan causar en el organismo [3, 4] tras su interacción con las estructuras moleculares del medio biológico. Otro de los inconvenientes de estas nanoestructuras es que son muy hidrófobas, y su manipulación en la mayor parte de los disolventes de interés biológico no es sencilla. Para solucionar este problema es necesario recurrir a técnicas de funcionalización de los CNTs, bien mediante la formación de enlaces covalentes [5], bien mediante interacciones no covalentes, como pueden ser las que se establecen cuando se utilizan surfactantes para su dispersión [6]. El objetivo del presente trabajo es lograr un mayor conocimiento de los mecanismos de interacción entre los CNTs y: 1. La proteína de transporte del suero fetal bovino (BSA) y 2. Los surfactantes iónicos SDS y SDBS, utilizando técnicas computacionales de dinámica molecular. Se espera que, los resultados obtenidos de este estudio computacional permitan avanzar en el conocimiento de los mecanismos de interacción que se establecen entre los CNTs y las moléculas existentes en los medios biológicos.

2. MÉTODO COMPUTACIONAL

El estudio de la interacción se llevó a cabo utilizando un método computacional de dinámica molecular, que permite analizar la evolución temporal de un sistema mediante la integración de las ecuaciones de movimiento de Newton. En concreto, se utilizó el módulo Forcite del software Materials Studio [7].

El sistema se modelizó en el ensemble NVT, a una temperatura constante de 37°C y durante un tiempo de simulación de 1000 ps para la BSA y de 1500 ps para ambos surfactantes (SDS y SDBS). Los modelos utilizados se muestran en las figuras 1 y 2 respectivamente. En el caso de la BSA se construyó una celda de dimensiones 150x150x150 Å³ en cuyo centro se posicionó un CNT (6, 6) y una de las cadenas de BSA a una distancia inicial de 15 Å a la superficie del CNT. Se trabajó sólo con una de las cadenas, debido al alto coste computacional de estas simulaciones. Se utilizaron dos tipos de CNTs distintos, sin funcionalizar y funcionalizados con grupos carboxílicos, para estudiar la influencia de la polaridad del CNT en su interacción con la proteína.

Para simular el comportamiento de los surfactantes se construyó una celda de dimensiones 40x40x49 Å³ con un CNT (6, 6) ocupando la posición central y 1, 2, 4 o 8 moléculas de surfactante situadas inicialmente en las esquinas de la celda y a distancias medias de 12 Å hasta la superficie del CNT. Además, se añadió al modelo un determinado número de moléculas de agua para simular sistemas más realistas. El modelo utilizado para el caso de 8 moléculas de SDBS se muestra en la figura 2.

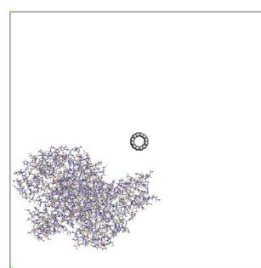


Figura 1. Modelo utilizado en la simulación de la interacción CNT-BSA.

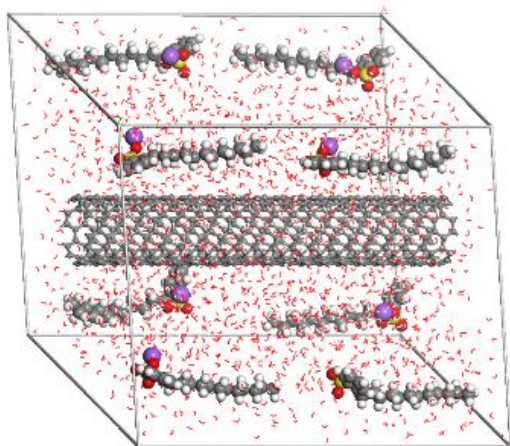


Figura 2. Modelo utilizado en la simulación de la interacción CNT-8 moléculas de SDBS.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Interacción CNT-BSA

En la figura 3 se muestra la variación de la distancia entre los centros de masas de la BSA y del CNT sin funcionalizar con el tiempo de simulación. Para el CNT funcionalizado se obtuvo una gráfica similar.

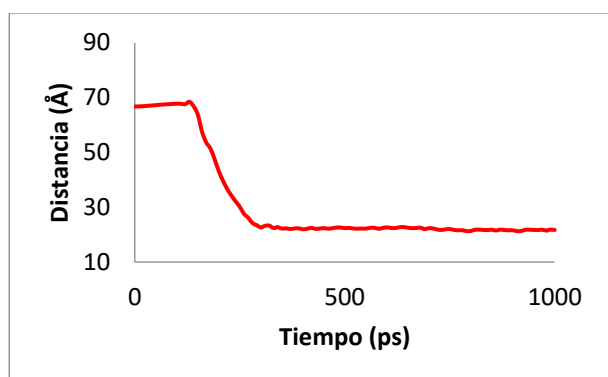
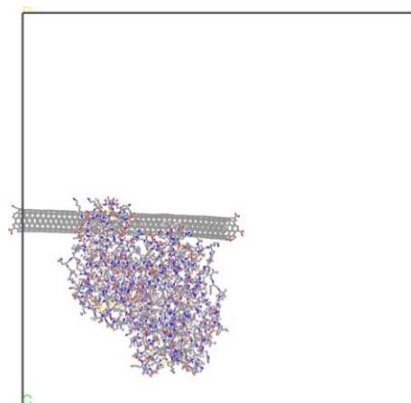


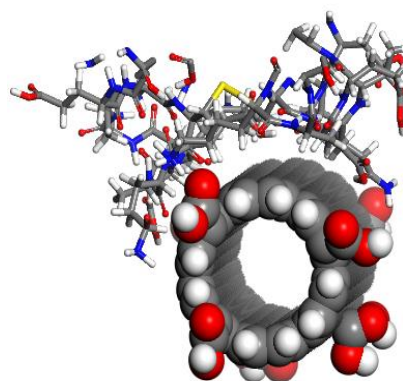
Figura 3. Variación de la distancia CNT-BSA con el tiempo de simulación.

Esta figura indica que existe atracción entre el CNT y la proteína, de modo que, al cabo de aproximadamente 300 ps de simulación se alcanza una situación de equilibrio, en la cual la BSA se posiciona cerca de la superficie del CNT e interacciona fuertemente con él, manteniéndose estable en dicha posición durante el resto de la simulación. La estructura final, así como un detalle de la zona de interacción CNT-BSA, se muestran en la figura 4.

La interacción atractiva entre la BSA y el CNT también se puede confirmar calculando la energía de absorción de la proteína sobre el CNT en función del tiempo de simulación ($E_{\text{absorción}} = E(\text{CNT} + \text{BSA}) - E_{\text{CNT}} - E_{\text{BSA}}$). El resultado se muestra en la figura 5.



a)



b)

Figura 4. Estructura final tras 1000 ps de simulación del sistema CNT-BSA (a). Detalle de la zona de interacción entre la BSA y el CNT (b).

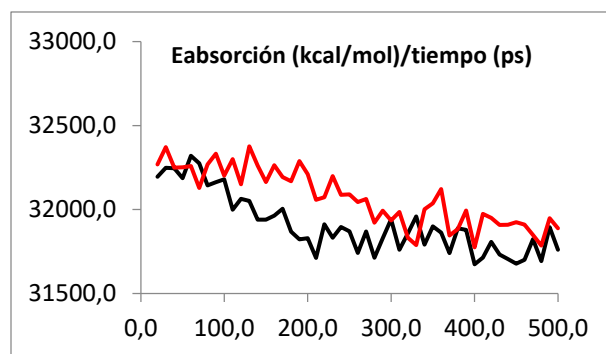


Figura 5. Energía de absorción del sistema CNT-BSA con el tiempo de simulación: — CNT sin funcionalizar, — CNT funcionalizado.

La disminución de la energía con el tiempo indica que las estructuras finales, en las cuales ha habido un acercamiento entre el CNT y la proteína, son más estables que las iniciales, confirmando por tanto la interacción favorable que se establece entre ambas moléculas.

Además, la curva del CNT funcionalizado, de menor energía, demuestra que la atracción entre la proteína y este tipo de CNT es mayor, lo cual indica una mayor interacción cuando el CNT ve aumentada su polaridad mediante la introducción de los grupos ácidos.

3.2 Interacción CNT-surfactantes (SDS y SDBS)

Al igual que en el caso del sistema BSA-CNT, ambos surfactantes interactúan con el CNT y van acercándose a su superficie a medida que transcurre el tiempo de simulación. La variación de la distancia media surfactante-superficie del CNT se muestra en la figura 6 para el SDS y en la 7 para el SDBS.

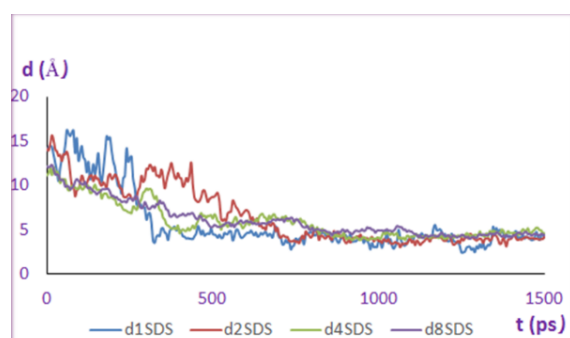


Figura 6. Variación de la distancia media entre 1, 2, 4 y 8 moléculas de SDS y la superficie del CNT.

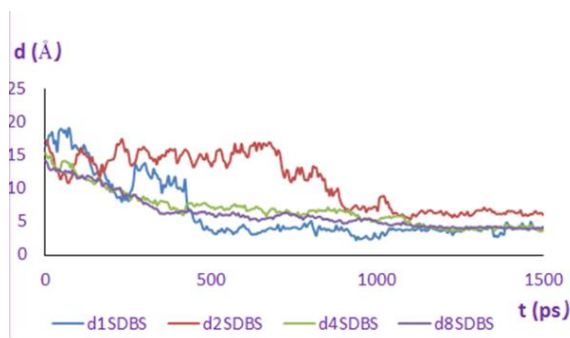


Figura 7. Variación de la distancia media entre 1, 2, 4 y 8 moléculas de SDBS y la superficie del CNT.

La evolución temporal de la posición de las moléculas de surfactante y su estabilización en posiciones cercanas a la superficie del CNT se muestra en la figura 8 para el caso del sistema conteniendo 2 moléculas de SDBS. El resto de los sistemas presentan comportamientos similares.

Las diferencias entre la energía potencial de los estados final e inicial de todos los sistemas se muestran en la tabla 1. La contribución a la energía potencial de la energía de no enlace, que es la principal responsable de la interacción surfactante-CNT, también se indica en la última columna de esta tabla.

Los valores negativos de las diferencias de energía indican

que los estados finales de estos sistemas, en los cuales las moléculas de surfactante se encuentran en las proximidades de la superficie del CNT e interaccionando fuertemente con él, son más estables que los estados iniciales, en los cuales debido a la gran distancia entre los surfactantes y el CNT, la interacción es prácticamente nula.

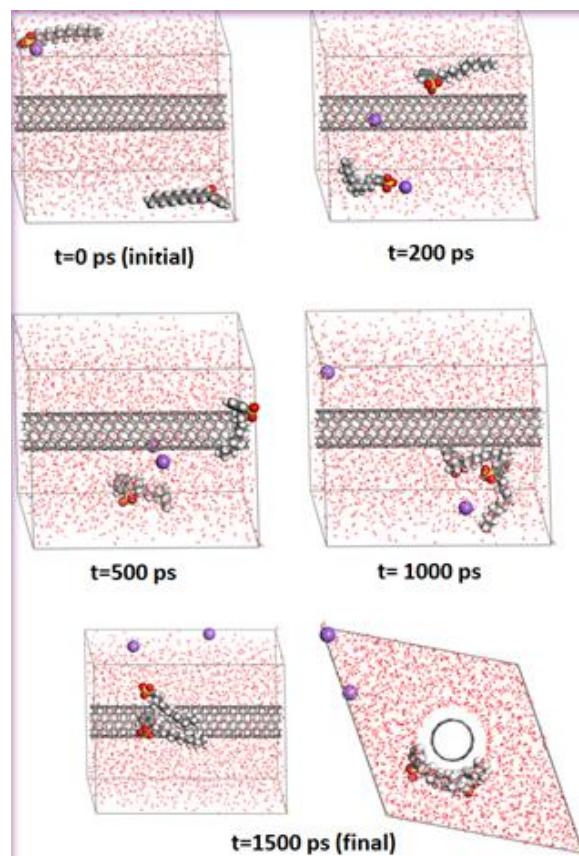


Figura 8. Variación de la posición de 2 moléculas de SDBS y acercamiento al CNT durante el proceso de simulación.

Tabla 1: Diferencias entre la energía potencial y la energía de no enlace entre los estados final e inicial de la simulación.

Sistema	$\Delta E_{\text{potencial}}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{noenlace}}$ (kcal/mol)
SDS1	-457,85	-113,81
SDS2	-550,40	-103,43
SDS4	-730,41	-112,85
SDS8	-1182,56	-228,55
SDSB1	-438,64	-87,32
SDSB2	-497,38	-31,87
SDSB4	-675,75	-44,87
SDSB8	-1147,76	-191,00

4. CONCLUSIONES

Los resultados de los cálculos computacionales de dinámica molecular indican que, cuando un CNT se sitúa en las proximidades de la proteína de transporte ABS, o de los surfactantes iónicos SDS y SDBS, surge una interacción favorable que provoca el acercamiento entre estas moléculas y el CNT. Tanto la proteína como ambos surfactantes se sitúan a una distancia de equilibrio que se mantiene constante después de un determinado tiempo de simulación. La variación con el tiempo de las energías del sistema también confirma dicha interacción. Todas las estructuras finales presentan una energía menor que las estructuras iniciales.

Para poder utilizar los CNTs en aplicaciones biomédicas, es vital comprender sus mecanismos de interacción con los medios biológicos. La aplicación de técnicas computacionales es uno de los medios para lograr una mayor comprensión de dichos mecanismos, y por lo tanto de los efectos que los CNTs pueden causar en su interacción con los organismos vivos.

5. AGRADECIMIENTOS

Las autoras desean agradecer el apoyo económico para la realización de este trabajo al proyecto CTQ2013-47699-R, concedido por el MINECO, así como al proyecto 2014/UEM2014, concedido por la Universidad Europea de Madrid.

6. REFERENCIAS

- [1] Li, L., Lin, R., He, H., Jiang, L., Gao M., *Spectrochim. Acta, Part A*, 2013, 105, 45–51.
- [2] Knyazev, A., Louise, L., Veber, M., Langevin, D., Filoramo, A., Prina-Mello, A., Campidelli, S., *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 14663 – 14671.
- [3] Smart, S.K., Cassidy A.I., Lu G.Q., Martin D.J., *Carbon*, 2006, 4, 1034-1047.
- [4] Tian F, Cui D, Schwarz H, Estrada GG, Kobayashi H, *Toxicology in Vitro*, 2006, 20, 1202-1212.
- [5] Hirsch A., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 11, 1853-1859.
- [6] Wang H., Zhou W., Ho D.L., Winey K.I., Fischer J.E., Glinka C.J., Hobbie E.K., *Nano Lett.*, 2004, 4, 1789-1793.
- [7] *Materials Studio*, (2018). Retrieved from <http://accelrys.com>