

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ingeniería



Excelencia que trasciende

DELVALLE
GRUPO EDUCATIVO

Interacciones moleculares en la biorremediación: modelado computacional y validación experimental de nanopartículas magnéticas de quitosano

Trabajo de graduación en modalidad de trabajo profesional presentado por Oscar Oswaldo Estrada Morales para optar al grado académico de Licenciado en Ingeniería en Bioinformática

Guatemala,
2024

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ingeniería



**Interacciones moleculares en la biorremediación: modelado
computacional y validación experimental de nanopartículas magnéticas de
quitosano**

Trabajo de graduación en modalidad de trabajo profesional presentado por Oscar
Oswaldo Estrada Morales para optar al grado académico de
Licenciado en Ingeniería en Bioinformática

Guatemala,
2024

Vo.Bo.



(f)

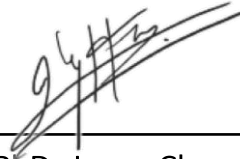
MSc. Augusto Franco

Tribunal Examinador:



(f)

MSc. Augusto Franco



(f)

PhD. Jorge Chang



(f)

PhD. Gabriel Barrientos

Fecha de aprobación: Guatemala, 3 de diciembre de 2024

Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a Dios por ser mi guía constante, por sostenerme en cada paso del camino, tanto en lo personal como en lo profesional. En los momentos de mayor incertidumbre, encontré en su presencia la fortaleza que necesitaba para seguir adelante. A mi familia, el núcleo que ha sostenido mis pasos desde siempre, les debo todo lo que soy. A mi madre, por su sacrificio incansable, su amor incondicional y por ser siempre mi mayor fuente de motivación; ella es el pilar firme en el que siempre me he apoyado y su fe en mí me ha llevado a superar cualquier obstáculo que la vida me ha puesto por delante. A mi hermana, que ha desempeñado un papel crucial en nuestra familia, asumiendo responsabilidades y sacrificios que no siempre le correspondían, y que, con su entrega y amor por mí, me ha brindado oportunidades que jamás habría alcanzado sin ella. A mi hermano, quien, con su ejemplo de fortaleza y alegría, me mostró que incluso en las batallas más duras, es posible levantarse y seguir adelante. Ellos son una imagen de resiliencia y esperanza y que me recuerda siempre el valor de enfrentar la vida con una sonrisa. Dedico también este logro a la memoria de mi padre, quien, aunque ya no esté conmigo, sigue siendo una presencia constante en mi vida. Su orgullo hacia mí y la confianza que siempre tuvo en lo que podía convertirme han sido una inspiración constante en cada paso de este camino. Este logro, en gran medida, es también suyo.

Mi más profundo agradecimiento también a la Fundación Juan Bautista Gutiérrez y a Doña Isabelita, que en paz descanse, porque con ojos llenos de esperanza, me brindaron la oportunidad de estudiar la carrera de mis sueños al ofrecerme una beca completa. Gracias a su generosidad, pude recorrer este camino académico sin preocuparme por las limitaciones, sin su apoyo, este momento no habría sido posible. A cada uno de mis coaches, mentores invaluable que, en los momentos más difíciles, estuvieron allí para levantarme cuando me sentía abatido. Su aliento y confianza en mis capacidades fueron fundamentales para continuar cuando todo parecía cuesta arriba.

Finalmente, quiero expresar mi gratitud a mis amigos, compañeros de esta travesía que se ha extendido más allá de lo académico. Fueron mi refugio y mi apoyo constante, haciendo de esta etapa una experiencia inolvidable. Sin su presencia, los días habrían sido más largos y las noches, aún más solitarias. A esas personas especiales que me acompañaron en tantas noches de esfuerzo, desvelos y sacrificios, su compañía y su aliento fueron un consuelo invaluable que me llevó a donde estoy. Gracias a todos.

Agradecimientos	V
Lista de figuras	X
Resumen	XI
Abstract	XII
1. Introducción	1
2. Justificación	4
3. Objetivos	6
3.1. Objetivo general	6
3.2. Objetivos específicos	6
4. Marco teórico	7
4.1. Contaminación de los cuerpos de agua en Guatemala	7
4.1.1. Causas y fuentes de contaminación	7
4.1.2. Impacto en la salud humana y los ecosistemas acuáticos	8
4.2. Propiedades y aplicaciones del quitosano	10
4.2.1. Origen y estructura del quitosano	10
4.2.2. Propiedades fisicoquímicas relevantes	11
4.2.3. Aplicaciones en la remediación ambiental	12
4.3. Bioinformática y modelado computacional en la remediación ambiental	13
4.3.1. Herramientas de bioinformática en remediación	13
4.3.2. Modelado computacional de nanopartículas de quitosano	15
4.3.3. Desafíos y perspectivas futuras	17

5. Metodología	19
5.1. Modelado computacional de interacciones	19
5.1.1. Preparación de estructuras moleculares	19
5.1.2. Optimización geométrica	20
5.1.3. Cálculo de propiedades relevantes	23
5.1.4. Simulación de interacciones	24
5.1.5. Cálculos cuánticos	25
5.2. Análisis y representación gráfica	26
5.3. Validación experimental	26
5.3.1. Procedimientos de validación	27
5.3.2. Interpretación de datos experimentales	28
5.4. Automatización del proceso	28
5.4.1. Descripción del pipeline computacional	30
6. Resultados	33
6.1. Resultados tem del complejo magnetita-quitosano	33
6.2. Análisis <i>in silico</i> de antiinflamatorios	33
6.2.1. Comparación de simulaciones con distintas bases	34
6.3. Modelado de carboximetil quitosano	38
6.3.1. Unión con antiinflamatorios	40
6.3.2. Cálculos de energía de unión	42
7. Análisis de resultados	44
8. Conclusiones	48
9. Recomendaciones	50
10. Referencias	52
11. Anexos	57

Lista de figuras

Figura 1. Preparación del quitosano a partir de la quitina	10
Figura 2. Estructura de ibuprofeno dibujada con MarvinJS	20
Figura 3. Archivo Ibuprofen_B3LYP_STO-3 G.orcainp resultante del cambio de SMILES a orcainp por OpenBabel	21
Figura 4. Preparación de input file para optimizar estructura bajo entorno específico y obtener archivos resultantes para comparación de espectro	22
Figura 5. Cuadro de espectro de absorción mediante momentos dipolo eléctricos de transición presente en archivo .out tras ejecución con ORCA	23
Figura 6. Estructura de carboximetil quitosano dibujado con MarvinJS	24
Figura 7. Archivo Generate_graphs.ipynb que procesa datos de espectrometría experimentales y teóricos para generar gráficas comparativas	29
Figura 8. Imagen por microscopía electrónica de transmisión de nanopartículas de magnetita cubiertas con carboximetil quitosano a 0.5 μ m	34
Figura 9. Imagen por microscopía electrónica de transmisión de nanopartículas de magnetita cubiertas con carboximetil quitosano a 100nm	35
Figura 10. Comparación de los espectros de absorción para el diclofenaco utilizando B3LYP STO-3G (izquierda) Y TPSS 6-311+G (derecha).	36
Figura 11. Estructura modelada de diclofenaco con B3LYP y STO-3G a través de Avogadro	36
Figura 12. Comparación de los espectros de absorción para el ibuprofeno utilizando B3LYP STO-3G (izquierda) y B3LYP def2-TZVP (derecha).	37
Figura 13. Estructura modelada de ibuprofeno con B3LYP y STO-3G a través de Avogadro	38
Figura 14. Comparación de los espectros de absorción para el dexketoprofeno utilizando PBE STO-3G (izquierda) y B3LYP def2-TZVP (derecha).	38
Figura 15. Estructura modelada de dexketoprofeno con PBE y STO-3G a través de Avogadro	39
Figura 16. Estructura optimizada del carboximetil quitosano utilizando B3LYP STO-3G.	39
Figura 17. Estructura optimizada del complejo carboximetil quitosano-diclofenaco.	40

Figura 18. Estructura optimizada del complejo carboximetil quitosano-ibuprofeno.	41
Figura 19. Estructura optimizada del complejo carboximetil quitosano-dexketoprofeno	41
Figura 20. Segunda imagen por microscopía electrónica de transmisión de nanopartículas de magnetita cubiertas con carboximetil quitosano a 100nm	57
Figura 21. Imagen por microscopía electrónica de transmisión de nanopartículas de magnetita cubiertas con carboximetil quitosano a 50nm	58
Figura 22. Imagen por microscopía electrónica de transmisión de nanopartículas de magnetita cubiertas con carboximetil quitosano a 20nm	58
Figura 23. Estructura de diclofenaco dibujada con MarvinJS	59
Figura 24. Estructura de dexketoprofeno dibujada con MarvinJS	59
Figura 25. Estructura de triclosán dibujada con MarvinJS	60
Figura 26. Espectro de comparación de dexketoprofeno B3LYP con 6-311+G	60
Figura 27. Espectro de comparación de dexketoprofeno B3LYP con def2-TZVP	61
Figura 28. Espectro de comparación de dexketoprofeno B3LYP con STO-3G	61
Figura 29. Espectro de comparación de dexketoprofeno PBE con 6-311+G	62
Figura 30. Espectro de comparación de dexketoprofeno PBE con def2-TZVP	62
Figura 31. Espectro de comparación de dexketoprofeno PBE con STO-3G	63
Figura 32. Espectro de comparación de dexketoprofeno TPSS con 6-311+G	63
Figura 33. Espectro de comparación de dexketoprofeno TPSS con def2-TZVP	64
Figura 34. Espectro de comparación de dexketoprofeno TPSS con STO-3G	64
Figura 35. Espectro de comparación de diclofenaco B3LYP con 6-311+G	65
Figura 36. Espectro de comparación de diclofenaco B3LYP con def2-TZVP	65
Figura 37. Espectro de comparación de diclofenaco B3LYP con STO-3G	66
Figura 38. Espectro de comparación de diclofenaco PBE con 6-311+G	66
Figura 39. Espectro de comparación de diclofenaco PBE con def2-TZVP	67
Figura 40. Espectro de comparación de diclofenaco PBE con STO-3G	67
Figura 41. Espectro de comparación de diclofenaco TPSS con 6-311+G	68
Figura 42. Espectro de comparación de diclofenaco TPSS con def2-TZVP	68
Figura 43. Espectro de comparación de diclofenaco TPSS con STO-3G	69

Figura 44. Espectro de comparación de ibuprofeno B3LYP con 6-311+G	69
Figura 45. Espectro de comparación de ibuprofeno B3LYP con def2-TZVP	70
Figura 46. Espectro de comparación de ibuprofeno B3LYP con STO-3G	70
Figura 47. Espectro de comparación de ibuprofeno PBE con 6-311+G	71
Figura 48. Espectro de comparación de ibuprofeno PBE con def2-TZVP	71
Figura 49. Espectro de comparación de ibuprofeno PBE con STO-3G	72
Figura 50. Espectro de comparación de ibuprofeno TPSS con 6-311+G	72
Figura 51. Espectro de comparación de ibuprofeno TPSS con def2-TZVP	73
Figura 52. Espectro de comparación de ibuprofeno TPSS con STO-3G	73
Figura 53. Certificado ibuprofeno	74
Figura 54. Certificado diclofenaco	75
Figura 55. Certificado dexketoprofeno	76

Resumen

Este estudio presenta el modelado computacional y el análisis de interacciones entre carboximetil quitosano (CMC) y varios antiinflamatorios, incluyendo diclofenaco, ibuprofeno, triclosán y dexketoprofeno, con el objetivo de evaluar su potencial como material adsorbente en la remediación de contaminantes emergentes en cuerpos de agua. Se obtuvieron las estructuras más estables, tanto para los antiinflamatorios como para el carboximetil quitosano (CMC), utilizando el software ORCA para optimizaciones geométricas y cálculos de energías electrónicas. Para analizar las interacciones entre el CMC y los antiinflamatorios seleccionados, se realizaron simulaciones de acoplamiento molecular mediante Autodock Vina en Chimera. Los resultados confirman que el CMC posee una alta capacidad de adsorción de antiinflamatorios en soluciones acuosas, validando su eficacia como material para la remediación de contaminantes emergentes en cuerpos de agua. Estos hallazgos no solo destacan el potencial inmediato del CMC, sino que también abren nuevas vías para optimizar su desempeño en sistemas de remediación ambiental a través de modelos computacionales más precisos y múltiples estudios más. La metodología desarrollada establece un marco innovador que puede aplicarse tanto a otros contaminantes emergentes como a diversas condiciones ambientales, fortaleciendo así el fundamento para futuras aplicaciones de CMC en tecnologías sostenibles de remediación de agua y protección de ecosistemas.

Palabras clave: carboximetilquitosano (CMC), Contaminantes emergentes, Adsorbencia, Remediación ambiental, Antiinflamatorios, Acoplamiento molecular, AutoDock Vina, ORCA.

Abstract

This study presents the computational modeling and interaction analysis of carboxymethyl chitosan (CMC) with various anti-inflammatories, including diclofenac, ibuprofen, triclosan, and dexketoprofen, aiming to evaluate its potential as an adsorbent material for the remediation of emerging contaminants in water bodies. The most stable structures for both the anti-inflammatories and CMC were obtained using ORCA software for geometric optimizations and electronic energy calculations. Subsequently, molecular docking simulations were conducted with AutoDock Vina in Chimera to analyze interactions between CMC and the selected anti-inflammatories. The results confirm that CMC exhibits a high adsorption capacity for anti-inflammatories in aqueous solutions, validating its effectiveness as a material for remediating emerging contaminants in water bodies. These findings not only highlight the immediate potential of CMC but also open new pathways to optimize its performance in environmental remediation systems through more precise computational models and further studies. The methodology developed provides an innovative framework that can be applied to other emerging contaminants and a variety of environmental conditions, thereby strengthening the basis for future applications of CMC in sustainable water remediation technologies and ecosystem protection. Keywords: Carboxymethyl chitosan (CMC), Emerging contaminants, Adsorption capacity, Environmental remediation, Anti-inflammatory drugs, Molecular docking, AutoDock Vina, ORCA.

Keywords: carboxymethylchitosan (CMC), Emerging contaminants, Adsorbency, Environmental remediation, Anti-inflammatories, Molecular docking, AutoDock Vina, ORCA.

Introducción

La bioinformática, con su capacidad para analizar grandes conjuntos de datos moleculares y simular interacciones a nivel molecular, emerge como una herramienta indispensable en la búsqueda de soluciones innovadoras para problemas ambientales urgentes (Fulekar y Jaya, 2008). En el contexto específico de la contaminación del agua, donde la biorremediación se ha convertido en una estrategia crucial para restaurar la salud de ecosistemas acuáticos contaminados (Coelho et al., 2015), la integración de la bioinformática y el modelado computacional ofrece nuevas perspectivas para entender y optimizar los procesos de limpieza ambiental.

Los lagos de Guatemala, fuente vital de recursos hídricos y ecosistemas diversos, enfrentan una creciente amenaza debido a la contaminación provocada por una variedad de agentes sin tratamiento ambiental adecuado. Estos incluyen metales pesados, aguas residuales y contaminantes emergentes, constituye una seria preocupación para la sostenibilidad de los cuerpos de agua, sus impactos se extienden a lo largo de muchos años y afectan tanto a la población humana como a los ecosistemas acuáticos (Funcagua, 2020).

Entre los contaminantes más preocupantes se encuentra el arsénico, que representa una amenaza para millones de personas en todo el mundo. Sus efectos adversos en la salud humana son significativos, y se asocian con lesiones en la piel, enfermedades neurotóxicas, incluso ceguera (Carabantes y de Fernicola, 2003). Según informes recientes, la contaminación del agua por arsénico es considerada una amenaza para más de 140 millones de personas en 70 países (Funcagua, 2020). En este contexto, el uso de procedimientos biológicos para limpiar suelo y agua contaminada, conocido como biorremediación, ha recibido especial atención. Ya que se considera una opción de bajo costo y ambientalmente amigable en comparación con los procedimientos químicos y físicos (Ferrera-Cerrato et al., 2006).

El quitosano, un polisacárido derivado de la quitina presente en la cáscara de crustáceos, hongos e insectos, es reconocido por su versatilidad y aplicaciones diversas en campos industriales y biomédicos (Rafique et al., 2016). Además, ha alcanzado una posición destacada como formador de portadores, permitiendo la producción de nanopartículas a través de diversos métodos, ya sea en entornos hidrofílicos o lipofílicos, lo que generalmente conlleva el uso de condiciones suaves en el primer caso, o bien procesos más agresivos y que consumen más tiempo en el segundo. (Grenha, 2012). Factores como el tamaño de partícula, la hidrofiliidad, la carga de partícula y la carga superficial juegan un papel crucial en la eficacia de las nanopartículas como portadores de fármacos y su optimización es fundamental para diseñar sistemas de administración de fármacos más eficientes (Abdel-Bary et al., 2020).

Considerando estos aspectos, la bioinformática y el modelado computacional emergen como herramientas indispensables para comprender y optimizar el comportamiento de las nanopartículas como portadoras de fármacos (Metwally y Hathout, 2015). Estas técnicas permiten predecir y mejorar las propiedades de las nanopartículas para potenciar su capacidad de transporte y liberación de fármacos, identificar características clave y diseñar nuevas estrategias de administración basadas en datos bioinformáticos (Duarte et al., 2019). En el contexto específico de este proyecto, centrado en el estudio de nanopartículas de quitosano y su potencial en la remediación ambiental, el modelado computacional y la bioinformática desempeñarán un papel crítico. Estas herramientas permitirán investigar las interacciones entre las nanopartículas de quitosano y los contaminantes presentes en el agua, como metales pesados y compuestos orgánicos, y optimizar su diseño para mejorar su eficacia en la adsorción y eliminación de contaminantes.

Además, la inclusión de magnetita en las nanopartículas de quitosano agrega una dimensión adicional a su potencial de aplicación. La magnetita no solo mejora la capacidad de las nanopartículas para dirigirse y ser controladas mediante un campo magnético externo, sino que también ofrece oportunidades en áreas biomédicas, como la ingeniería de tejidos, la resonancia magnética y la administración de fármacos (Abdel-Bary et al., 2020). Este aspecto amplía aún más el alcance de las investigaciones y subraya el papel esencial de tecnologías como el modelado computacional y la bioinformática en la exploración y optimización de aplicaciones de las nanopartículas de quitosano en la remediación ambiental y en otras áreas clave. Esta investigación ha sido posible gracias al respaldo y colaboración de entidades comprometidas con el avance de soluciones innovadoras y sostenibles para problemas ambientales y de salud.

Este proyecto de investigación se ha hecho posible gracias al apoyo del Pueblo Americano a través de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), específicamente a través de la División de Investigación de USAID dentro del Centro de Innovación, Tecnología e Investigación (ITR/R), bajo el acuerdo cooperativo número 7200AA21CA00009, como parte del programa ASPIRE. ITR trabaja para mejorar los resultados del desarrollo a través de la generación y uso efectivo de la investigación científica alrededor del mundo, a través de todos los sectores y regiones en que trabaja USAID. La División de Investigación hace esto mediante alianzas dentro y fuera de USAID (particularmente con la comunidad académica mundial) para promover la elaboración y programación de políticas basadas en evidencia, fortalecer capacidades institucionales y humanas dentro de los sistemas mundiales de investigación, y, en definitiva, impulsar a los países socios de USAID a obtener resultados del desarrollo. ITR/R trabaja con USAID y la comunidad de desarrollo para asegurar que la investigación impulse un verdadero impacto a través de la absorción de datos y evidencia de calidad que desemboquen en programas, políticas y prácticas relevantes para el desarrollo.

Alianzas Sostenibles para la Innovación, Investigación y Emprendimiento (ASPIRE) es un proyecto de cinco años financiado por USAID e implementado por el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), la Universidad del Valle de Guatemala (UVG) y la Asociación Guatemalteca de Exportadores (AGEXPORT). El objetivo principal es crear un modelo replicable de clase mundial sobre cómo las universidades latinoamericanas y sus colaboradores pueden responder a las necesidades locales y regionales de desarrollo.

El proyecto implementa un enfoque colaborativo para la investigación, la enseñanza, la innovación, el emprendimiento y la transferencia de tecnología, buscando fortalecer los ecosistemas de innovación y emprendimiento en la UVG.

Este proyecto de investigación es posible gracias al apoyo del pueblo americano por medio del apoyo de la Agencia de EE. UU. para el Desarrollo Internacional (USAID). El contenido es responsabilidad de los autores y no refleja necesariamente las opiniones de USAID o el gobierno de los Estados Unidos.

Justificación

La necesidad urgente de abordar la contaminación de los cuerpos de agua en Guatemala y sus consecuencias negativas para la salud humana y los ecosistemas acuáticos es la principal justificación para este proyecto (FUNCAGUA, 2020). La situación es especialmente crítica en lagos de Guatemala, donde la acumulación de más de 75,000 toneladas de basura al año, provenientes de barrancos, carreteras y botaderos clandestinos, acelera el deterioro de estos cuerpos hídricos al ser arrastradas por las lluvias o depositadas directamente en los lagos. Este flujo constante de desechos, sumado al crecimiento acelerado de áreas urbanas e industriales en los municipios circundantes, ha provocado una eutrofización progresiva de los lagos, exponiéndolos a contaminantes químicos y materia orgánica. De hecho, las aguas residuales domésticas, que constituyen el 86% de las aguas que ingresan al lago, se vierten en su mayoría sin ningún tratamiento, contaminando tanto las aguas superficiales como subterráneas que alimentan estos ecosistemas (Chán Santisteban y Peña, 2015; C. Galindo, 2011).

Este deterioro en la calidad del agua no solo afecta al medio ambiente, sino que también representa un riesgo para la salud pública en comunidades que dependen de estos recursos. Según la Dirección General de Estadística y el Ministerio de Salud Pública de Guatemala, la exposición a aguas contaminadas ha contribuido a que el parasitismo intestinal esté entre las diez principales causas de morbilidad infantil en municipios como Amatitlán, con más del 10% de los casos atendidos en hospitales de Izabal y Petén, afectando principalmente a niños de entre 1 y 4 años (C. Galindo, 2011).

Considerando estos desafíos, es esencial reflexionar sobre los intentos previos de abordar la contaminación del agua en Guatemala. El caso del «Agua mágica» en el lago de Amatitlán, vinculado a la exvicepresidenta Roxana Baldetti (Manolo, 2023), destaca las consecuencias desastrosas de soluciones no científicamente respaldadas. Estas experiencias subrayan la necesidad imperativa de adoptar enfoques innovadores y rigurosos basados en la ciencia y la tecnología para resolver problemas ambientales complejos. En contraste con los intentos anteriores, el proyecto propuesto busca ofrecer una solución que utilice herramientas computacionales avanzadas y validación experimental para evaluar y optimizar el potencial de las nanopartículas de quitosano en la remediación ambiental. Esta aproximación es innovadora porque integra el modelado computacional y la validación experimental de manera sistemática, lo que permite predecir con mayor precisión las interacciones moleculares y optimizar el diseño de las nanopartículas para maximizar su eficacia. Además, es prometedora debido a la capacidad del quitosano para adsorber una amplia gama de contaminantes, tanto inorgánicos como

orgánicos, y su biocompatibilidad y biodegradabilidad, que hacen de estas nanopartículas una solución sostenible y segura para el medio ambiente (Grenha, 2012). Esta metodología está mejor adaptada a la situación de Guatemala, donde la contaminación de los cuerpos de agua por metales pesados y compuestos orgánicos es un problema crítico, y la infraestructura para soluciones tradicionales puede ser limitada. Al utilizar un enfoque que combina la investigación científica con la colaboración interdisciplinaria, este proyecto tiene el potencial de proporcionar una solución más eficaz y específica para los desafíos ambientales locales, contribuyendo significativamente a la protección de los recursos hídricos y la salud pública.

Además, la importancia de este proyecto radica en su enfoque innovador y multifacético para abordar el problema de la contaminación del agua. Al combinar herramientas computacionales avanzadas con técnicas experimentales de validación, el proyecto busca comprender mejor el comportamiento de las nanopartículas de quitosano en la remediación ambiental y optimizar su eficacia en la adsorción y eliminación de contaminantes. A su vez, el uso de nanopartículas de quitosano ofrece varias ventajas, como su versatilidad, biodegradabilidad y propiedades antimicrobianas, lo que las hace prometedoras para aplicaciones en una amplia gama de industrias, incluida la biomedicina y la ingeniería ambiental.

Por lo tanto, desarrollar un modelo computacional efectivo para evaluar el potencial de estas nanopartículas en la remediación ambiental podría tener un impacto significativo en la mejora de la calidad del agua y la preservación de los ecosistemas acuáticos en Guatemala y más allá. Este proyecto se centra en establecer una metodología computacional integral para analizar el potencial de las nanopartículas de quitosano en la remediación de cuerpos de agua contaminados, dadas la precisión y la efectividad que estos modelos pueden ofrecer en un contexto donde las soluciones sostenibles y de alta eficiencia son escasas. Al modelar las interacciones moleculares entre las nanopartículas de quitosano y los contaminantes presentes en el agua, y validarlas posteriormente mediante experimentos *in vitro*, se espera proporcionar una herramienta adaptada específicamente a las necesidades locales para abordar este urgente problema ambiental. Con el desarrollo de esta investigación, no solo se contribuirá a la protección de los recursos hídricos y la salud pública en Guatemala, sino que también se establecerán bases para aplicaciones similares en otras regiones que enfrentan desafíos comparables.

3.1. Objetivo general

Desarrollar un modelo computacional integral y validarlo experimentalmente para evaluar el potencial de las nanopartículas magnéticas de quitosano en la biorremediación de cuerpos de agua contaminados en Guatemala.

3.2. Objetivos específicos

- Realizar análisis in silico del potencial de secuestro y liberación de contaminantes emergentes por nanopartículas de quitosano, centrándose en moléculas orgánicas como dexketoprofeno, ibuprofeno y diclofenaco.
- Utilizar técnicas de modelado computacional para investigar las interacciones entre el quitosano y la magnetita, el óxido ferroso presente en las nanopartículas, así como entre el quitosano y los distintos contaminantes mencionados.
- Validar los análisis computacionales utilizando información experimental obtenida mediante espectrofotometría ultravioleta-visible (UV-Vis).

4.1. Contaminación de los cuerpos de agua en Guatemala

Guatemala enfrenta una crisis de contaminación de sus cuerpos de agua, la cual pone en peligro tanto la biodiversidad como la salud humana. Los lagos, ríos y acuíferos del país están expuestos a diversas fuentes de contaminación, tanto naturales como provocadas por actividades humanas. El deterioro de la calidad del agua afecta los ecosistemas acuáticos, comprometiendo no solo la fauna y la flora, sino también los servicios ecosistémicos de los cuales dependen millones de personas para su suministro de agua potable y actividades económicas como la pesca. El análisis de las causas y fuentes de contaminación es crucial para identificar posibles soluciones y estrategias de remediación que ayuden a mitigar este problema.

4.1.1. Causas y fuentes de contaminación

La contaminación de los cuerpos de agua en Guatemala es un problema complejo y multifacético, causado por una combinación de factores antropogénicos y naturales. Las principales fuentes de contaminación se pueden clasificar en las siguientes categorías:

4.1.1.1. Aguas residuales domésticas e industriales

Una de las principales causas de la contaminación del agua en Guatemala es el vertido de aguas residuales sin tratamiento adecuado. Una buena parte de la basura que se produce en las comunidades es recolectada y llevada a rellenos sanitarios Municipales (FUNCAGUA, 2020). Las aguas residuales domésticas contienen una variedad de contaminantes, incluidos detergentes, residuos orgánicos y microorganismos patógenos. Las aguas residuales industriales, por otro lado, pueden contener metales pesados, productos químicos tóxicos y compuestos orgánicos persistentes (Collazos, 2008). La falta de preparación adecuada para el tratamiento de aguas residuales exacerba este problema, permitiendo que grandes cantidades de contaminantes entren en los cuerpos de agua sin ser tratados.

4.1.1.2. Residuos sólidos

El mal manejo de los residuos sólidos urbanos también contribuye significativamente a la contaminación del agua (Carrizales y Panca, 2020). El viceministro de Agua en Guatemala, en el año 2023 dio a conocer que eran 44 plantas de desechos sólidos funcionando a nivel nacional. Hasta la fecha, se han construido muchos más y otros se encuentran en el abandono (Rosales, 2023). Los lixiviados de estos vertederos contienen una mezcla compleja de sustancias químicas, incluidos metales pesados, productos farmacéuticos y compuestos orgánicos volátiles, que pueden contaminar los recursos hídricos (Chán Santisteban y Peña, 2015).

4.1.1.3. Actividades agrícolas

El uso intensivo de pesticidas y fertilizantes en la agricultura es otra fuente importante de contaminación del agua en Guatemala (FUNCAGUA, 2020). Los productos químicos agrícolas pueden ser transportados por la escorrentía superficial hacia los cuerpos de agua, donde pueden causar eutrofización y otros efectos adversos en los ecosistemas acuáticos. La eutrofización, causada por el exceso de nutrientes como nitratos y fosfatos, conduce a un crecimiento excesivo de algas y plantas acuáticas, lo que a su vez puede provocar la disminución del oxígeno disuelto en el agua y la muerte de peces y otros organismos acuáticos (García Miranda y Miranda Rosales, 2018).

4.1.1.4. Contaminantes emergentes

Además de los contaminantes tradicionales, los cuerpos de agua en Guatemala también están amenazados por contaminantes emergentes, como los productos farmacéuticos y los productos de cuidado personal (Hernández et al., 2014). Estos contaminantes, que incluyen compuestos como triclosán, ibuprofeno y diclofenaco, se encuentran en concentraciones cada vez mayores en los cuerpos de agua debido al uso generalizado de estos productos y la falta de tratamientos adecuados para eliminarlos de las aguas residuales (FUNCAGUA, 2020).

4.1.2. Impacto en la salud humana y los ecosistemas acuáticos

La contaminación de los cuerpos de agua en Guatemala es un problema urgente que requiere una acción concertada para proteger la salud pública y preservar los ecosistemas acuáticos. La identificación y mitigación de las fuentes de contaminación, junto con la implementación de estrategias de remediación efectivas, son esenciales para garantizar la sostenibilidad de los recursos hídricos y el bienestar de las comunidades que dependen de ellos. La contaminación del agua tiene efectos devastadores en todos los ámbitos de las actividades humanas. Actualmente, el enfoque en la salud humana se ha vuelto una prioridad, así como también en los ecosistemas acuáticos. Los principales impactos en estos puntos se pueden resumir en los siguientes:

4.1.2.1. Salud humana

La exposición a agua contaminada puede tener graves consecuencias para la salud humana (FUNCAGUA, 2020). Los contaminantes biológicos, como bacterias y virus presentes en las aguas residuales no tratadas, pueden causar enfermedades gastrointestinales, infecciones de la piel y otras enfermedades infecciosas. Los contaminantes químicos, incluidos los metales pesados y los productos químicos industriales, pueden tener efectos tóxicos agudos y crónicos. Por ejemplo, la exposición al arsénico en el agua potable está asociada con cáncer de piel, enfermedades cardiovasculares y efectos neurotóxicos (Carabantes y de Fernicola, 2003). La presencia de contaminantes emergentes, aunque en concentraciones más bajas, también plantea riesgos para la salud, ya que pueden interferir con el sistema endocrino y causar efectos adversos en el desarrollo y la reproducción (FUNCAGUA, 2020).

4.1.2.2. Ecosistemas acuáticos

Los ecosistemas acuáticos de Guatemala son extremadamente diversos y albergan una gran cantidad de especies de flora y fauna (Banco Mundial and Gobierno de la República de Guatemala and Alianza Mundial para la Contabilidad de la Riqueza y la Valoración de los Servicios de los Ecosistemas and Instituto de Investigación en Ciencias Naturales y Tecnología/Vicerrectoría de Investigación/Universidad Rafael Landívar, 2021). La contaminación del agua puede alterar significativamente estos ecosistemas, causando la pérdida de biodiversidad y la degradación de los hábitats naturales. Los contaminantes químicos pueden ser tóxicos para los organismos acuáticos, afectando su crecimiento, reproducción y supervivencia. En algunas regiones más del 50 por ciento de las especies de peces nativos se encuentra en peligro de extinción, lo mismo para cerca de un tercio de los anfibios del mundo (FUNCAGUA, 2020). La eutrofización, causada por el exceso de nutrientes, puede provocar la proliferación de algas nocivas que agotan el oxígeno del agua y crean condiciones hipóxicas, lo que resulta en la muerte masiva de peces y otros organismos acuáticos (Chán Santisteban y Peña, 2015).

4.1.2.3. Servicios ecosistémicos

Los cuerpos de agua proporcionan una variedad de servicios ecosistémicos esenciales, incluyendo el suministro de agua potable, la regulación del clima, la recreación y el sustento de actividades económicas como la pesca y el turismo (Camargo et al., 2012). La contaminación del agua puede comprometer estos servicios, afectando la calidad del agua potable, reduciendo la productividad pesquera y disminuyendo el valor recreativo y estético de los cuerpos de agua. Esto tiene implicaciones económicas y sociales significativas, especialmente para las comunidades locales que dependen directamente de estos recursos (FUNCAGUA, 2020).

4.2. Propiedades y aplicaciones del quitosano

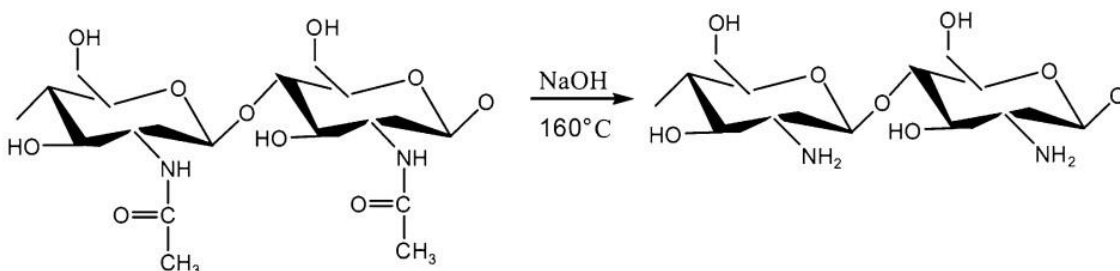
El quitosano es un biopolímero de gran interés en diversos campos gracias a sus propiedades físicoquímicas que lo hacen altamente versátil. Derivado de la quitina, una sustancia presente en los exoesqueletos de crustáceos y otros organismos, el quitosano se utiliza ampliamente desde la industria alimentaria hasta la medicina (Rinaudo, 2006). Recientemente, se ha explorado su potencial en la remediación ambiental, particularmente en la eliminación de contaminantes del agua. Su estructura y capacidad de adsorción le permiten interactuar de manera eficaz con una amplia gama de contaminantes, incluyendo metales pesados y compuestos orgánicos.

4.2.1. Origen y estructura del quitosano

El quitosano es un polisacárido natural derivado de la quitina, el segundo polímero más abundante después de la celulosa (Mourya y Inamdar, 2008). La quitina se encuentra en las cáscaras de crustáceos como camarones y cangrejos, así como en las paredes celulares de hongos e insectos (Rinaudo, 2006). Su proceso de obtención implica la desacetilación de la quitina, en la cual los grupos acetilo son eliminados para producir un polímero de glucosamina (Rafique et al., 2016).

Figura 1.

Preparación del quitosano a partir de la quitina



Nota. Adaptado de Islam et al. (2017).

La estructura del quitosano, mostrada en la figura 1., se caracteriza por la presencia de unidades repetitivas de $\beta(1\rightarrow4)$ -2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranosas. Esta estructura lineal, junto con la presencia de grupos amino confiere la capacidad de formar enlaces con metales y otros contaminantes, así como de modificarse químicamente para diversas aplicaciones (Islam et al., 2017). Las nanopartículas de quitosano, debido a su alta superficie específica y sus propiedades de adsorción mejoradas, son particularmente eficaces en la remediación de contaminantes (Aranaz et al., 2021). Estas nanopartículas pueden ser diseñadas y optimizadas mediante técnicas de modelado computacional para maximizar su capacidad de adsorción y su estabilidad en diferentes condiciones ambientales (Metwally y Hathout, 2015).

4.2.2. Propiedades fisicoquímicas relevantes

El quitosano posee una serie de propiedades fisicoquímicas que lo hacen especialmente útil en diversas aplicaciones industriales y ambientales. Algunas de las propiedades más relevantes son las siguientes:

- **Biocompatibilidad y biodegradabilidad:** el quitosano es biocompatible y biodegradable, lo que significa que puede ser utilizado en aplicaciones biomédicas y ambientales sin causar efectos adversos. Su degradación produce compuestos no tóxicos que son fácilmente asimilados por los organismos (Martău et al., 2019).
- **Viscosidad:** la viscosidad de los polímeros es un parámetro de gran interés desde el punto de vista tecnológico, ya que las soluciones altamente viscosas son difíciles de manejar (Fernández, 2003). El quitosano puede formar películas y geles debido a su estructura polimérica y a la presencia de grupos amino, lo que permite su uso en la fabricación de recubrimientos y matrices para la encapsulación de fármacos y otros compuestos o incluso en la industria de alimentos (Dutta et al., 2009).
- **Solubilidad:** la solubilidad del quitosano varía según su peso molecular, grado de acetilación, pH, temperatura y cristalinidad del polímero (Aranaz et al., 2021). El quitosano es soluble en soluciones ácidas, lo que facilita su procesamiento y modificación química. Esta solubilidad se debe a la protonación de los grupos amino en medios ácidos, que confiere al quitosano una carga positiva y mejora su interacción con diversos contaminantes y materiales (Abdel-Bary et al., 2020).
- **Capacidad de Adsorción:** el término de adsorción se define como la acumulación de partículas, átomos o iones extendidos, lo cual se denomina adsorbato, sobre la superficie de otra sustancia llamada adsorbente (Aljamali et al., 2021). Una de las propiedades más destacadas del quitosano es su capacidad para adsorber metales pesados y compuestos orgánicos. Los grupos amino y los grupos hidroxilo presentes en su estructura pueden formar enlaces coordinados y fuerzas de Van der Waals con los contaminantes, lo que facilita su eliminación de medios acuosos (Setthamongkol y Salaenoi, 2012).
- **Actividad Antimicrobiana:** la resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema crítico de salud pública que alerta al mundo año tras año. El quitosano y sus derivados poseen propiedades antimicrobianas inherentes contra microorganismos, incluyendo bacterias, hongos filamentosos y levaduras; lo que lo hace útil para aplicaciones en la conservación de alimentos y en la fabricación de productos médicos y farmacéuticos. Esta actividad se debe a su capacidad para interactuar con las membranas celulares de microorganismos y alterar su integridad, además, pareciera tener una actividad inhibidora del crecimiento ya que las bacterias pueden crecer únicamente después de que el polímero se retira del medio (Aranaz et al., 2021).

4.2.3. Aplicaciones en la remediación ambiental

A lo largo de los años, científicos han buscado y desarrollado distintos procesos y tecnologías de descontaminación con el objetivo de encontrar sostenibilidad en la recuperación medioambiental (Fortuna et al., 2011). Es acá donde surge la biorremediación, en donde para eliminar sustancias que se han trasladado a un lugar que no corresponde o que están en cantidades no recomendables como resultado de un proceso productivo mal manejado o de un

incidente natural, se utilizan microorganismos o partes de ellos seleccionadas naturalmente o por modificaciones de la ingeniería genética (Brutti et al., 2018).

De forma más específica, respecto a la contaminación del agua, donde la biorremediación se ha convertido en una estrategia crucial para restaurar la salud de ecosistemas acuáticos contaminados (Coelho et al., 2015), el quitosano ha demostrado ser una herramienta eficaz en la remediación ambiental, particularmente en la limpieza de cuerpos de agua contaminados. Siendo así que el quitosano, como se menciona anteriormente, es un polisacárido presente en la cáscara de crustáceos, hongos e insectos; lo cual lo presenta como un poderoso agente prometedor para aplicar en la biorremediación. Sus propiedades únicas permiten su uso en una variedad de formas de uso para biorremediación de aguas:

- **Adsorción de metales pesados:** gracias a su capacidad de adsorción, el quitosano es eficaz en la eliminación de metales pesados (Zhang et al., 2021). Los grupos funcionales del quitosano forman complejos estables con estos metales, facilitando su separación del agua, lo que puede ser beneficioso para la extracción de metales como el plomo, arsénico o mercurio (Ferrera-Cerrato et al., 2006; Setthamongkol y Salaenoi, 2012).
- **Eliminación de contaminantes orgánicos:** el quitosano también es capaz de adsorber una amplia gama de contaminantes orgánicos, incluidos pesticidas, colorantes y productos farmacéuticos. Esto lo convierte en una opción viable para tratar aguas residuales industriales y agrícolas, así como para la purificación de agua potable (Sakkayawong et al., 2005).

La magnetita, una nanopartícula de óxido de hierro con propiedades magnéticas, ha demostrado ser altamente eficiente en aplicaciones de remediación debido a su capacidad de atracción y retención de contaminantes bajo la influencia de un campo magnético (ElFawal et al., 2020). Sin embargo, su uso directo puede presentar limitaciones de estabilidad y dispersión en medios acuosos. Para superar estos desafíos, las partículas de magnetita se recubren con quitosano, creando un sistema híbrido que combina la reactividad superficial de la magnetita con las propiedades de biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad de adsorción del quitosano. Esta combinación potencia la eficacia de las nanopartículas en la remediación de contaminantes, enfocándose principalmente en los sitios superficiales activos de las partículas recubiertas (Abdel-Bary et al., 2020; El-Fawal et al., 2020).

Visto esto, el quitosano se presenta como una solución versátil y efectiva para abordar diversos problemas de contaminación ambiental. Su origen natural, combinado con sus propiedades fisicoquímicas y su capacidad de adsorción, lo posicionan como un material de gran interés en el

desarrollo de tecnologías sostenibles para la remediación de cuerpos de agua y suelos contaminados.

4.3. Bioinformática y el modelado computacional en la remediación ambiental

La bioinformática, una disciplina que combina biología, informática y matemáticas, ha revolucionado el análisis de datos biológicos y químicos en las últimas décadas (Baxevanis et al., 2020). En el contexto de la remediación ambiental, la bioinformática y el modelado computacional permiten estudiar de manera detallada las interacciones entre contaminantes y materiales de remediación como el quitosano. Estas herramientas permiten optimizar el diseño de nanopartículas y predecir sus comportamientos antes de llevar a cabo experimentos de laboratorio, lo que ahorra tiempo y recursos. Además, el uso de software avanzado para la química computacional facilita la simulación de interacciones moleculares complejas, mejorando la eficiencia de las estrategias de descontaminación.

4.3.1. Herramientas y técnicas de bioinformática para aplicar en remediación

La bioinformática surgió hace más de medio siglo, en los años 60, al emplear técnicas computacionales para estudiar la secuencia de proteínas. Su expansión estuvo relacionada con el progreso de la Biología Molecular, el hallazgo del ADN y los avances en tecnología informática. La percepción actual de la bioinformática es diferente, siendo ahora vista como una disciplina emergente esencial para gestionar la gran cantidad de datos de las tecnologías 'ómicas' (genómica, proteómica, metabolómica...), convirtiendo al 'big data' en un recurso fundamental en la biomedicina actual (Baxevanis et al., 2020). La bioinformática es una disciplina que proporciona una variedad de herramientas y técnicas para abordar problemas complejos en la biología, permitiendo el análisis y la manipulación de grandes volúmenes de datos biológicos y químicos. En el contexto de la remediación ambiental, estas herramientas se utilizan para identificar, caracterizar y optimizar las interacciones entre nanopartículas y contaminantes, así como para diseñar estrategias eficientes de biorremediación (Fulekar y Jaya, 2008).

En este proyecto, se emplearon varias herramientas bioinformáticas y de modelado computacional. Marvin se utilizó para dibujar, mostrar y caracterizar estructuras, subestructuras y reacciones químicas, Marvin 17.21.0, Chemaxon (<https://www.chemaxon.com>) en formato SMILES, lo que facilitó la creación rápida y precisa de representaciones moleculares de compuestos como el quitosano y los contaminantes emergentes. Esta herramienta es ideal para la visualización 2D y la generación de secuencias químicas que posteriormente se usan en simulaciones tridimensionales.

Una de las herramientas clave en el modelado computacional de moléculas es ORCA, un paquete de software para la química cuántica que permite la optimización geométrica y el cálculo de propiedades moleculares de las nanopartículas y sus interacciones con contaminantes. ORCA ha evolucionado en un completo paquete de propósito general para la investigación teórica en diversas áreas de la química y disciplinas afines como ciencias de los materiales y bioquímica (Neese et al., 2020). ORCA es particularmente útil para realizar cálculos de teoría del funcional de

la densidad (DFT) y métodos post-Hartree-Fock, lo que permite obtener una comprensión detallada de las propiedades electrónicas y estructurales de los sistemas estudiados (Neese, 2012; Snyder y Kucukkal, 2021). La optimización de la geometría es una parte importante de la mayoría de los cálculos químicos cuánticos (Schlegel, 2011). La optimización geométrica realizada con ORCA asegura que las estructuras moleculares alcanzan su configuración de energía más baja, proporcionando una base precisa para el estudio de interacciones y reactividad (Farkas y Schlegel, 2003).

Para facilitar el manejo de estructuras moleculares y la conversión entre diferentes formatos de archivo, se utilizan herramientas como OpenBabel. Este es un software de conversión de archivos químicos que permite transformar estructuras moleculares en formatos como “.smiles” (Simplified Molecular Input Line Entry System), “.xyz” (coordenadas cartesianas de átomos), “.in” y “.out” (archivos de entrada y salida de simulaciones) y muchos más (O’Boyle et al., 2011; Quirós et al., 2018). El uso de OpenBabel facilita la interoperabilidad entre diferentes programas de química computacional y bioinformática, permitiendo que las estructuras optimizadas en ORCA puedan ser analizadas y visualizadas en otro software, o utilizadas en simulaciones adicionales.

La representación gráfica de las interacciones moleculares es crucial para la interpretación de los resultados de este proyecto. Herramientas como Avogadro se utilizan para visualizar estructuras moleculares y sus interacciones en tres dimensiones. Avogadro es un programa de visualización de moléculas que permite preparar archivos de entrada para diversos softwares de química computacional y visualizar sus resultados (Snyder y Kucukkal, 2021). Avogadro permite la visualización intuitiva de moléculas y facilita la identificación de sitios de unión preferenciales entre las nanopartículas de quitosano y los contaminantes. Además, ofrece funcionalidades para la edición y optimización de estructuras, así como para el análisis de conformaciones y dinámicas moleculares, proporcionando una plataforma versátil y accesible para investigadores en bioinformática y química computacional (Moreno Gómez, 2013).

Además, el software Chimera 1.18 se utilizó para llevar a cabo estudios de docking molecular, un método fundamental en la predicción de cómo las nanopartículas de quitosano interactúan con contaminantes a nivel molecular (Pettersen et al., 2004). Para mejorar la precisión y eficiencia de los cálculos, se implementó el motor AutoDock Vina 1.2.5, una herramienta ampliamente utilizada en docking molecular que permite simular de manera precisa las interacciones entre ligandos y receptores (Huey et al., 2012). Esto fue esencial para predecir los sitios de unión preferenciales entre las nanopartículas y los contaminantes, lo cual es un paso crítico en la optimización de las estrategias de remediación.

La automatización de procesos computacionales es un aspecto fundamental para manejar eficientemente grandes volúmenes de datos y realizar múltiples simulaciones de manera sistemática. El uso de scripts en lenguajes como Python o Bash permite la ejecución automatizada de tareas repetitivas (Blanco Ramos, 2023), como la preparación de archivos de entrada, la ejecución de simulaciones y el procesamiento de archivos de salida. Los scripts pueden ser diseñados para manejar automáticamente la conversión de formatos de archivo con OpenBabel, la ejecución de optimizaciones geométricas con ORCA y la extracción de datos relevantes de los archivos de salida (.out). Esta automatización no solo ahorra tiempo y reduce la posibilidad de errores humanos, sino que también permite realizar análisis complejos y de gran escala de manera eficiente.

Además de las herramientas específicas para la química computacional, la bioinformática ofrece técnicas avanzadas para el análisis de secuencias y estructuras biológicas, lo cual es relevante en la identificación de microorganismos y enzimas involucrados en la biorremediación (Baxevanis et al., 2020). Bases de datos como GenBank y herramientas de análisis de secuencias como BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) se utilizan para identificar genes y proteínas. Estas herramientas permiten mapear y comparar secuencias genéticas, proporcionando información sobre las rutas metabólicas y los mecanismos de acción de los organismos biorremediadores (Benson et al., 1999) que puedan estar relacionados con la degradación de contaminantes.

En conjunto, las herramientas y técnicas de bioinformática y modelado computacional proporcionan una plataforma poderosa para el estudio y la optimización de estrategias de remediación ambiental. La integración de software de optimización como ORCA, herramientas de conversión de formatos como OpenBabel y técnicas de visualización molecular, junto con la automatización mediante scripting, permite una investigación exhaustiva y eficiente de las interacciones moleculares y la eficacia de las nanopartículas de quitosano como lo es en este caso. Estas capacidades avanzadas son esenciales para desarrollar soluciones innovadoras y sostenibles como lo es en este proyecto enfocado en la remediación de cuerpos de agua contaminados.

4.3.2. Modelado computacional de nanopartículas del quitosano

El modelado computacional de nanopartículas de quitosano es una técnica poderosa que nos ayudaría a predecir y optimizar sus propiedades antes de llevar a cabo experimentos de laboratorio. Este enfoque no solo ahorra tiempo y recursos, ya que permitirá una herramienta sencilla de análisis para proyectos similares, sino que también proporciona una comprensión profunda de las interacciones moleculares que son esenciales para la remediación ambiental.

4.3.2.1. Técnicas de modelado y optimización

Las técnicas de dinámica molecular (MD) y teoría del funcional de la densidad (DFT) son fundamentales en el modelado computacional (Snyder y Kucukkal, 2021) de nanopartículas de quitosano. La dinámica molecular es un método computacional simple y efectivo que puede imitar de forma cercana el comportamiento de sistemas físicos con múltiples partículas. Además, permite simular el comportamiento de las nanopartículas en diferentes condiciones ambientales (Espinosa, 2009), permitiendo así evaluar su estabilidad y las interacciones con contaminantes. Por otro lado, la DFT proporciona una descripción precisa de las propiedades electrónicas y estructurales de las nanopartículas, permitiendo el cálculo de energías de enlace, densidades electrónicas y potenciales de interacción (Orio et al., 2009).

ORCA es una herramienta crucial en este contexto, ya que permite realizar cálculos de DFT para optimizar la geometría de las nanopartículas (Neese et al., 2020), en este caso, del quitosano. Además, nos permite estudiar sus interacciones con metales pesados y compuestos orgánicos o cualquier otro compuesto que se desee. La estructura de una molécula puede especificarse indicando la ubicación de los átomos en la molécula. Para una estructura y estado electrónico, la

molécula tiene una energía específica. Una superficie de energía potencial describe cómo varía la energía de la molécula en un estado determinado varía en función de la estructura de la molécula. Cierta cantidad de energía en esta representa la estructura de equilibrio, por lo que la optimización geométrica asegura que las nanopartículas alcanzan su configuración de energía más baja, lo que es esencial para predecir su comportamiento en condiciones reales (Schlegel, 2011). Es acá donde los archivos resultantes, como “.xyz” (coordenadas atómicas) o “.out” (resultados de simulaciones), proporcionan datos detallados sobre las posiciones atómicas y las energías del sistema (Quirós et al., 2018), sin contar la gran cantidad de formatos adicionales para verificar esto.

El uso de herramientas de visualización como Avogadro facilita la interpretación de los datos obtenidos de las simulaciones. Avogadro permite representar gráficamente las estructuras optimizadas y las interacciones entre las nanopartículas de quitosano y los contaminantes (Snyder y Kucukkal, 2021). Esta visualización ayuda a identificar sitios de adsorción preferenciales y a comprender cómo la estructura y la funcionalización de las nanopartículas afectan su capacidad de adsorción. Además, la representación gráfica de las interacciones moleculares permite una comparación visual de las configuraciones optimizadas, ayudando a seleccionar las mejores condiciones para la remediación. Los gráficos de energía que se realicen también proporcionan información crucial sobre la reactividad y la selectividad de las nanopartículas.

Por último, otra herramienta complementaria en este proyecto es Chimera, que ofrece capacidades avanzadas para la visualización y el análisis de interacciones moleculares. Con la implementación de AutoDock Vina 1.2.5 en Chimera, es posible realizar simulaciones de docking molecular, lo que permite predecir con precisión los sitios de unión entre las nanopartículas de quitosano y los contaminantes. Esta técnica es clave para entender las afinidades de unión y las posibles configuraciones de los complejos formados durante la remediación. Chimera no solo permite visualizar estas interacciones en tres dimensiones (Pettersen et al., 2004), sino también realizar un análisis detallado de las orientaciones preferenciales de los contaminantes en la superficie del quitosano. Esta capacidad, sumada a las optimizaciones geométricas realizadas con ORCA y visualizadas en Avogadro, permite un enfoque integrado que optimiza tanto la predicción como la validación de los modelos computacionales.

4.3.2.2. Comparación con datos experimentales

Una vez que se han realizado las optimizaciones geométricas y se han obtenido las propiedades relevantes de las nanopartículas de quitosano, estos datos pueden ser comparados con resultados experimentales para validar los modelos computacionales. Las técnicas experimentales como la difracción de rayos X (XRD), el análisis termogravimétrico (TGA), la espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) y la espectrofotometría ultravioleta-visible (UV-Vis) proporcionan datos sobre las propiedades estructurales y espectroscópicas de las nanopartículas (Neese, 2012; Snyder y Kucukkal, 2021).

Particularmente, ORCA puede ser utilizado para calcular el espectro de absorción mediante el análisis de los momentos dipolares de transición eléctrica (Neese et al., 2020). La espectrofotometría es el método de análisis óptico más utilizado en la investigación biológica. Un espectrofotómetro es un instrumento que permite comparar la radiación absorbida o transmitida por una solución que contiene una cantidad desconocida de soluto con una solución que contiene

una cantidad conocida de la misma sustancia. Cuando la luz atraviesa la materia, parte de la energía se absorbe y otra parte se absorbe. La energía radiante no tiene ningún efecto si no se absorbe. El campo de radiación ultravioleta entre 200 y 400 nm también se denomina región casi ultravioleta. La espectrofotometría visible utiliza únicamente la región del campo electromagnético de la luz visible, que está entre 400 y 800 nm. Este tipo de tecnologías se denominan colectivamente tecnologías físicas y bioquímicas (Díaz et al., 2010; E. C. V. Galindo, 2023). Este método permite predecir cómo las nanopartículas de quitosano interactúan con la luz en diferentes longitudes de onda, proporcionando un espectro teórico que puede ser comparado con el obtenido experimentalmente mediante UV-Vis. Los picos en el espectro de absorción teórico, generados a partir de los momentos dipolares de transición, indican las energías a las cuales las transiciones electrónicas ocurren, reflejando la interacción entre las nanopartículas y la luz (Díaz et al., 2010).

Comparar los espectros teóricos calculados con ORCA con los espectros experimentales obtenidos mediante UV-Vis es crucial para validar las optimizaciones geométricas y las propiedades electrónicas predichas por los modelos computacionales. Las coincidencias entre los picos teóricos y experimentales indican que las simulaciones han capturado con precisión las propiedades electrónicas de las nanopartículas, confirmando su estructura optimizada y su eficacia en la adsorción de contaminantes. Este enfoque integrado permite refinar aún más los modelos computacionales y ajustar los parámetros de simulación para mejorar la precisión y la aplicabilidad de las nanopartículas en la remediación ambiental.

4.3.3. Desafíos y perspectivas futuras en el uso de bioinformática para la remediación ambiental

El uso de bioinformática en la remediación ambiental ofrece un vasto potencial, pero también enfrenta varios desafíos que deben ser superados para maximizar su impacto. Estos desafíos incluyen cuestiones técnicas, metodológicas y prácticas que afectan la eficiencia y la aplicabilidad de las estrategias de remediación basadas en bioinformática.

4.3.3.1. Desafíos técnicos y metodológicos

Uno de los principales desafíos técnicos es la integración y el análisis de datos de múltiples fuentes y escalas. La bioinformática genera enormes cantidades de datos a partir de secuenciación genómica, metagenómica, proteómica y metabolómica (Baxevanis et al., 2020). Manejar y analizar estos datos requiere una infraestructura computacional robusta y algoritmos avanzados que puedan procesar e interpretar grandes volúmenes de información de manera eficiente. Además, la falta de estandarización en los formatos de datos y métodos de análisis puede dificultar la comparación y la integración de resultados entre diferentes estudios y plataformas.

Otro desafío significativo es la precisión y la validez de los modelos computacionales. Aunque las técnicas como la dinámica molecular y la teoría del funcional de la densidad (DFT) proporcionan información detallada sobre las interacciones moleculares, la precisión de estos modelos depende en gran medida de los parámetros y condiciones utilizados en las simulaciones (Neese et al., 2020). La validación experimental de los resultados computacionales es crucial para asegurar que las predicciones sean aplicables en condiciones reales; en múltiples estudios, estos

son usados para determinar cálculos específicos y dar seguridad al proyecto simulado (Iranzo, 2011; Larrainzar-Garijo et al., 2019). Sin embargo, esta validación puede ser costosa y llevar tiempo, lo que limita la velocidad con la que se pueden desarrollar y aplicar nuevas estrategias de remediación.

Además, la adaptabilidad y la resistencia de los organismos y las nanopartículas en entornos dinámicos y a menudo hostiles deben ser cuidadosamente evaluadas y optimizadas. Los ambientes contaminados presentan una amplia variabilidad en términos de pH, temperatura, presencia de otros contaminantes y condiciones fisicoquímicas (Leifert y Woodward, 1998), lo que puede afectar significativamente el rendimiento de las nanopartículas de quitosano y los microorganismos utilizados en la biorremediación.

4.3.3.2. Perspectivas futuras

A pesar de estos desafíos, las perspectivas futuras para el uso de bioinformática en la remediación ambiental son prometedoras. Los avances continuos en tecnologías de secuenciación y técnicas de modelado computacional están abriendo nuevas posibilidades para el diseño de estrategias de remediación más eficientes y sostenibles (Baxevanis et al., 2020). Por ejemplo, la biología sintética y la ingeniería genética ofrecen oportunidades para diseñar microorganismos y enzimas personalizados que sean altamente eficientes en la degradación de contaminantes específicos (Ren et al., 2020). Estos organismos pueden ser diseñados para resistir condiciones ambientales adversas y para trabajar en sinergia con nanopartículas de quitosano, mejorando la eficacia general de la remediación.

La creciente disponibilidad de datos genómicos, químicos y metagenómicos ofrecen una vía independiente de alta calidad está mejorando nuestra comprensión de los mecanismos biológicos, mediante la construcción de genomas (Yang et al., 2021), y ecológicos que subyacen a la biorremediación. Esta comprensión más profunda permite la identificación de nuevas rutas metabólicas y la optimización de consorcios microbianos para la remediación de una amplia gama de contaminantes (Benson et al., 1999). Además, en un futuro la integración de herramientas de inteligencia artificial y aprendizaje automático en la bioinformática puede acelerar el análisis de datos y la identificación de patrones y relaciones complejas, facilitando el desarrollo de estrategias de remediación más efectivas (Lai et al., 2018).

En el ámbito práctico, la colaboración interdisciplinaria es esencial para abordar los desafíos de la remediación ambiental. Los proyectos que combinan la experiencia de biólogos, químicos, ingenieros y especialistas en ciencias ambientales tienen un mayor potencial para desarrollar soluciones innovadoras y adaptadas a las necesidades locales. Además, el desarrollo de políticas y regulaciones que promuevan la investigación y la aplicación de tecnologías de bioinformática y biorremediación puede facilitar la implementación de estas estrategias a escala global.

5.1. Modelado computacional de interacciones

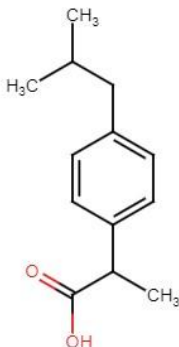
El modelado computacional es una herramienta esencial en este proyecto para predecir y optimizar las interacciones entre las nanopartículas de quitosano y los contaminantes emergentes presentes en los cuerpos de agua de Guatemala. Al emplear métodos de química cuántica y simulación molecular, este enfoque nos permite estudiar cómo las propiedades fisicoquímicas del quitosano pueden ser explotadas para adsorber eficientemente metales pesados y compuestos orgánicos. Para este estudio, se ha decidido concentrar las simulaciones exclusivamente en las interacciones superficiales del quitosano, sin incluir la estructura completa de la magnetita recubierta. Esta elección se basa en el interés de estudiar específicamente los sitios activos en la superficie del quitosano, que desempeñan un rol fundamental en la adsorción de contaminantes. Diversos estudios previos, como el realizado por Abdel-Bary et al. (Abdel-Bary et al., 2020), han adoptado un enfoque similar, enfocándose en el comportamiento de los sitios de adsorción en la superficie en lugar de modelar la nanopartícula de magnetita en su totalidad. Con ello, se busca aislar y comprender mejor las interacciones clave en la superficie del quitosano, lo cual proporciona una visión más detallada y práctica para aplicaciones de remediación ambiental. Esta metodología no solo permite la evaluación detallada de las configuraciones moleculares más estables, sino que también reduce la necesidad de experimentación intensiva al proporcionar predicciones teóricas precisas.

5.1.1. Preparación de estructuras moleculares

Todo el proceso relacionado al modelado computacional de las interacciones entre las nanopartículas de quitosano y los contaminantes comienza con la preparación de las estructuras moleculares. Para ello, se utilizan representaciones moleculares en formato SMILES, que pueden ser obtenidas mediante herramientas como MarvinJS para el dibujo manual o a través de bases de datos como DrugBank para moléculas ya registradas. Estas secuencias se utilizan como punto de partida para generar las estructuras tridimensionales necesarias para las simulaciones. Para fines de esta investigación, todas las secuencias fueron dibujadas utilizando MarvinJS, de modo que cada molécula utilizada se encuentra dibujada en el apartado de Anexos, como ejemplo la estructura del ibuprofeno como se ve en la Figura 2.

Figura 2.

Estructura de Ibuprofeno dibujada con MarvinJS



Nota. Elaboración propia.

Una vez que se tiene la secuencia de la molécula en formato SMILES, se automatiza la generación de los archivos de entrada para ORCA mediante un script en Python llamado «python IGenerate_orcainp.py» que puede verse en el repositorio en las referencias. Este script crea automáticamente una carpeta para cada molécula, donde se almacena el archivo SMILES y se genera el archivo de entrada para ORCA (.orcainp). El comando para esta conversión incluye la optimización geométrica utilizando la teoría del funcional de la densidad (DFT). El archivo resultante puede verse en la figura 3.

5.1.2. Optimización geométrica de estructuras moleculares

El proceso de optimización geométrica es central para asegurar que las estructuras moleculares alcanzan una conformación de energía mínima, lo que refleja una configuración estable y realista de las nanopartículas de quitosano y sus interacciones. Este paso se realiza utilizando ORCA, donde se prueban diferentes funcionales (B3LYP, PBE, y TPSS) y bases (como STO-3G, 6-311+G**, y def2-TZVP) para encontrar la combinación que mejor represente las propiedades electrónicas y estructurales del sistema de los tres antiinflamatorios a estudiar, siendo ibuprofeno, diclofenaco y dexketoprofeno.

Las optimizaciones geométricas incluyen la evaluación de parámetros como las longitudes de enlace, los ángulos de enlace y las energías de interacción. Estos se analizan para confirmar que la estructura optimizada es la más estable y adecuada para los objetivos del estudio. Los resultados se registran en archivos de salida que contienen las coordenadas atómicas finales (representados en un formato xyz dentro del repositorio agregado en las referencias de este proyecto) y los valores de energía, los cuales son utilizados en cálculos adicionales y en la comparación con datos experimentales.

Figura 3.

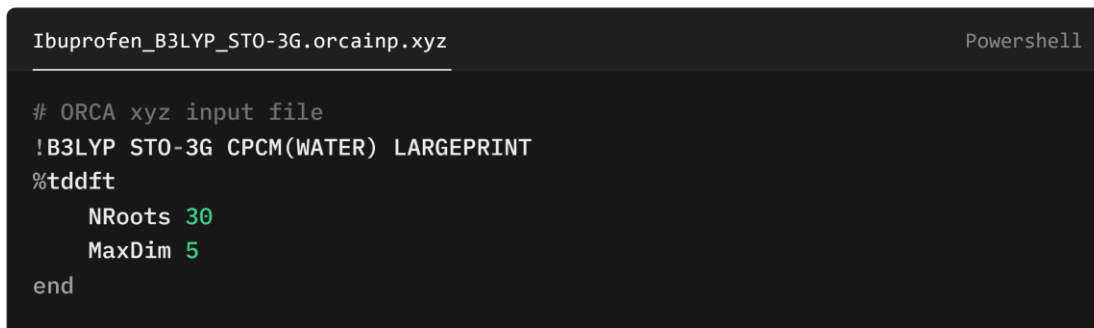
Archivo *Ibuprofen_B3LYP_STO-3G.orcainp* resultante del cambio de SMILES a orcainp por OpenBabel.

```
Ibuprofen_B3LYP_STO-3G.orcainp Powershell

# ORCA input file
#
!B3LYP STO-3G Opt CPCM(WATER)
* xyz 0 1
  C      2.84251      1.01411      -0.69096
  C      2.43769      -0.00906      0.37461
  C      0.91575      -0.01278      0.53493
  C      2.94670      -1.42385      0.03470
  C      4.45251      -1.51309      -0.08791
  C      5.27723      -1.21555      1.00286
  C      6.66758      -1.27499      0.88204
  C      7.26810      -1.65638      -0.32751
  C      6.43770      -1.95835      -1.41751
  C      5.04670      -1.88539      -1.29902
  C      8.78387      -1.78842      -0.41169
  C      9.16418      -3.23508      -0.74382
  C      9.51321      -0.83979      -1.36214
  O      8.78146      0.15695      -1.90506
  O     10.71031      -0.94017      -1.60515
  H      2.47037      2.01046      -0.43077
  H      2.43869      0.74424      -1.67252
  H      3.93059      1.08959      -0.77972
  H      2.86857      0.31218      1.33176
  H      0.41895      -0.36301      -0.37626
  H      0.54619      0.99434      0.75501
  H      0.61306      -0.66604      1.36024
  H      2.47811      -1.76575      -0.89972
  H      2.62532      -2.13383      0.80693
  H      4.84079      -0.93717      1.96023
  H      7.27498      -1.03913      1.75499
  H      6.86200      -2.26456      -2.37291
  H      4.42920      -2.12815      -2.16163
  H      9.19524      -1.55445      0.58086
  H      8.80273      -3.53129      -1.73562
  H      8.74197      -3.93027      -0.01021
  H     10.25123      -3.36973      -0.74622
  H      7.84710      0.18033      -1.63398
*
```

Figura 4.

Preparación de input file para optimizar estructura bajo entorno específico y obtener archivos resultantes para comparación de espectro



```
Ibuprofen_B3LYP_STO-3G.orcainp.xyz Powershell
# ORCA xyz input file
!B3LYP STO-3G CPCM(WATER) LARGEPRINT
%tddft
  NRoots 30
  MaxDim 5
end
```

5.1.3. Cálculo de propiedades relevantes

Con las estructuras optimizadas, se procede al análisis de los cálculos de propiedades relevantes que son fundamentales para evaluar la eficacia de las nanopartículas de quitosano en la remediación ambiental. Uno de los cálculos clave es la predicción del espectro de absorción mediante el análisis de los momentos dipolares de transición, utilizando ORCA. Este cálculo permite generar un espectro teórico que refleja cómo las nanopartículas interactúan con la luz en diferentes longitudes de onda. Para esto, se agrega al formato presentado anteriormente un encabezado para su lectura a través de orca que puede reflejar el ambiente en el que la estructura será simulada como si fuera corrida a través de un espectro de absorción. El entorno agregado para su lectura en orca se ve en la figura 4.

El objetivo es obtener un espectro que pueda ser comparado con los datos experimentales obtenidos mediante espectroscopía UV-Vis. Este espectro teórico se generará utilizando los funcionales y bases que mostraron la mejor optimización geométrica, asegurando que las predicciones sean lo más precisas posible. El archivo final generado por orca a través de esta simulación es un archivo formato out, que en su contenido contiene los resultados del espectro de absorción mediante modelos dipolo electricos de transición, así como los resultados del espectro de absorción mediante momentos dipolares de velocidad de transición, los cuales serán esenciales para el análisis posterior. En la figura 5, se presentan los resultados de únicamente las primeras 4 columnas del cuadro resultante de la simulación de ambos espectros de absorción de Ibuprofeno con base 6-311+G** y base B3LYP resultante del encabezado anterior.

Cada una de estas ejecuciones presentará un gráfico de modo que se puede comparar picos de absorbancia junto a los picos obtenidos en laboratorio. Tras comparar estos picos, se podrá descifrar cuál combinación de bases y funcionales se asemeja más a lo realizado. Además del espectro de absorción, se calculan otras propiedades electrónicas y termodinámicas, como las energías de adsorción, que proporcionan información sobre la afinidad de las nanopartículas hacia los contaminantes. Estas propiedades son comparadas con los datos experimentales para validar los modelos computacionales y ajustar los parámetros de simulación, asegurando que las predicciones teóricas estén en concordancia con las observaciones experimentales.

Figura 5.

Cuadro de espectro de absorción mediante momentos dipolo eléctricos de transición presente en archivo .out tras ejecución con ORCA

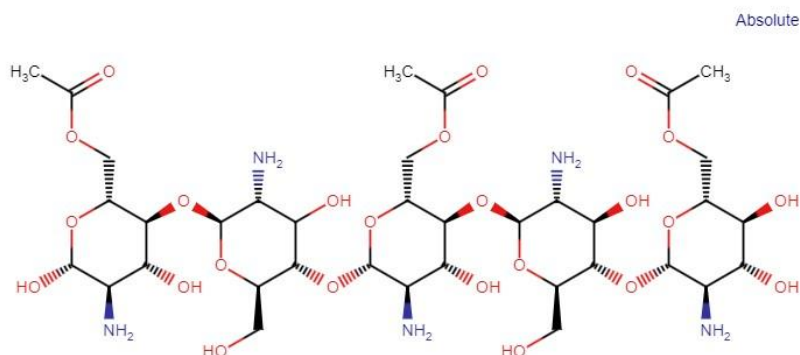
```
Ibuprofen_B3LYP_STO-3G.orcainp Powershell
```

ABSORPTION SPECTRUM VIA TRANSITION ELECTRIC DIPOLE MOMENTS

Transition	Energy (eV)	Energy (cm ⁻¹)	Wavelength (nm)
0-1A -> 1-1A	5.114824	41253.8	242.4
0-1A -> 2-1A	5.400088	43554.7	229.6
0-1A -> 3-1A	5.840160	47104.1	212.3
0-1A -> 4-1A	5.925495	47792.3	209.2
0-1A -> 5-1A	5.986947	48288.0	207.1
0-1A -> 6-1A	6.022750	48576.8	205.9
0-1A -> 7-1A	6.328325	51041.4	195.9
0-1A -> 8-1A	6.450397	52026.0	192.2
0-1A -> 9-1A	6.508979	52498.5	190.5
0-1A -> 10-1A	6.607438	53292.6	187.6
0-1A -> 11-1A	6.650242	53637.8	186.4
0-1A -> 12-1A	6.681565	53890.5	185.6
0-1A -> 13-1A	6.792720	54787.0	182.5
0-1A -> 14-1A	6.887830	55554.1	180.0
0-1A -> 15-1A	6.911885	55748.1	179.4
0-1A -> 16-1A	6.927792	55876.4	179.0
0-1A -> 17-1A	6.947193	56032.9	178.5
0-1A -> 18-1A	7.013637	56568.8	176.8
0-1A -> 19-1A	7.059564	56939.2	175.6
0-1A -> 20-1A	7.143249	57614.2	173.6
0-1A -> 21-1A	7.167839	57812.5	173.0
0-1A -> 22-1A	7.213969	58184.6	171.9
0-1A -> 23-1A	7.225322	58276.2	171.6
0-1A -> 24-1A	7.257785	58538.0	170.8
0-1A -> 25-1A	7.310211	58960.8	169.6
0-1A -> 26-1A	7.311139	58968.3	169.6
0-1A -> 27-1A	7.331079	59129.1	169.1
0-1A -> 28-1A	7.416932	59821.6	167.2
0-1A -> 29-1A	7.435771	59973.5	166.7
0-1A -> 30-1A	7.446716	60061.8	166.5

Figura 6.

Estructura de Carboximetil Quitosano dibujado con MarvinJS



Nota. Elaboración propia.

5.1.4. Simulación de interacciones

Con las estructuras moleculares de los antiinflamatorios (Ibuprofeno, Diclofenaco, Dexketoprofeno) preparadas y optimizadas mediante ORCA, se procedió a la simulación de sus interacciones con el carboximetil quitosano (CMC). Cada antiinflamatorio fue optimizado utilizando varias combinaciones de funcionales y bases, de modo que, tras las simulaciones, se identificó la mejor combinación de funcional y base para cada antiinflamatorio, seleccionándose aquella que producía la estructura más estable y precisa en cuanto a las propiedades electrónicas y geométricas. Las estructuras optimizadas para cada antiinflamatorio se utilizaron en los pasos posteriores del estudio. Después de optimizar las estructuras de los antiinflamatorios, se procedió a la optimización de la estructura del carboximetil quitosano (CMC), que fue dibujada y representada en MarvinJS, visto en la figura 6. Esta estructura de CMC fue optimizada geoméricamente con ORCA, asegurando que alcanzara su configuración de energía más baja.

Una vez que todas las estructuras (tanto antiinflamatorios como CMC) estuvieron completamente optimizadas, se realizaron simulaciones de docking molecular utilizando Chimera con el motor AutoDock Vina 1.2.5, lo que permitió modelar las interacciones entre CMC y los antiinflamatorios seleccionados. Estas optimizaciones son cruciales para predecir cómo las nanopartículas de quitosano se comportan en presencia de diferentes contaminantes. Durante las simulaciones de docking, los complejos formados entre CMC y los antiinflamatorios elegidos fueron estudiados para determinar las conformaciones más estables. Estos complejos, denominados CMC-Antiinflamatorios, fueron sometidos a optimizaciones geométricas adicionales para asegurar que las estructuras obtenidas representaran las configuraciones más adecuadas de los complejos simulados. Como resultado de este proceso, se obtuvieron tres estructuras finales que representan los complejos CMC-antiinflamatorio más estables, lo que facilita la interpretación de las interacciones clave para la adsorción y remediación.

Durante las simulaciones, se generan múltiples archivos de salida (.out), que contienen detalles sobre las energías, las geometrías optimizadas y otras propiedades electrónicas calculadas, así como el archivo (.xyz) que describe la posición tridimensional de cada átomo de la molécula. Estos archivos son esenciales para los análisis y simulaciones posteriores y se organizan sistemáticamente en las carpetas creadas previamente por el script automatizado.

5.1.5. Cálculos cuánticos

Los cálculos cuánticos realizados con ORCA permiten profundizar en el análisis de las energías de unión de los complejos formados entre el carboximetil quitosano (CMC) y los antiinflamatorios seleccionados. Estos cálculos son esenciales para cuantificar la estabilidad de los complejos, proporcionando un valor numérico que refleja la afinidad de los antiinflamatorios por el CMC en términos de energía.

El procedimiento para calcular las energías de unión se basa en tres etapas principales: la optimización individual de las estructuras del CMC y de los antiinflamatorios, seguida de la optimización de la estructura del complejo CMC-Antiinflamatorios. Una vez obtenidas las energías de cada sistema por separado (Antiinflamatorios y CMC), y del complejo completo, se realiza un cálculo de energía de unión que describe la estabilidad del sistema y su afinidad. Este cálculo se obtiene como la diferencia entre la suma de las energías de los componentes individuales (Antiinflamatorios y CMC) y la energía del complejo CMC-Antiinflamatorio.

$$E_{\text{unión}} = (E_{\text{CMC}} + E_{\text{Antiinflamatorio}}) - E_{\text{CMC-Antiinflamatorio}}$$

Donde: - $E_{\text{unión}}$ es la energía de unión que refleja la estabilidad del complejo. - E_{CMC} es la energía optimizada del carboximetil quitosano. - $E_{\text{Antiinflamatorio}}$ es la energía optimizada de cada antiinflamatorio por separado. - $E_{\text{CMC-Antiinflamatorio}}$ es la energía del complejo entre el CMC y el antiinflamatorio.

Los valores obtenidos inicialmente en Hartrees durante las simulaciones son convertidos a kilojulios por mol (kJ/mol), que es la unidad de energía utilizada para interpretar los resultados en el contexto de la química computacional. La conversión se realiza multiplicando los valores en Hartrees por el factor de conversión adecuado (1 Hartree = 2625.5 kJ/mol) (Tuma et al., 1999).

Una vez realizada la conversión, el resultado final expresa cuánta energía es necesaria para mantener unidos el carboximetil quitosano y el antiinflamatorio en el complejo. Cuanto más negativo sea el valor de energía de unión, mayor será la estabilidad del complejo, lo que indica una fuerte interacción entre el CMC y el antiinflamatorio. Estos cálculos permiten identificar cuál de los antiinflamatorios seleccionados tiene una mayor afinidad por el carboximetil quitosano, lo que es crucial para evaluar la efectividad de este material en la remediación de contaminantes. Además, los resultados proporcionan información útil para comparar la estabilidad relativa de los complejos optimizados, y cómo las diferentes combinaciones de antiinflamatorios afectan la adsorción y retención en el material CMC.

5.2. Procesos de análisis y representación gráfica de interacciones

El análisis de los datos generados por las simulaciones y los cálculos cuánticos es crucial para validar los modelos y entender las interacciones moleculares entre el CMC y los antiinflamatorios. En esta etapa, se utilizaron herramientas gráficas avanzadas para visualizar las estructuras optimizadas de los complejos CMC-Antiinflamatorios y analizar los mecanismos de adsorción y afinidad. Aquí, se utilizan herramientas gráficas para visualizar las interacciones moleculares y comprender mejor los mecanismos de adsorción. Este proceso es clave para identificar los sitios activos en las nanopartículas de quitosano y evaluar su eficiencia en la remediación de contaminantes. La visualización y comparación de los resultados obtenidos permiten una interpretación más precisa de los comportamientos moleculares simulados. Se emplearon tanto Avogadro como Chimera para la representación tridimensional de las interacciones, lo que permitió evaluar visualmente las posiciones de los antiinflamatorios en la superficie del CMC y los posibles sitios de adsorción. Estas visualizaciones ayudaron a identificar las configuraciones más estables y a comprender cómo la estructura química del CMC influye en su capacidad para adsorber antiinflamatorios.

Las representaciones gráficas de las interacciones moleculares obtenidas con Avogadro y Chimera proporcionan una visión detallada de cómo se posicionan los antiinflamatorios en la estructura del CMC. Estas visualizaciones son esenciales para identificar los sitios de adsorción preferenciales y evaluar cómo las conformaciones moleculares afectan la capacidad de adsorción de los antiinflamatorios por parte del CMC. Para ello, se utiliza el software Avogadro, que permite visualizar en tres dimensiones las estructuras optimizadas de las nanopartículas de quitosano y su interacción con los antiinflamatorios elegidos. Estas figuras generadas pueden ser utilizadas para informes o publicaciones, facilitando la interpretación de los resultados y el análisis comparativo entre las distintas configuraciones moleculares.

5.3. Validación experimental

La validación experimental es un paso crucial en esta investigación, ya que permite confirmar la fiabilidad y precisión de las predicciones teóricas realizadas mediante modelado computacional. Al comparar los resultados experimentales obtenidos mediante técnicas como la espectroscopia UV-Vis, FTIR y la difracción de rayos X (XRD) con los cálculos computacionales, se puede evaluar la precisión de las simulaciones en términos de estructura molecular y propiedades de adsorción. Este proceso no solo ayuda a ajustar los parámetros del modelo para mejorar su precisión, sino que también proporciona evidencia empírica que respalda el uso de las nanopartículas de quitosano como una solución efectiva para la remediación de contaminantes en cuerpos de agua. Como parte de la validación experimental, se utilizó la espectroscopia UV-Vis para caracterizar las propiedades estructurales y espectroscópicas de las nanopartículas y comparar estos datos con las predicciones teóricas. Esta técnica se emplea para obtener el espectro de absorción de los compuestos a estudiar, los cuales se comparan directamente con el espectro teórico calculado mediante el análisis de los momentos dipolares de transición en ORCA. La comparación de los picos de absorción entre los espectros experimentales y teóricos permite evaluar la precisión del modelado computacional.

Además de los análisis mencionados, se realizó en laboratorio el recubrimiento de las nanopartículas de magnetita con una capa de quitosano para formar el compuesto magnetitaquitosano.

Estas muestras fueron enviadas al Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), donde se obtuvieron imágenes detalladas utilizando un Microscopio Electrónico de Transmisión (TEM, por sus siglas en inglés). Las imágenes TEM proporcionaron una visualización precisa de la estructura del compuesto, revelando que las partículas de magnetita se encuentran embebidas dentro de la matriz de quitosano. Para estos análisis, se empleó un FEI Tecnai G2 Spirit TWIN, un TEM de alta calidad operado a 120 kV, capaz de alcanzar una resolución punto a punto de 0.36 nm y una resolución de red de 0.2 nm. Este equipo digital combina un rendimiento excelente con facilidad de uso optimizada para obtener imágenes de alta resolución, análisis elemental y mapeo.

En el estudio por Abdel-Bary et al. (Abdel-Bary et al., 2020), al igual que en el presente estudio, dicho trabajo justificó la simplificación del modelo computacional al observar experimentalmente que la magnetita queda incrustada en la matriz de quitosano. Esta disposición permite centrar el análisis computacional en los sitios de adsorción superficial del quitosano, optimizando el enfoque hacia las interacciones clave para la adsorción de contaminantes.

5.3.1. Procedimientos de validación de resultados

Una vez obtenidos los datos experimentales a partir de las soluciones de concentración conocida, se procede a la comparación detallada con los resultados computacionales generados por ORCA. Las concentraciones de los estándares utilizados fueron de 5, 10, 15, 20 y 25 ppm (partes por millón), equivalentes a miligramos por litro, y se prepararon a partir de compuestos certificados (ver anexos para los certificados correspondientes). Cada espectro resultante fue registrado para su análisis, y aunque la forma del espectro permaneció constante, la altura de los picos varió según la concentración de las soluciones.

Para realizar la validación de los resultados, los espectros experimentales fueron comparados con los espectros teóricos generados por ORCA. El análisis se enfocó en las posiciones e intensidades de los picos de absorción, donde las coincidencias confirman la precisión de los modelos computacionales. Las discrepancias identificadas fueron usadas para ajustar las combinaciones de bases y funcionales utilizadas en las simulaciones y mejorar la concordancia con los resultados experimentales. Los datos obtenidos por ORCA fueron inicialmente entregados en unidades de frecuencia (cm^{-1}) y convertidos a nanómetros (nm) para facilitar la comparación con los espectros UVVis experimentales. Esta conversión permitió alinear ambos conjuntos de datos en una misma escala de longitudes de onda, facilitando el análisis gráfico de las similitudes y diferencias en las posiciones de los picos. Para automatizar este proceso de comparación, se implementó un script en Python que genera gráficas superpuestas de los espectros teóricos y experimentales, como se detalla a continuación.

$$\lambda(\text{nm}) = \frac{10^7}{\nu(\text{cm}^{-1})}$$

Este análisis fue clave para determinar la combinación más adecuada de base y funcional en las simulaciones, permitiendo identificar las configuraciones computacionales más precisas para cada antiinflamatorio.

5.3.2. Interpretación de datos experimentales

La interpretación de los datos experimentales se centró en correlacionar las propiedades adsorbentes del carboximetil quitosano (CMC) con los antiinflamatorios estudiados. Para evaluar la eficacia de adsorción, se analizaron los espectros de absorción obtenidos de soluciones preparadas a concentraciones específicas. La comparación se realizó entre los picos obtenidos experimentalmente y los espectros teóricos, lo que permitió una evaluación detallada de la adsorción de los antiinflamatorios en las nanopartículas de CMC.

La comparación de los picos entre los espectros experimentales y computacionales reveló qué combinación de base y funcional proporcionaba la mejor correlación. Estos ajustes iterativos optimizaron las simulaciones y aseguraron que los modelos computacionales reflejaran adecuadamente el comportamiento de los antiinflamatorios sobre el CMC.

Se empleó un script en Python para generar las gráficas comparativas entre los espectros experimentales y los resultados computacionales. El código procesó los archivos ‘.dat‘ generados por ORCA, transformando las frecuencias en nanómetros y normalizando los datos para su visualización conjunta. Los espectros experimentales en formato ‘.CSV‘ fueron leídos y procesados de manera similar. El script generó gráficos donde se superpusieron las curvas teóricas y experimentales, permitiendo una evaluación visual de las coincidencias y discrepancias en los picos.

Este es un ejemplo del código utilizado para procesar los datos y generar las gráficas:

Este proceso automatizado permitió evaluar sistemáticamente los espectros y optimizar las simulaciones de manera eficiente, garantizando que los resultados computacionales se ajustaran a las observaciones experimentales.

5.4. Automatización del proceso

La automatización del proceso de modelado computacional y análisis de datos es fundamental para garantizar la eficiencia y reproducibilidad del trabajo. En este proyecto que involucra múltiples simulaciones y grandes volúmenes de datos, la automatización permitió realizar tareas repetitivas de manera sistemática y reducir el riesgo de errores humanos. A continuación, se describen los distintos procesos automatizados, junto con sus respectivos scripts, que fueron integrados para garantizar un pipeline fluido desde la creación de archivos de entrada hasta la obtención de los resultados.

Figura 7.

Archivo `Generate_graphs.ipynb` que procesa datos de espectrometría experimentales y teóricos para generar gráficas comparativas.

```
1 import os
2 import pandas as pd
3 import matplotlib.pyplot as plt
4
5 # Ruta base donde se encuentran las carpetas
6 base_directory = r'Dexketoprofen'
7 exp_directory = 'Dexketoprofen/DEKX_3.CSV'
8
9 df_exp = pd.read_csv(exp_directory, names=['Long', 'Abs'], skiprows=1)
10
11 # Función para procesar cada archivo .dat
12 def process_dat_file(file_path):
13     df = pd.read_csv(file_path, delim_whitespace=True, header=None,
14                     names=['CM-1', 'Total', '2.36A', '3.31A', '5.99A'])
15     df['NM'] = 1000000 / df['CM-1'] # Convertir de cm-1 a nm
16     df['Total'] = df['Total'] / 100000 # Normalización de intensidades
17
18     df = df[['CM-1', 'NM', 'Total']] # Mantener solo las columnas necesarias
19
20     plt.figure(figsize=(10, 6))
21     plt.plot(df['NM'], df['Total'], label='Total Computacional')
22     plt.plot(df_exp['Long'], df_exp['Abs'], label='Total Experimental')
23     plt.xlabel('Longitud de onda (nm)')
24     plt.ylabel('Intensidad')
25     plt.title(f"Comparación de espectros para {os.path.basename(file_path)}")
26     plt.legend()
27     plt.xlim([150, 350])
28     plt.grid(True)
29     plt.show()
30
31 # Buscar y procesar archivos .dat
32 found_files = []
33 for root, dirs, files in os.walk(base_directory):
34     for file in files:
35         if file.endswith('_toSpect.out.abs.dat'):
36             file_path = os.path.join(root, file)
37             found_files.append(file_path)
38
39 if not found_files:
40     print("No se encontraron archivos .dat que
41           terminen en '_toSpect.out.abs.dat'.")
42 else:
43     for file_path in found_files:
44         print(f"Procesando archivo: {file_path}")
45         process_dat_file(file_path)
```

5.4.1. Descripción del pipeline computacional

El pipeline desarrollado integra varias herramientas que permiten automatizar las tareas desde la generación de archivos de entrada para ORCA, hasta la ejecución de simulaciones y la extracción

de resultados. Este pipeline fue diseñado para poder ejecutarse con facilidad y con un número mínimo de intervenciones manuales, permitiendo procesar diferentes combinaciones de bases y funcionales de forma sistemática.

Cada uno de los scripts utilizados se encuentra disponible en el repositorio público de GitHub « CMC-AntiInflammatoryDockingAnalysis » (Estrada, 2024), y a continuación se detalla cómo se ejecuta cada uno de ellos y su propósito en el pipeline.

1Generate_orcainp.py: Generación de archivos de entrada para ORCA

Este script automatiza la creación de los archivos de entrada para ORCA, permitiendo especificar las combinaciones de bases y funcionales a utilizar en las simulaciones. Para ejecutarlo, es necesario ingresar el nombre del compuesto y su secuencia en formato SMILES.

Comando de ejecución:

```
python 1Generate_orcainp.py <nombre> <secuencia_SMILES>
```

Ejemplo:

```
python 1Generate_orcainp.py ibuprofen "CC(C)CC1=CC=C(C=C1)C(C)C(=O)O"
```

Este comando generará los archivos .orcainp necesarios para realizar las simulaciones con distintas combinaciones de bases (STO-3G, 6-311+G**, def2-TZVP) y funcionales (B3LYP, PBE, TPSS).

2Run_orca.py: Ejecución de simulaciones con ORCA

Una vez generados los archivos de entrada, este script se encarga de ejecutar ORCA para realizar la optimización geométrica de cada molécula. Los resultados son almacenados en directorios separados para mantener el orden y facilitar el acceso a los archivos de salida.

Comando de ejecución:

```
python 2Run_orca.py <nombre>
```

Ejemplo:

```
python 2Run_orca.py ibuprofen
```

Este script corre las simulaciones correspondientes a cada combinación de base y funcional, generando los archivos .out con los resultados de las optimizaciones.

3Modificate_xyzfile.py: Modificación de archivos XYZ para cálculos de espectros

Este script automatiza la modificación de los archivos .xyz generados por ORCA para incluir las configuraciones necesarias en la simulación de espectros de absorción. Este paso es crucial para asegurar que ORCA ejecute correctamente el cálculo de los espectros.

Comando de ejecución:

```
python 3Modificate_xyzfile.py <directorio>
```

Ejemplo:

```
python 3Modificate_xyzfile.py ibuprofen
```

El script ajusta el archivo .xyz para preparar las simulaciones de espectros de absorción, añadiendo parámetros específicos como el número de raíces y el tipo de solvente.

4Generate_outfiles_to_spect.py: Generación de archivos de salida para espectros

Este script automatiza la ejecución de ORCA para generar los archivos de salida que contienen los datos espectroscópicos. A partir del archivo .xyz modificado, ORCA produce un archivo .out que contiene la información necesaria para el análisis espectroscópico.

Comando de ejecución:

```
python 4Generate_outfiles_to_spect.py <nombre>
```

Ejemplo:

```
python 4Generate_outfiles_to_spect.py ibuprofen
```

El resultado será un archivo de salida listo para su conversión y análisis espectroscópico.

5Orca_mapsABS.py: Conversión de archivos de salida a espectros de absorción

Este script utiliza la herramienta orca_mapspc.exe para convertir los archivos de salida generados por ORCA en archivos .abs, que contienen los espectros de absorción teóricos.

Comando de ejecución:

```
python 5Orca_mapsABS.py <carpeta>
```

Ejemplo:

```
python 5Orca_mapsABS.py ibuprofen
```

El script procesa todos los archivos que terminan en _toSpect.out dentro de la carpeta especificada, generando los archivos .abs correspondientes para el análisis espectroscópico.

6RunComplex.py: Ejecución final para obtener los complejos CMC-antiinflamatorio

Este script finaliza el pipeline automatizando la ejecución de ORCA para los complejos CMC-antiinflamatorio optimizados, generando los archivos de salida que contienen los resultados de las simulaciones del complejo molecular completo.

Comando de ejecución:

```
python 6RunComplex.py <directorio>
```

Ejemplo:

```
python 6RunComplex.py complex_directory
```

Este último paso es clave para generar los archivos que contienen los resultados de la interacción entre el carboximetil quitosano y los antiinflamatorios, permitiendo el análisis de las energías de unión y la generación de espectros de absorción para el complejo.

6.1. Resultados de Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) para el complejo Magnetita-Quitosano

Las imágenes TEM presentadas en las figuras 8 y 9 muestran la estructura de las nanopartículas de magnetita embebidas dentro de la matriz de quitosano, confirmando el éxito del recubrimiento.

En la figura 8, se observa una vista general del complejo magnetita-quitosano a una escala de 0.5 μm . La imagen muestra una distribución homogénea de las nanopartículas en la matriz de quitosano, con partículas de magnetita bien dispersas.

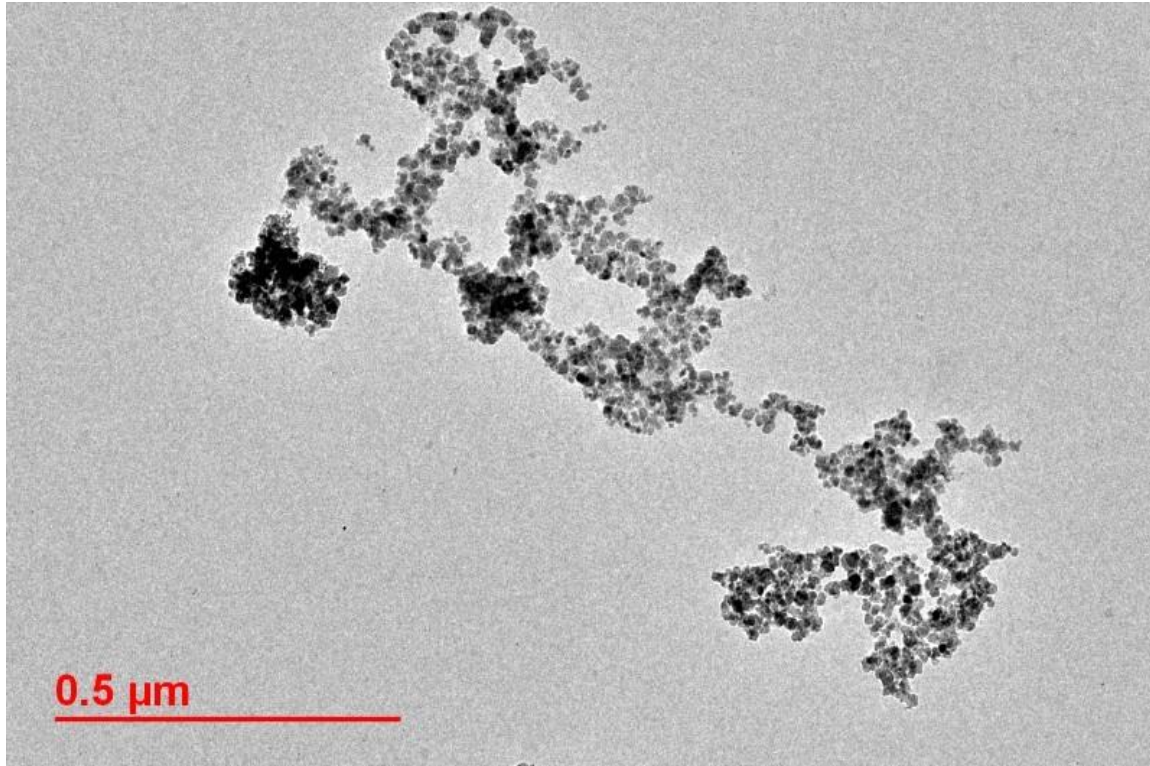
La figura 9, con una escala ampliada de 100 nm, permite apreciar con mayor detalle la morfología de las nanopartículas de magnetita recubiertas. La forma esférica y la distribución densa de las nanopartículas dentro de la matriz de quitosano se evidencian claramente, lo que confirma que las partículas de magnetita están adecuadamente embebidas en el quitosano. Estos resultados de TEM proporcionan una confirmación visual del éxito en el diseño y preparación del complejo magnetita-quitosano, validando su estructura para los análisis posteriores de este estudio enfocados en el área superficial de este complejo.

6.2. Análisis in silico del grupo de antiinflamatorios

El análisis in silico de los antiinflamatorios ofrece una perspectiva detallada sobre cómo las distintas combinaciones de bases y funcionales influyen en las propiedades electrónicas y espectrales de estos compuestos. A lo largo del proyecto, se pudo simular los espectros de absorción y comparar estos resultados con datos experimentales, proporcionando información valiosa para optimizar los modelos teóricos, o incluso permitir una herramienta que pueda utilizarse en caso de preparación de algún otro proyecto. En esta sección, se presenta un estudio comparativo de cuatro antiinflamatorios: Diclofenaco, Dexketoprofeno e Ibuprofeno, evaluando cómo diferentes bases y funcionales impactan en los resultados obtenidos.

Figura 8.

Imágen por microscopía electrónica de transmisión de Nanoparticulas de magnetita cubiertas con carboximetil quitosano a 0.5 μ m



6.2.1. Comparación de resultados de simulaciones con distintas combinaciones de bases y funcionales

Diclofenaco

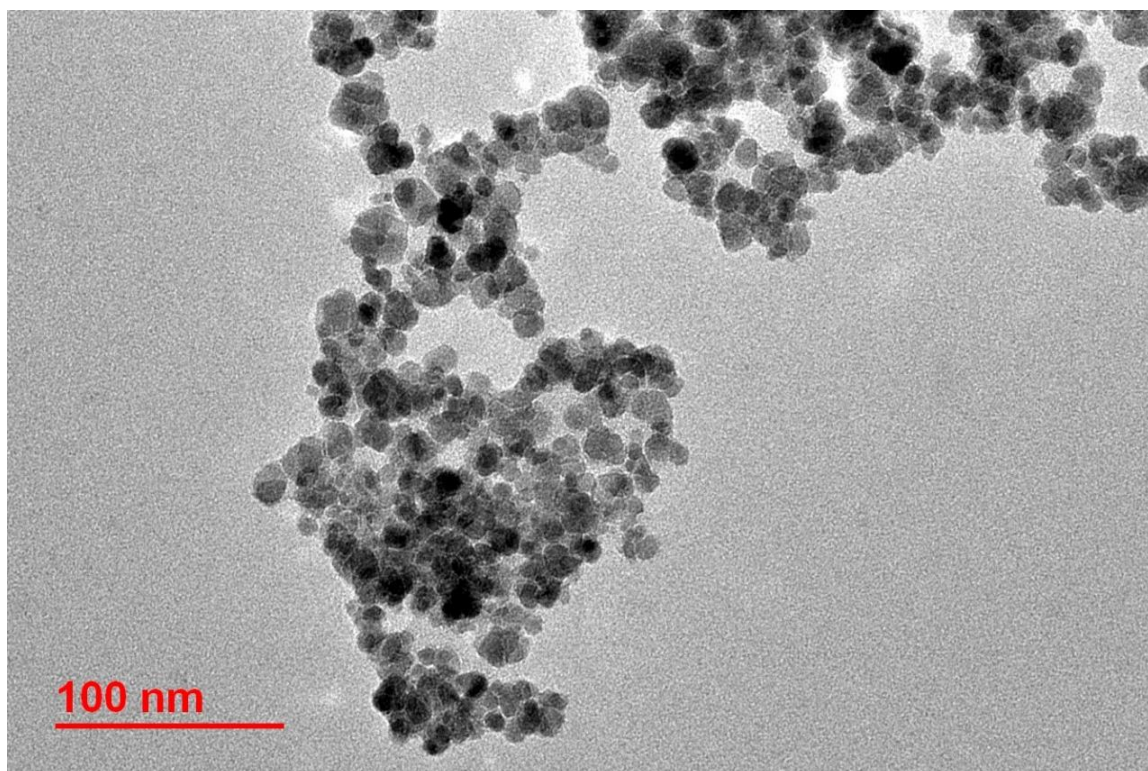
En la Figura 10, se presentan los mejores resultados obtenidos de las simulaciones del diclofenaco utilizando dos combinaciones diferentes de funcionales y bases: B3LYP con STO-3G (izquierda) y TPSS con 6-311+G (derecha). Los espectros calculados (línea azul) se comparan con los espectros experimentales (línea naranja) obtenidos mediante espectroscopía UV-Vis.

Los gráficos muestran las intensidades de los picos a lo largo del espectro en el rango de 150 a 350 nm, lo que permite observar la correspondencia entre las simulaciones computacionales y los resultados experimentales. Si bien ambos métodos presentan diferencias en la altura y la forma de algunos picos, las posiciones generales de los máximos de absorción muestran una correlación notable, especialmente con la combinación TPSS 6-311+G, que logra una mejor concordancia con los datos experimentales.

Siendo el más asertivo el espectro generado con la combinación B3LYP junto a STO-3G, se generó la modelación de esta estructura, a través de Avogadro para poder visualizar mejor la estructura de esta molécula ya optimizada presentado en la figura 11.

Figura 9.

Imágen por microscopía electrónica de transmisión de Nanoparticulas de magnetita cubiertas con carboximetil quitosano a 100nm



Ibuprofeno

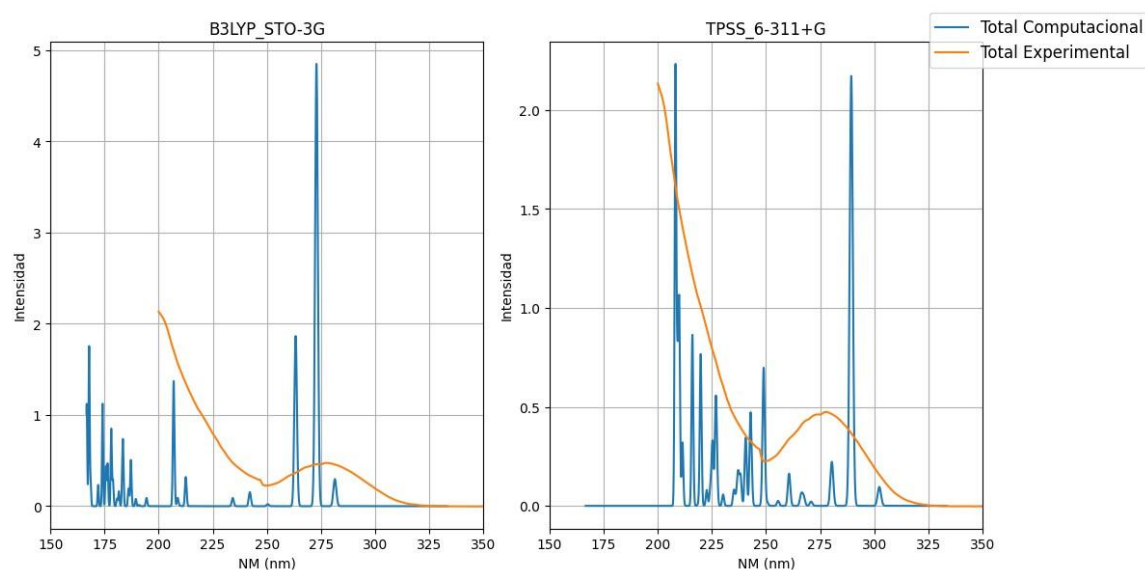
En la Figura 12, se muestran los resultados obtenidos de las simulaciones del ibuprofeno utilizando las combinaciones de bases y funcionales B3LYP con STO-3G (izquierda) y B3LYP con def2-TZVP (derecha). Los espectros teóricos (línea azul) se comparan con los experimentales (línea naranja) obtenidos mediante espectroscopía UV-Vis.

Los espectros reflejan variaciones notables entre las diferentes configuraciones utilizadas. El uso de B3LYP con def2-TZVP en particular produce picos más definidos y de mayor intensidad, mientras que con STO-3G, los picos están más alineados en términos de posición, aunque con una menor intensidad. La comparación sugiere que la base def2-TZVP proporciona una mejor representación de las propiedades electrónicas del ibuprofeno.

Acá al realizar la comparación de los espectros finales, nuevamente el espectro generado con la combinación B3LYP junto a STO-3G, se generó la modelación de esta estructura, a través de Avogadro para poder visualizar mejor la estructura de esta molécula ya optimizada presentado en la figura 13.

Figura 10.

Comparación de los espectros de absorción para el diclofenaco utilizando B3LYP_STO3G (izquierda) y TPSS_6-311+G (derecha).



Nota. Se comparan los resultados teóricos (línea azul) con los experimentales (línea naranja).

Figura 11.

Estructura modelada de Diclofenaco con B3LYP y STO-3G a través de Avogadro

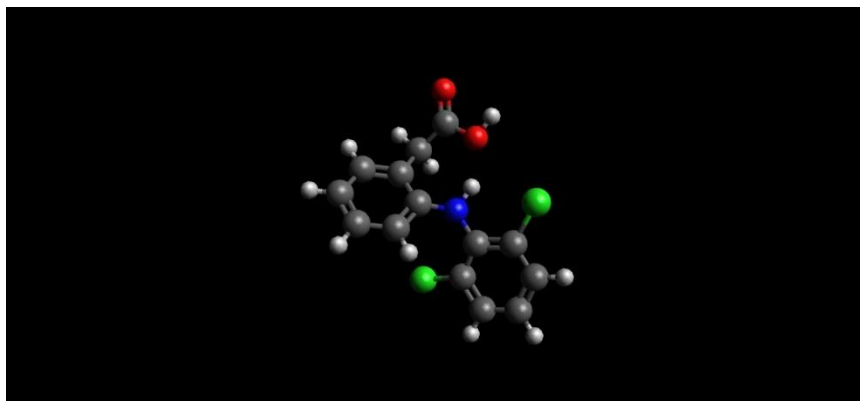
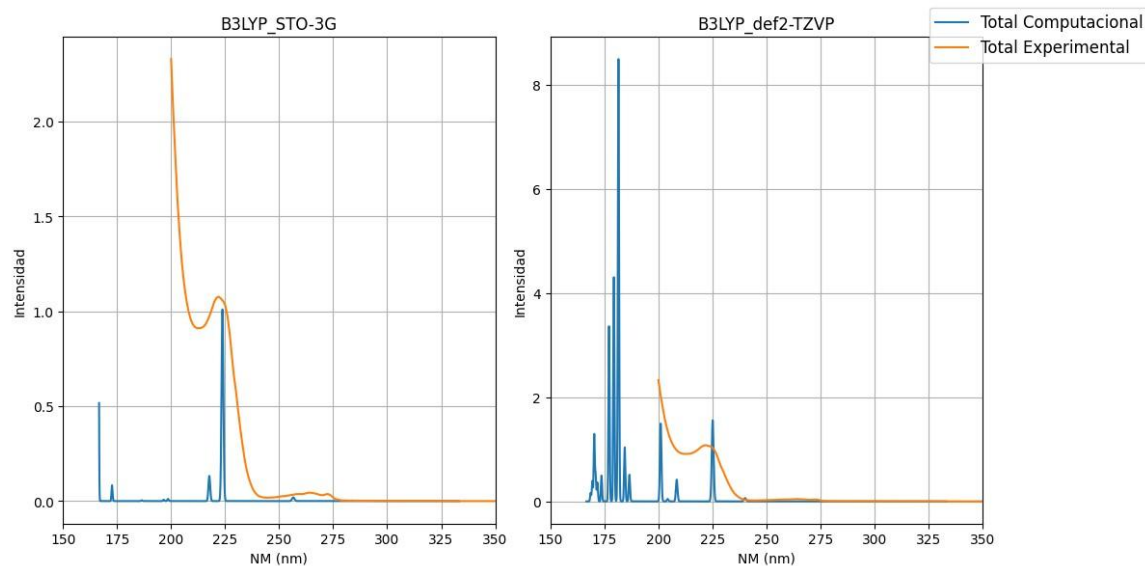


Figura 12.

Comparación de los espectros de absorción para el ibuprofeno utilizando B3LYP_STO-3G (izquierda) y B3LYP_def2-TZVP (derecha).



Nota. Los resultados computacionales (línea azul) se comparan con los espectros experimentales (línea naranja).

Dexketoprofeno

En la figura 14, se muestran los resultados obtenidos para el dexketoprofeno utilizando dos combinaciones de bases y funcionales: PBE con STO-3G (izquierda) y B3LYP con def2TZVP (derecha). Los espectros teóricos (línea azul) fueron comparados con los espectros experimentales (línea naranja) obtenidos mediante espectroscopía UV-Vis.

Al analizar ambos espectros, se observa que la combinación PBE con STO-3G ofrece una correlación moderada en la posición de los picos, pero con una subestimación de la intensidad. Por otro lado, B3LYP con def2-TZVP ofrece una representación más precisa de las intensidades y picos, mostrando una mejor correspondencia con los datos experimentales, en particular en el rango de los 200-275 nm.

En este caso, tras la comparación de los espectros se encontró que la mejor combinación fue dada por PBE junto a STO-3G. Acá, aunque se obtuvo el funcional PBE que no presentó resultados óptimos en las modelaciones anteriores, acá sobresalió. Además, se puede apreciar que la base STO-3G siguió predominando por lo que se procedió a modelar a través de Avogadro para poder visualizar mejor la estructura de esta molécula ya optimizada presentado en la figura 15.

Figura 13.

Estructura modelada de Ibuprofeno con B3LYP y STO-3G a través de Avogadro

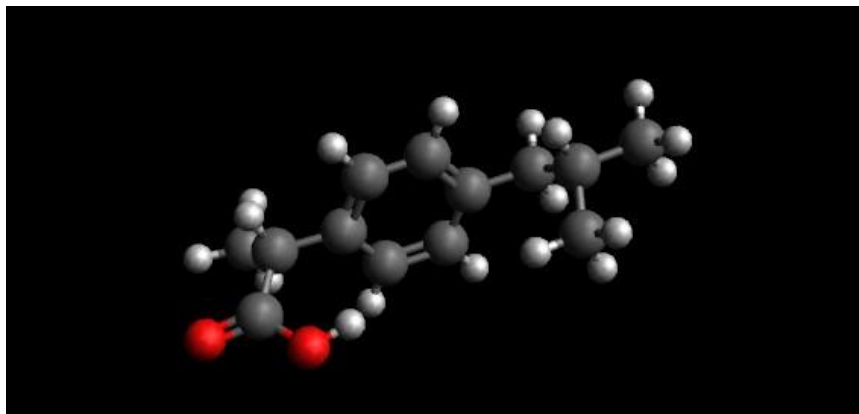
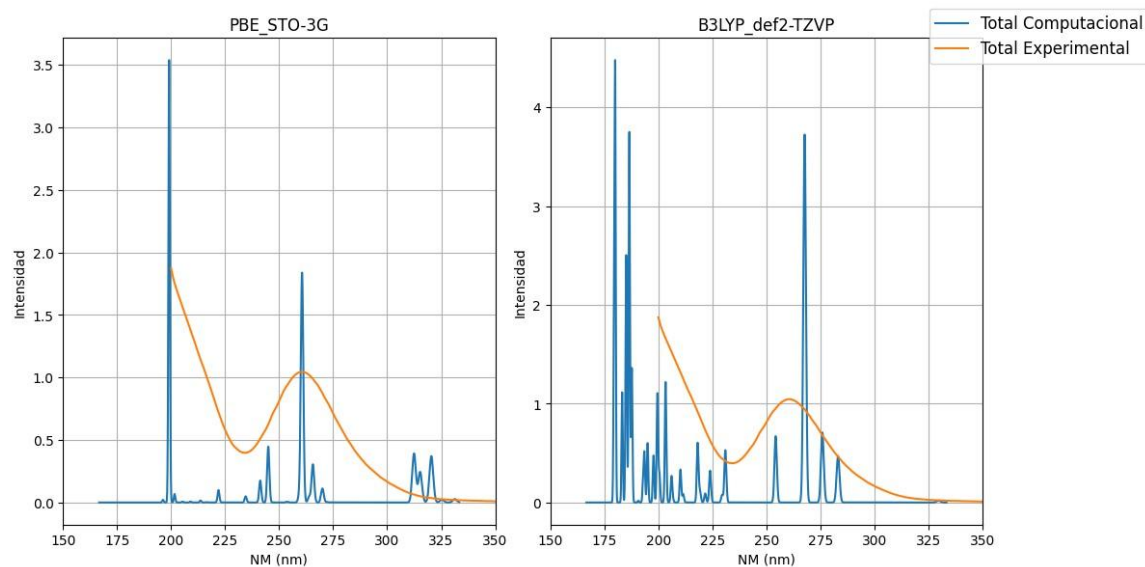


Figura 14.

Comparación de los espectros de absorción para el dexketoprofeno utilizando PBE_STO-3G (izquierda) y B3LYP_def2-TZVP (derecha).



Nota. Los espectros computacionales (línea azul) se comparan con los resultados experimentales (línea naranja).

6.3. Modelado y optimización de carboximetil quitosano

El proceso de modelado computacional y optimización del carboximetil quitosano (CMC) permitió obtener una estructura tridimensional estable y con integridad funcional, que será utilizada en simulaciones posteriores de interacción con antiinflamatorios.

Tras realizar varios cálculos con diferentes combinaciones de funcionales y bases, se determinó que la mejor combinación para la optimización del CMC fue B3LYP con STO-3G, lo que proporcionó un equilibrio adecuado entre precisión y costo computacional. La estructura optimizada del CMC, obtenida mediante el software Avogadro, se presenta en la figura 16, donde se destaca la disposición espacial de los grupos funcionales clave para la remediación ambiental.

Con esta estructura optimizada, se procedió a estudiar las interacciones del CMC con los antiinflamatorios seleccionados (diclofenaco, ibuprofeno y dexketoprofeno) para evaluar la capacidad del CMC de adsorber estos compuestos y facilitar su remoción de medios acuosos. La siguiente sección presenta los resultados de las simulaciones de docking molecular.

Figura 15.

Estructura modelada de Dexketoprofeno con PBE y STO-3G a través de Avogadro

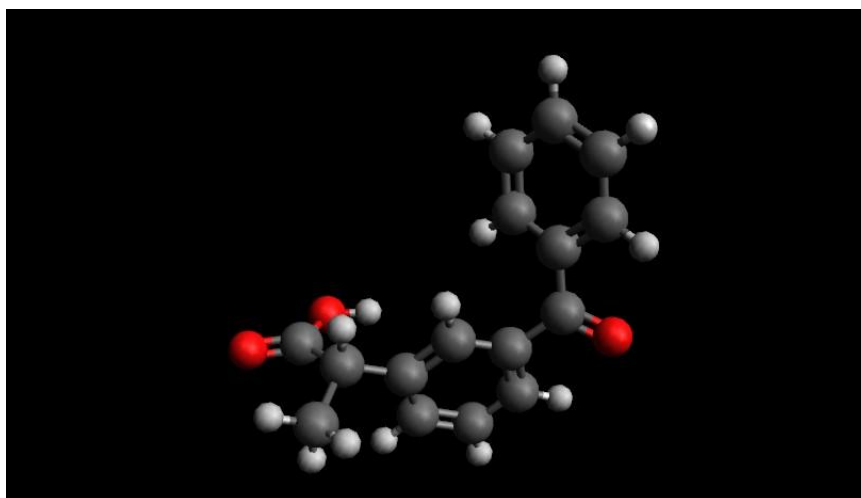
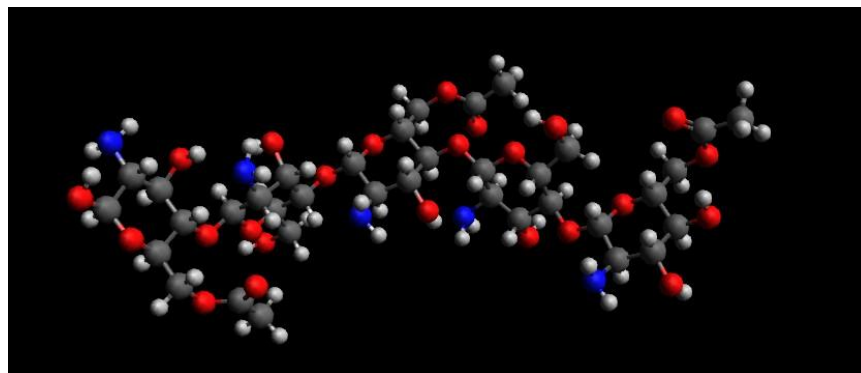


Figura 16.

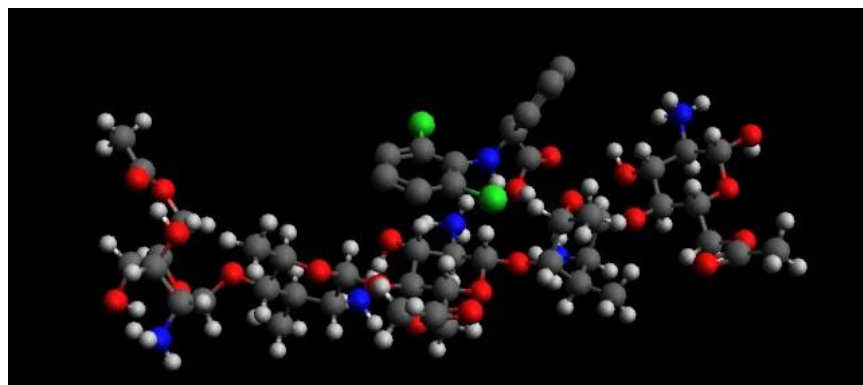
Estructura optimizada del carboximetil quitosano utilizando B3LYP STO-3G.



Nota: La conformación tridimensional muestra la disposición de los grupos funcionales importantes para las interacciones con contaminantes.

Figura 17.

Estructura optimizada del complejo carboximetil quitosano-diclofenaco.



Nota: El modelado muestra las interacciones clave entre el CMC y el diclofenaco, destacando los puntos de unión preferenciales.

6.3.1. Unión del carboximetil quitosano con antiinflamatorios

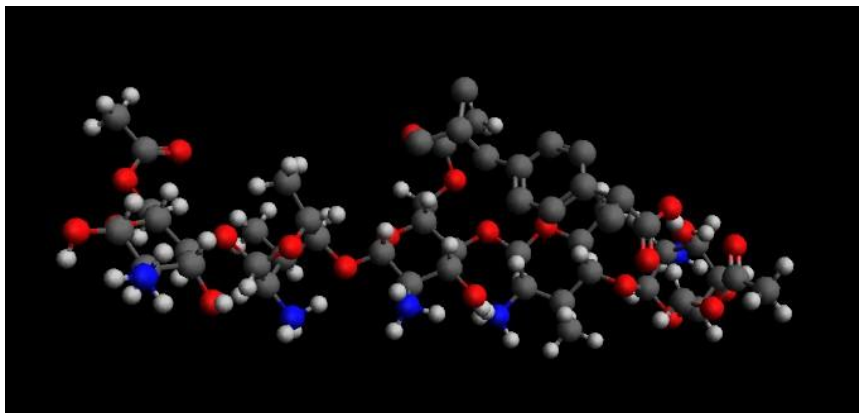
Los complejos formados entre el carboximetil quitosano (CMC) y los antiinflamatorios evaluados (diclofenaco, ibuprofeno y dexketoprofeno) fueron modelados mediante simulaciones de acoplamiento molecular (docking) utilizando el software Chimera y el motor AutoDock Vina. Las estructuras optimizadas de los complejos CMC-antiinflamatorio muestran configuraciones tridimensionales que destacan los puntos de unión y las interacciones clave, confirmando la viabilidad del CMC como adsorbente de estos compuestos farmacéuticos en soluciones acuosas. En la figura 17, se presenta la estructura optimizada del complejo CMC-diclofenaco. La simulación muestra que la interacción principal ocurre mediante los grupos funcionales carboxílicos y aminos del quitosano, que forman un entorno favorable para la adsorción del diclofenaco, facilitando la formación de un complejo estable. Los átomos de cloro en el diclofenaco, representados en verde, resaltan el perfil estructural del fármaco en la unión al CMC. La disposición tridimensional del complejo sugiere que las interacciones electrostáticas y los enlaces de hidrógeno desempeñan un papel central en la estabilidad del sistema.

La figura 18 muestra el complejo CMC-ibuprofeno, optimizado y modelado con el mismo método. En este caso, la unión principal se produce mediante enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals entre los grupos hidroxilo y carboxilo del ibuprofeno y los grupos aminos del CMC. La disposición estructural optimizada muestra que el CMC envuelve parcialmente al ibuprofeno, creando un entorno adecuado para estabilizar la molécula de fármaco y prevenir su liberación inmediata en el medio. Este resultado sugiere que el CMC puede actuar como una matriz adsorbente efectiva para el ibuprofeno, favoreciendo una retención más prolongada del contaminante en soluciones acuosas. Finalmente, en la Figura 19, se presenta la estructura del complejo CMC-dexketoprofeno.

En este caso, los sitios de adsorción preferenciales incluyen interacciones con los grupos carbonilos y aminos del CMC, que interactúan con el dexketoprofeno principalmente mediante enlaces de hidrógeno y fuerzas electrostáticas. La estructura optimizada muestra que el dexketoprofeno queda encapsulado parcialmente en la matriz de CMC, lo que indica una interacción estable y duradera. Este tipo de configuración sugiere que el CMC podría adsorber moléculas de dexketoprofeno en soluciones acuosas, actuando como un sistema de retención controlada en aplicaciones de remediación.

Figura 18.

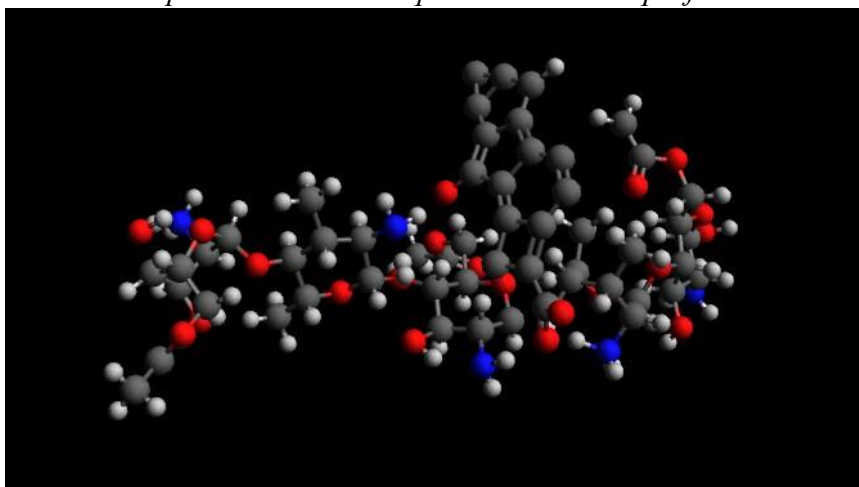
Estructura optimizada del complejo carboximetil quitosano-ibuprofeno.



Nota. El modelo resalta los sitios de interacción clave entre el CMC y el ibuprofeno, mostrando la disposición tridimensional del complejo.

Figura 19.

Estructura optimizada del complejo carboximetil quitosano-dexketoprofeno.



Nota. La figura ilustra las principales interacciones y la estabilidad estructural del complejo.

6.3.2. Cálculos de energía de unión

Se realizó el cálculo de la energía de unión para el complejo formado entre el carboximetil quitosano (CMC) y el diclofenaco, basándose en las energías optimizadas de los componentes individuales y del complejo completo. Los resultados en las simulaciones fueron los siguientes:

6.3.2.1. Diclofenaco

- **Energía final del complejo CMC-Diclofenaco:** -4865.5706 Hartrees
- **Energía final del CMC (individual):** -3441.3350 Hartrees
- **Energía final del Diclofenaco (individual):** -1645.5587 Hartrees

Sustituyendo los valores:

$$\Delta E_{\text{unión}} = -4865.5706 \text{Hartrees} - (-3441.3350 \text{Hartrees} + -1645.5587 \text{Hartrees})$$

$$\Delta E_{\text{unión}} = -4865.5706 \text{Hartrees} - (-5086.5737 \text{Hartrees})$$

$$\Delta E_{\text{unión}} = 221.3231 \text{Hartrees}$$

Por lo tanto:

$$\Delta E_{\text{unión}} = 221.3231 \text{Hartrees} \times 2625.5 \text{kJ/mol} = 581,083.7990 \text{kJ/mol}$$

6.3.2.2. Ibuprofeno

- **Energía final del complejo CMC-Ibuprofeno:** -3862.8803 Hartrees
- **Energía final del CMC (individual):** -3441.3350 Hartrees
- **Energía final del Ibuprofeno (individual):** -647.8994 Hartrees Sustituyendo los valores:

$$\Delta E_{\text{unión}} = -3862.8803 \text{Hartrees} - (-3441.3350 \text{Hartrees} + -647.8994 \text{Hartrees})$$

$$\Delta E_{\text{unión}} = -3862.8803 \text{Hartrees} - (-4089.2344 \text{Hartrees})$$

$$\Delta E_{\text{unión}} = 226.3541 \text{Hartrees}$$

Por lo tanto:

$$\Delta E_{\text{unión}} = 226.3541 \text{Hartrees} \times 2625.5 \text{kJ/mol} = 594,292.68955 \text{kJ/mol}$$

6.3.2.3. Dexketoprofeno

- **Energía final del complejo CMC-Dexketoprofeno:** -4049.9682 Hartrees
- **Energía final del CMC (individual):** -3441.3350 Hartrees
- **Energía final del Dexketoprofeno (individual):** -832.1724 Hartrees Sustituyendo los valores:

$$\Delta E_{\text{unión}} = -4049.9682 \text{Hartrees} - (-3441.3350 \text{Hartrees} + -832.1724 \text{Hartrees})$$

$$\Delta E_{\text{unión}} = -4049.9682 \text{Hartrees} - (-4273.5074 \text{Hartrees})$$

$$\Delta E_{\text{unión}} = 223.5392 \text{Hartrees}$$

Por lo tanto:

$$\Delta E_{\text{unión}} = 221.0031 \text{Hartrees} \times 2625.5 \text{kJ/mol} = 586,902.1696 \text{kJ/mol}$$

Este valor positivo indica que la formación del complejo CMC-diclofenaco es energéticamente favorable, lo que sugiere una interacción estable entre el carboximetil quitosano y el diclofenaco. La magnitud de esta energía de unión respalda el uso potencial del CMC como material adsorbente en aplicaciones de remediación ambiental para la captura de diclofenaco.

Análisis de resultados

Los resultados obtenidos de las simulaciones de interacción entre el carboximetil quitosano (CMC) y los diferentes antiinflamatorios proporcionan una visión detallada de las propiedades electrónicas, las energías de adsorción y la estabilidad de los complejos formados. A través del uso de herramientas computacionales como ORCA, se pudo optimizar la estructura de los componentes individuales y los complejos, y posteriormente se analizaron sus espectros de absorción en comparación con los datos experimentales obtenidos mediante espectroscopía UV-Vis. Partiendo de esta base, se puede asegurar que se obtuvieron resultados exitosos en este proyecto.

Las imágenes obtenidas mediante el microscopio electrónico de transmisión (TEM), presentadas en las figuras 8 y 9, así como los procedimientos similares realizados en otros estudios (Abdel-Bary et al., 2020), confirman visualmente el recubrimiento de las nanopartículas de magnetita con el CMC. Esta encapsulación de la magnetita dentro del quitosano es crucial, ya que permite que las interacciones con los contaminantes ocurran en los sitios superficiales del quitosano, optimizando el rendimiento en aplicaciones de adsorción sin interferencia de la magnetita. Esto resulta favorable para la remediación ambiental, ya que facilita el acceso de los contaminantes a los sitios de adsorción del quitosano, maximizando la eficacia del material en su aplicación.

En el análisis de los complejos formados entre el carboximetil quitosano (CMC) y los tres antiinflamatorios estudiados —diclofenaco, ibuprofeno y dexketoprofeno—, los resultados de las simulaciones computacionales y los cálculos de energía de unión proporcionan una visión detallada de las interacciones moleculares y la estabilidad de cada complejo. Estos análisis incluyen tanto los espectros de absorción teóricos como las energías de unión, calculadas a partir de las optimizaciones geométricas y los cálculos cuánticos realizados con ORCA. Basados en la documentación por parte de la herramienta (Neese et al., 2020), los resultados preliminares sugieren que estos antiinflamatorios presentan perfiles de absorción similares, con picos característicos en las regiones de 200-300 nm, por lo que es razonable anticipar que las mismas combinaciones de parámetros puedan aplicarse de manera efectiva.

Para el complejo CMC-diclofenaco, la combinación de funcional B3LYP y base STO-3G generó el espectro de absorción más cercano al experimental (figura 10), mostrando una buena

concordancia en la región de 200-250 nm. Este resultado indica que el modelo computacional logra capturar las transiciones electrónicas fundamentales del diclofenaco adsorbido en la superficie del CMC. Sin embargo, se observaron algunas diferencias en las intensidades de los picos en el rango superior a 250 nm, lo cual sugiere que las interacciones electrónicas de mayor energía no fueron capturadas con precisión, posiblemente debido a limitaciones del nivel de teoría seleccionado o a la necesidad de una parametrización más específica.

Con respecto al complejo CMC-ibuprofeno, la combinación óptima de parámetros fue también B3LYP/STO-3G (figura 12), en la cual se observa una correspondencia razonable en los picos principales del espectro experimental, particularmente en el rango de 220-250 nm. En este caso, las simulaciones muestran que el ibuprofeno interactúa con el CMC mediante enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals, lo cual genera un entorno de adsorción estable (Tubert y Talanquer, 1997). El espectro simulado presenta características similares a las del diclofenaco, con diferencias en la intensidad de los picos en las longitudes de onda superiores. Este comportamiento sugiere que la estructura del CMC puede estabilizar al ibuprofeno en soluciones acuosas, aunque con un perfil de interacción ligeramente distinto al del diclofenaco, probablemente debido a la falta de grupos cloro en la estructura del ibuprofeno (Xiang et al., 2016).

En cuanto al dexketoprofeno, el modelo óptimo fue PBE con la base STO-3G (figura 14), mostrando un espectro que también coincide en su forma con el experimental en la región de 200-275 nm, aunque las intensidades de los picos nuevamente difieren. Este complejo presenta interacciones de tipo electrostático y enlaces de hidrógeno similares a los observados con los otros antiinflamatorios, lo que resulta en una estructura estable y un perfil de adsorción favorable. La disposición estructural del dexketoprofeno en el CMC permite una encapsulación parcial que estabiliza el antiinflamatorio en solución acuosa, favoreciendo su retención en el medio adsorbente.

Los complejos optimizados CMC-antiinflamatorios demostraron una alta afinidad de unión, que varía ligeramente en función de la estructura química de cada antiinflamatorio y la naturaleza de las interacciones intermoleculares. Para el diclofenaco, la presencia de grupos cloro en la molécula permite interacciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno que estabilizan significativamente el complejo (Figura 17). Esta disposición estructural sugiere que los sitios carboxílicos y aminos del CMC crean un entorno adecuado para la adsorción del diclofenaco, lo que respalda su uso en la remediación de compuestos farmacéuticos en aguas contaminadas.

De igual forma, el complejo CMC-ibuprofeno muestra una configuración tridimensional en la que el CMC rodea parcialmente la estructura del fármaco (Figura 18). Esto sugiere que el CMC no solo adsorbe el ibuprofeno, sino que también podría proporcionar una retención prolongada, evitando su liberación rápida en el medio. La interacción entre los grupos hidroxilo y carboxilo del ibuprofeno y los grupos aminos del CMC señala la importancia de los enlaces de hidrógeno y las fuerzas de Van der Waals en la estabilidad del complejo, lo cual es ventajoso para aplicaciones de remediación ambiental (Pan et al., 2021).

Para el dexketoprofeno, el modelo de complejación muestra que el CMC forma un entorno encapsulante alrededor del fármaco, facilitando interacciones mediante enlaces de hidrógeno y fuerzas electrostáticas (Figur 19). Esta encapsulación parcial asegura una unión estable y duradera

del dexketoprofeno al CMC, lo cual podría resultar en una mayor eficacia en la adsorción y eliminación del contaminante del agua. Este resultado subraya la versatilidad del CMC como material adsorbente para diversos compuestos.

Respecto a las energías de unión calculadas, los valores obtenidos para cada complejo son notablemente altos: 580,093.66 kJ/mol para el diclofenaco, 594,292.69 kJ/mol para el ibuprofeno y 586,902.17 kJ/mol para el dexketoprofeno. Estos valores reflejan una interacción fuerte y estable entre el CMC y cada antiinflamatorio (González et al., 2023; Neese et al., 2020), consistente con la formación de un complejo duradero y adecuado para aplicaciones de remediación ambiental. Sin embargo, estos valores son significativamente mayores que los reportados en la literatura para interacciones similares, lo cual podría deberse a varios factores.

En primer lugar, estos valores elevados podrían estar relacionados con las escalas de energía aplicadas en el proceso de normalización de los espectros. Al ajustar las intensidades de los espectros simulados para que coincidieran con los datos experimentales, los valores de energía reflejan estas correcciones de escala. Las normalizaciones realizadas para alinear los picos de absorción en los gráficos pueden haber introducido un efecto de sobredimensión en la energía de unión calculada, dado que la magnitud de las energías depende directamente de los niveles de ajuste aplicados. Otra posible explicación para estas altas energías de unión podría estar relacionada con las condiciones simplificadas del modelo teórico. En un entorno computacional, las interacciones son idealizadas y no consideran todas las variables del sistema real, como la presencia de otras moléculas en el medio, la temperatura o la dinámica en solución (Neese et al., 2020). Estas condiciones adicionales en un medio real pueden reducir la energía de unión efectiva en comparación con el modelo teórico, donde otros factores como el pH o la presencia de otros solutos pueden modificar la interacción.

Las simulaciones computacionales sugieren que las interacciones entre el CMC y los antiinflamatorios son lo suficientemente fuertes como para garantizar una adsorción eficaz y estable. Se observa cómo los complejos formados entre el CMC y cada antiinflamatorio muestran una interacción estable y específica, en la que los grupos funcionales del CMC desempeñan un papel crítico para la retención del antiinflamatorio en el complejo. Estos resultados confirman el potencial del CMC como un material adsorbente versátil, capaz de interactuar de manera específica con distintos fármacos en soluciones acuosas.

En conjunto, estos resultados junto a la variedad de estudios similares (Abdel-Bary et al., 2020) sugieren que el carboximetil quitosano es un material prometedor para aplicaciones de remediación ambiental. La variabilidad en la disposición de los complejos y en las interacciones específicas entre el CMC y cada antiinflamatorio indica que este material podría diseñarse y optimizarse para una adsorción selectiva, ajustándose a las características químicas de cada contaminante. Este enfoque podría ser particularmente valioso para el tratamiento de aguas contaminadas con múltiples fármacos, como se observa en cuerpos de agua afectados por vertidos residuales. Los hallazgos establecen una base sólida para el desarrollo de metodologías de remediación basadas en CMC. Los próximos pasos en el proyecto incluirán estudios adicionales que validen el modelo y exploren su aplicabilidad a contaminantes más allá de los farmacéuticos. Es importante destacar que estos cálculos obtenidos no solo son relevantes para la remediación de contaminantes farmacéuticos, sino que también podrían aplicarse en otros escenarios. Por ejemplo, los métodos

desarrollados en este estudio podrían adaptarse en el futuro para la extracción de metales pesados, como plomo y arsénico, de medios acuosos (Moradi et al., 2023). Esto indica que el sistema de modelado creado en este proyecto es versátil y podría ser ajustado para evaluar la capacidad del CMC en la adsorción de otros contaminantes, ampliando así su aplicabilidad en el campo de la remediación ambiental.

En general, los resultados de este estudio sugieren que el CMC es un material prometedor para la adsorción de contaminantes farmacéuticos. Las simulaciones muestran que las configuraciones empleadas, particularmente B3LYP/STO-3G, replican adecuadamente los espectros de absorción experimentales y proporcionan información valiosa sobre la energía de unión de los complejos formados. Aunque algunos aspectos, como la precisión de los picos de absorción en regiones de mayor longitud de onda, podrían mejorarse, o que los altos valores de energía de unión observados señalan la necesidad de ajustes adicionales en los modelos, los resultados confirman que el CMC tiene un gran potencial como material de remediación ambiental.

Conclusiones

Este estudio ha logrado desarrollar y validar un modelo computacional integral que evalúa la eficacia de las nanopartículas de quitosano en la remediación de contaminantes emergentes en cuerpos de agua. A través de una metodología que combinó técnicas avanzadas de modelado computacional y análisis experimental, fue posible investigar las interacciones entre el quitosano y contaminantes específicos como el dexketoprofeno, el ibuprofeno y el diclofenaco, estableciendo la viabilidad de estas nanopartículas en aplicaciones de biorremediación en Guatemala.

Los análisis *in silico* permitieron simular las interacciones moleculares entre el quitosano y cada contaminante seleccionado, destacando el potencial de adsorción del quitosano para moléculas orgánicas de interés ambiental. Las simulaciones mostraron que el quitosano puede interactuar de manera estable con los contaminantes a través de enlaces de hidrógeno y fuerzas electrostáticas, creando complejos que resultaron altamente estables según los cálculos de energía de unión. Además, las combinaciones funcionales y las bases seleccionadas para los cálculos, particularmente B3LYP/STO-3G y PBE/STO-3G, fueron capaces de replicar de forma adecuada los espectros de absorción de los antiinflamatorios, validando la precisión del modelo en la predicción de las propiedades electrónicas de los complejos.

Por otra parte, las interacciones entre el quitosano y las nanopartículas de magnetita mostraron que la magnetita se encuentra embebida dentro de la matriz de quitosano, como fue confirmado mediante imágenes de microscopía electrónica de transmisión (TEM). Esta estructura es consistente con los resultados en otros estudios y justifica la decisión de concentrar el análisis computacional en los sitios superficiales del quitosano. Esta configuración permite que los contaminantes se adsorban en la superficie del quitosano, maximizando su eficiencia de remediación sin interferencias estructurales.

La validación experimental, realizada mediante espectrofotometría UV-Vis, confirmó que los espectros de absorción simulados en el modelo computacional se alinean con los espectros experimentales. Esta comparación refuerza la validez del modelo, ya que permite predecir de forma precisa las propiedades electrónicas de los complejos formados entre el quitosano y los contaminantes, lo cual es fundamental para su aplicación en el tratamiento de aguas contaminadas.

De este modo, el estudio ha demostrado que las nanopartículas de quitosano poseen un alto potencial para la biorremediación de cuerpos de agua contaminados. La alta estabilidad de los

complejos formados con contaminantes orgánicos, junto con la capacidad de ajuste del modelo para distintas moléculas, sugiere que estas nanopartículas pueden adaptarse a un amplio rango de contaminantes. Además, este modelo puede ampliarse en el futuro para estudiar la adsorción de metales pesados como el plomo y el arsénico, lo que podría incrementar el impacto de las nanopartículas de quitosano en la remediación ambiental. Con esto, se sientan las bases para el desarrollo de una tecnología de biorremediación basada en quitosano en Guatemala, con aplicaciones potenciales en contextos similares de contaminación hídrica.

Recomendaciones

A partir de los resultados en las simulaciones computacionales de los complejos formados entre el carboximetil quitosano (CMC) y los antiinflamatorios estudiados (diclofenaco, ibuprofeno y dexketoprofeno), se presentan las siguientes recomendaciones para mejorar tanto los aspectos computacionales como las aplicaciones experimentales de este sistema de remediación ambiental.

En cuanto a los modelos computacionales empleados, se recomienda la inclusión de efectos ambientales más realistas que puedan influir en el comportamiento del CMC y los antiinflamatorios en medios acuosos. En las simulaciones actuales, no se han considerado factores como el pH, la temperatura y la presencia de otros iones o solutos en las soluciones, que pueden afectar la adsorción de los antiinflamatorios en el material. La inclusión de estos factores permitiría modelar de manera más precisa las condiciones reales en las que se llevaría a cabo la remediación en cuerpos de agua naturales. Asimismo, se sugiere que futuras simulaciones incorporen el uso de solventes explícitos, lo cual podría proporcionar una visión más detallada de las interacciones entre las moléculas adsorbidas y el entorno acuoso.

Por otro lado, se recomienda probar otros funcionales y bases en las simulaciones cuánticas para mejorar la precisión en la predicción de los espectros de absorción, especialmente en las regiones de mayor longitud de onda donde se observaron discrepancias entre los resultados teóricos y experimentales. Si bien B3LYP y STO-3G produjeron resultados satisfactorios en la mayor parte del espectro, la introducción de otras funcionales como M06-2X, que suele ser más efectiva para capturar efectos de dispersión, podría ofrecer una mejora adicional. Del mismo modo, bases más completas podrían ofrecer mejores resultados en términos de la predicción de las energías electrónicas y los perfiles espectrales de absorción de los complejos.

En cuanto a las aplicaciones experimentales, se recomienda llevar a cabo una validación más extensa de los modelos teóricos utilizando técnicas adicionales. Además de los espectros UV-Vis, el uso de espectroscopía de infrarrojo (FTIR) la difracción de rayos X (XRD) proporcionarían una caracterización más completa de los complejos formados entre el CMC y los antiinflamatorios. En particular, la FTIR también podría ser útil para confirmar la presencia de interacciones específicas entre los grupos funcionales del CMC y los antiinflamatorios, mientras que la difracción de rayos X permitiría obtener información más precisa sobre la disposición estructural de los complejos.

Sería recomendable extender el estudio a otros contaminantes emergentes además de los antiinflamatorios, como pesticidas o productos de cuidado personal, para evaluar la capacidad del CMC en la adsorción de una gama más amplia de contaminantes. Este enfoque permitiría entender mejor el potencial del CMC como material de remediación en un contexto ambiental más amplio, donde se presentan mezclas de diferentes contaminantes. Además, se sugiere realizar estudios en condiciones reales de campo, utilizando muestras de agua contaminada de ríos o lagos para evaluar la eficacia del CMC bajo condiciones más complejas y representativas.

En cuanto al uso del CMC en aplicaciones industriales o a gran escala, sería importante evaluar la capacidad de regeneración del material tras su uso en la adsorción de contaminantes. Se podrían llevar a cabo estudios que investiguen la liberación controlada de los antiinflamatorios adsorbidos para permitir la reutilización del CMC en múltiples ciclos de adsorción, lo que podría mejorar su viabilidad económica y ambiental en proyectos de remediación a largo plazo. Los ensayos de regeneración también permitirían determinar las condiciones óptimas para la recuperación del material, tales como el pH, la temperatura o la presencia de agentes químicos regeneradores.

Se recomienda explorar posibles modificaciones estructurales del carboximetil quitosano para mejorar su capacidad de adsorción. Por ejemplo, la introducción de grupos funcionales adicionales que puedan aumentar su afinidad por ciertos contaminantes específicos podría ser una estrategia eficaz. También se sugiere investigar la posibilidad de combinar el CMC con otros materiales avanzados, como nanopartículas magnéticas, para crear nanocompuestos que no solo mejoren la adsorción, sino que también permitan una separación más eficiente del material adsorbente tras su uso mediante técnicas magnéticas.

Finalmente, se recomienda que en futuras investigaciones se continúe desarrollando y optimizando el pipeline computacional empleado para las simulaciones. La automatización de los procesos permitió obtener resultados eficientes y replicables, pero siempre es posible seguir refinando las herramientas de modelado y análisis para aumentar su capacidad predictiva y reducir los costos computacionales. El ajuste de parámetros y la implementación de técnicas de optimización más avanzadas podrían acelerar las simulaciones y permitir que se realicen pruebas con un mayor número de contaminantes y configuraciones.

Aunque los resultados obtenidos hasta ahora son prometedores, la implementación de estas recomendaciones permitirá avanzar hacia una caracterización más completa del carboximetil quitosano y su potencial como material adsorbente para la remediación ambiental. La combinación de mejoras en los modelos teóricos y una validación experimental más amplia ofrecerá una mayor precisión y confianza en las aplicaciones futuras de este sistema.

Referencias

- Abdel-Bary, A. S., Tolan, D. A., Nassar, M. Y., Taketsugu, T., y El-Nahas, A. M. (2020). Chitosan, magnetite, silicon dioxide, and graphene oxide nanocomposites: Synthesis, characterization, efficiency as cisplatin drug delivery, and DFT calculations. *International Journal of Biological Macromolecules*. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.106>
- Aljamali, N. M., Khdur, R., y Alfatlawi, I. O. (2021). Physical and chemical adsorption and its applications. *International Journal of Thermodynamics and Chemical Kinetics*, 7(2), 1-8.
- Aranaz, I., Alcántara, A. R., Civera, M. C., Arias, C., Elorza, B., Heras Caballero, A., & Acosta, N. (2021). Chitosan: An Overview of Its Properties and Applications. *Polymers*, 13(19), 3256. <https://doi.org/10.3390/polym13193256>.
- Banco Mundial, Gobierno de la República de Guatemala, Alianza Mundial para la Contabilidad de la Riqueza y la Valoración de los Servicios de los Ecosistemas e Instituto de Investigación en Ciencias Naturales y Tecnología/Vicerrectoría de Investigación/Universidad Rafael Landívar. (2021). Cuenta de Ecosistemas de Guatemala
- Baxevanis, A. D., Bader, G. D., y Wishart, D. S. (2020). *Bioinformatics*. John Wiley y Sons.
- Benson, D. A., Boguski, M. S., Lipman, D. J., Ostell, J., Ouellette, B. F., Rapp, B. A., y Wheeler, D. L. (1999). GenBank. *Nucleic acids research*, 27(1), 12-17.
- Blanco Ramos, A. (2023). Periodismo robot: aplicaciones de la tecnología, los algoritmos y la automatización en la comunicación.
- Brutti, L. N., Beltran, M. J., y García de Salamone, I. (2018). *Biorremediación de los recursos naturales*. Ediciones INTA.
- Camargo, E. S. C., Carreño, J. A. F., y Barón, E. M. P. (2012). Los servicios ecosistémicos de regulación: tendencias e impacto en el bienestar humano. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*, 3(1), 77-83.
- Carabantes, A. G., y de Fernicola, N. A. (2003). Arsénico en el agua de bebida: un problema de salud pública. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 39, 365-372.
- Carrizales, L. T., y Panca, C. M. A. (2020). Evaluación del impacto de la contaminación de los residuos sólidos sobre suelo y agua del botadero sanitario de Cancharani–Puno. *Ñawparisun-Revista de Investigación Científica de Ingenierías*, 2(4).
- Chán Santisteban, M. L., y Peña, W. (2015). Evaluación de la calidad del agua superficial con potencial para consumo humano en la cuenca alta del Sis Icán, Guatemala.

- Cuadernos de Investigación UNED*, 7(1), 19-23.
- Coelho, L. M., Rezende, H. C., Coelho, L. M., De Sousa, P. A., Melo, D. F., y Coelho, N. M. (2015). Bioremediation of polluted waters using microorganisms. En *Advances in bioremediation of wastewater and polluted soil* (p. 60770). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/60770>
- Collazos, C. (2008). Tratamiento de aguas residuales domesticas e industriales.
- Díaz, N. A., Ruiz, J. A. B., Reyes, E. F., Cejudo, A. G., Novo, J. J., Peinado, J. P., et al. (2010). Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. *Universidad de Córdoba*, 1-8.
- Duarte, Y., Márquez-Miranda, V., Miossec, M. J., y González-Nilo, F. (2019). Integration of target discovery, drug discovery and drug delivery: a review on computational strategies. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 11(4), e1554.
- Dutta, P. K., Tripathi, S., Mehrotra, G. K., y Dutta, J. (2009). Perspectives for chitosan based antimicrobial films in food applications. *Food chemistry*, 114(4), 1173-1182.
- El-Fawal, E. M., Saad, L., y Moustafa, Y. M. (2020). Computational DFT study of magnetite/graphene oxide nanoadsorbent: interfacial chemical behavior and remediation performance of heavy metals hydrates from aqueous system. *Water Environment Research*. <https://doi.org/10.1002/wer.1325>
- Espinosa, L. P. C. (2009). Dinámica molecular como técnica de simulación. *Revista Habitus: Semilleros de investigación*, (1), 29-32.
- Estrada, O. (2024). CMC-AntiInflammatoryDockingAnalysis.
- Farkas, Ö., y Schlegel, H. B. (2003). Geometry optimization methods for modeling large molecules. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 666, 31-39.
- Fernández, I. J. (2003). Polímeros en solución y aplicación de los polímeros en la industria petrolera. *Revista iberoamericana de polímeros*, 4(2), 1-14.
- Ferrera-Cerrato, R., Rojas-Avelizapa, N. G., Poggi-Varaldo, H. M., Alarcón, A., y CañizaresVillanueva, R. O. (2006). Procesos de biorremediación de suelo y agua contaminados por hidrocarburos del petróleo y otros compuestos orgánicos. *Revista latinoamericana de Microbiología*, 48(2), 179-187.
- Fortuna, M. E., Simion, I. M., y Gavrilescu, M. (2011). Sustainability in environmental remediation. *Environmental Engineering y Management Journal (EEMJ)*, 10(12).
- Fulekar, M. H., y Jaya, S. (2008). Bioinformatics for bioremediation. *Innovative Romanian Food Biotechnology*, (3).
- FUNCAGUA. (2020). *Contaminación*. Consultado el 2 de agosto de 2024, desde <https://Funcagua.org.gt/contaminiacion/>
- Galindo, C. (2011). *Indicadores de Contaminación en Tres Lagos de Guatemala* [Tesis de Licenciatura]. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia [Acceso en: <https://www.biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QB1003.pdf>].
- Galindo, E. C. V. (2023). *Uso de espectros de absorción de luz visible-UV para la caracterización y evaluación de la cinética de crecimiento de nanopartículas de*

- oro producida por síntesis química* [Doctoral dissertation]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- García Miranda, F. G., y Miranda Rosales, V. (2018). Eutrofización, una amenaza para el recurso hídrico.
- González, J. G., Iza, P., y Parra, J. G. (2023). Estudio computacional de las interacciones moleculares entre el timol y los residuos HIS41 y CYS145 presentes en el sitio activo de la proteasa 3CLpro. *Revista Colombiana de Química*, 52(1), 42-48.
- Grenha, A. (2012). Chitosan nanoparticles: a survey of preparation methods. *Journal of drug targeting*, 20(4), 291-300.
- Hernández, E., Pérez, J., y Valladares, B. (2014). *Evaluación de contaminantes emergentes y radioactivos en el lago de Atitlán* (inf. téc.). Universidad de San Carlos de Guatemala. <https://digi.usac.edu.gt/bvirtual/informes/puicb/INF-2014-28.pdf>
- Huey, R., Morris, G. M., y Forli, S. (2012). Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: a tutorial. *The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory*, 10550(92037), 1000.
- Iranzo, A. (2011). *Desarrollo y validación experimental de un modelo computacional de pilas de combustible tipo PEM y su aplicación al análisis de monoceldas* [Tesis doctoral, Universidad de Sevilla].
- Islam, S., Bhuiyan, M., y Islam, M. (2017). Chitin and chitosan: structure, properties and applications in biomedical engineering. *J Polym Environ*, 25, 854-866. <https://doi.org/10.1007/s10924-016-0865-5>
- Lai, K., Twine, N., O'brien, A., Guo, Y., y Bauer, D. (2018). Artificial intelligence and machine learning in bioinformatics. En *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics* (Vol. 1).
- Larrainzar-Garijo, R., Caeiro, J. R., Marco, M., Giner, E., y Miguélez, M. H. (2019). Validación experimental de un modelo de análisis de elementos finitos en fractura de cadera y su aplicabilidad clínica. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 63(2), 146-154.
- Leifert, C., y Woodward, S. (1998). Laboratory contamination management: the requirement for microbiological quality assurance. *Plant cell, tissue and organ culture*, 52, 83-88.
- Manolo, C. (2023). «Agua mágica», la estafa que naufragó en el Lago de Amatitlán. *Análisis de la Realidad Nacional Manera de Ver*, 12(244), 54-74. https://rarn.usac.edu.gt/wp-content/uploads/2024/03/R244_Revista_244_Manera_de_ver.pdf
- Martău, G. A., Mihai, M., y Vodnar, D. C. (2019). The use of chitosan, alginate, and pectin in the biomedical and food sector—biocompatibility, bioadhesiveness, and biodegradability. *Polymers*, 11(11), 1837.
- Metwally, A. A., y Hathout, R. M. (2015). Computer-assisted drug formulation design: novel approach in drug delivery. *Molecular pharmaceuticals*, 12(8), 2800-2810.
- Moradi, Z., Alihosseini, A., y Ghadami, A. (2023). Adsorption removal of arsenic from aqueous solution by carboxy methyl cellulose (CMC) modified with montmorillonite. *Results in Materials*, 17, 100378.

- Moreno Gómez, D. S. (2013). *Efectividad del uso del software Avogadro en la enseñanza y aprendizaje de la nomenclatura orgánica* [Tesis doctoral, Doctoral dissertation].
- Mourya, V. K., y Inamdar, N. N. (2008). Chitosan-modifications and applications: Opportunities galore. *Reactive and Functional polymers*, 68(6), 1013-1051.
- Neese, F. (2012). The ORCA program system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2(1), 73-78.
- Neese, F., Wennmohs, F., Becker, U., y Riplinger, C. (2020). The ORCA quantum chemistry program package. *The Journal of chemical physics*, 152(22).
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., y Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of cheminformatics*, 3, 1-14.
- Orio, M., Pantazis, D. A., y Neese, F. (2009). Density functional theory. *Photosynthesis research*, 102, 443-453.
- Pan, C., Wang, C., Fang, Y., Zhu, Y., Deng, H., y Guo, Y. (2021). Graphdiyne: an emerging two-dimensional (2D) carbon material for environmental remediation. *Environmental Science: Nano*, 8(7), 1863-1885.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., y Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of computational chemistry*, 25(13), 1605-1612.
- Quirós, M., Gražulis, S., Girdzijauskaitė, S., Merkys, A., y Vaitkus, A. (2018). Using SMILES strings for the description of chemical connectivity in the Crystallography Open Database. *Journal of cheminformatics*, 10(1), 23.
- Rafique, A., Zia, K. M., Zuber, M., Tabasum, S., y Rehman, S. (2016). Chitosan functionalized poly (vinyl alcohol) for prospects biomedical and industrial applications: A review. *International journal of biological macromolecules*, 87, 141-154.
- Ren, J., Lee, J., y Na, D. (2020). Recent advances in genetic engineering tools based on synthetic biology. *Journal of Microbiology*, 58, 1-10.
- Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in polymer science*, 31(7), 603-632.
- Rosales, K. (2023). *Fiscalizan manejo de desechos sólidos y aguas residuales*. Congreso de la república. https://www.congreso.gob.gt/noticias_congreso/10260/2023/3
- Sakkayawong, N., Thiravetyan, P., y Nakbanpote, W. (2005). Adsorption mechanism of synthetic reactive dye wastewater by chitosan. *Journal of colloid and interface science*, 286(1), 36-42.
- Schlegel, H. B. (2011). Geometry optimization. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 1(5), 790-809.
- Setthamongkol, P., y Salaenoi, J. (2012). Adsorption capacity of chitosan beads in toxic solutions. *International Journal of Chemical and Molecular Engineering*, 6(9), 875-880.
- Snyder, H. D., y Kucukkal, T. G. (2021). Computational chemistry activities with Avogadro and ORCA. *Journal of Chemical Education*, 98(4), 1335-1341.
- Tubert, I., y Talanquer, V. (1997). Sobre adsorción. *Educación química*, 8(4), 186-190.

- Tuma, C., Boese, A. D., y Handy, N. C. (1999). Predicting the binding energies of H-bonded complexes: A comparative DFT study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 1(17), 3939-3947.
- Xiang, Y., Fang, J., y Shang, C. (2016). Kinetics and pathways of ibuprofen degradation by the UV/chlorine advanced oxidation process. *Water Research*, 90, 301-308.
- Yang, C., Chowdhury, D., Zhang, Z., Cheung, W. K., Lu, A., Bian, Z., y Zhang, L. (2021). A review of computational tools for generating metagenome-assembled genomes from metagenomic sequencing data. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 6301-6314.
- Zhang, Y., Zhao, M., Cheng, Q., Wang, C., Li, H., Han, X., et al. (2021). Research progress of adsorption and removal of heavy metals by chitosan and its derivatives: A review. *Chemosphere*, 279, 1309

Figura 20.

Segunda imagen por microscopía electrónica de transmisión de Nanoparticulas de magnetita cubiertas con carboximetil quitosano a 100nm

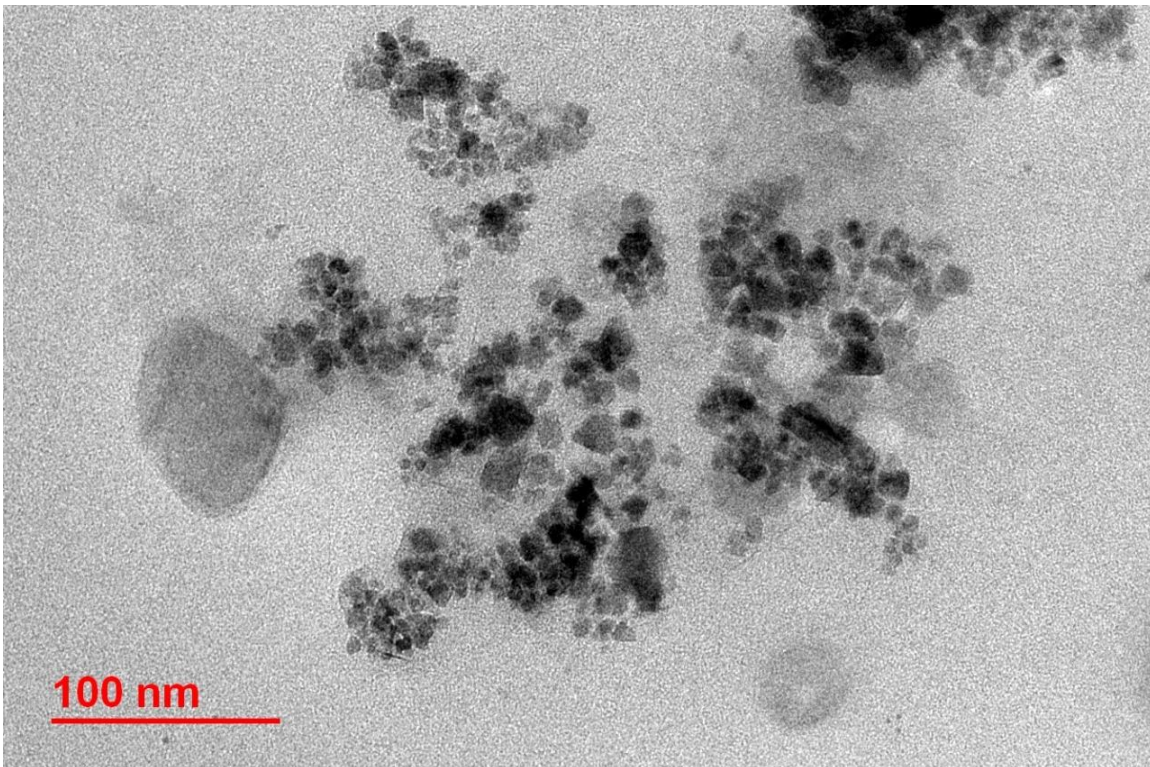


Figura 21.

Imagen por microscopía electrónica de transmisión de Nanopartículas de magnetita cubiertas con carboximetil quitosano a 50nm

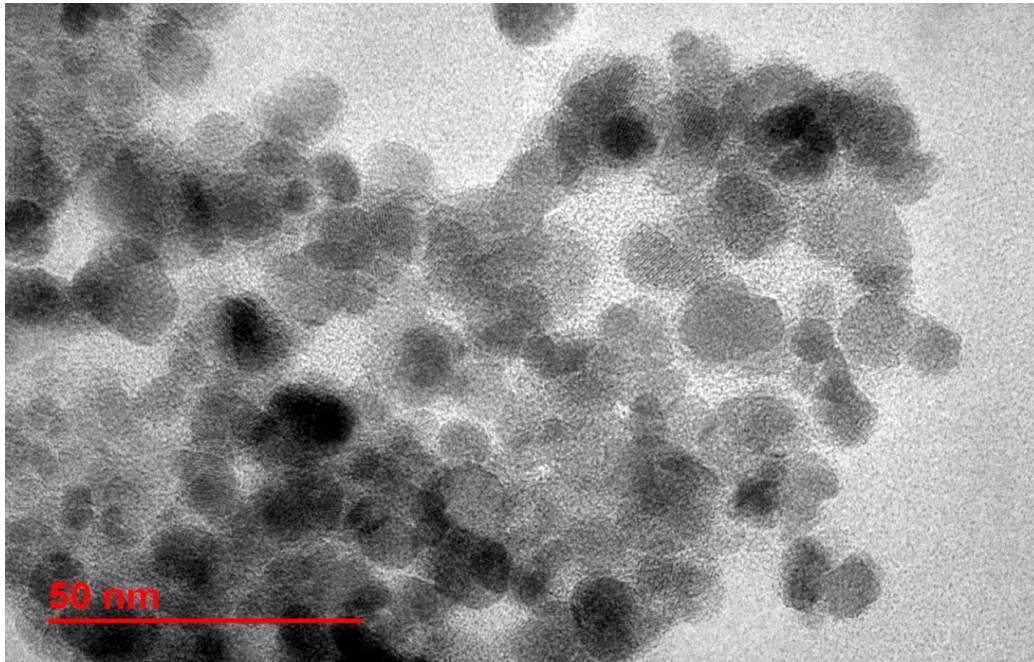


Figura 22.

Imagen por microscopía electrónica de transmisión de Nanopartículas de magnetita cubiertas con carboximetil quitosano a 20nm

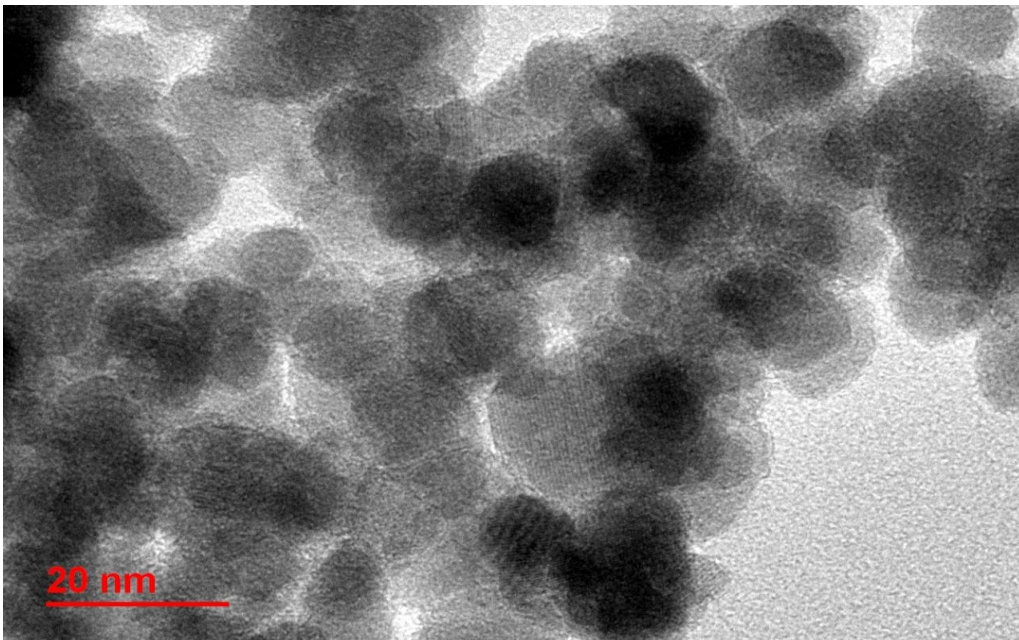


Figura 23.

Estructura de Diclofenaco dibujada con MarvinJS

Absolute

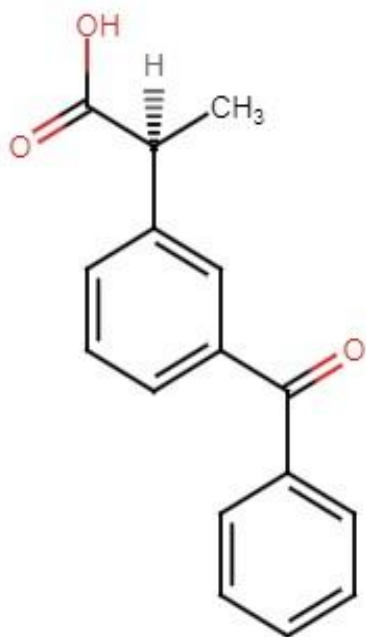


Figura 24.

Estructura de Dexketoprofeno dibujada con MarvinJS

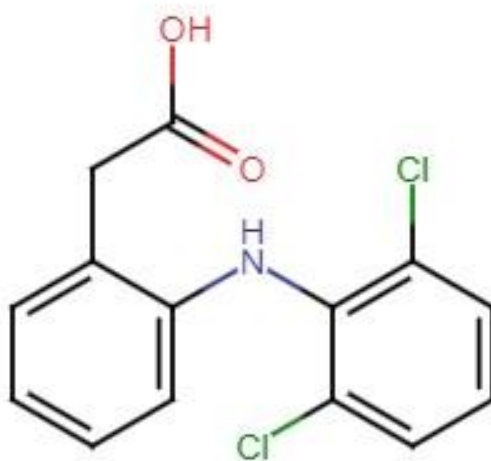


Figura 25.

Estructura de Triclosán dibujada con MarvinJS

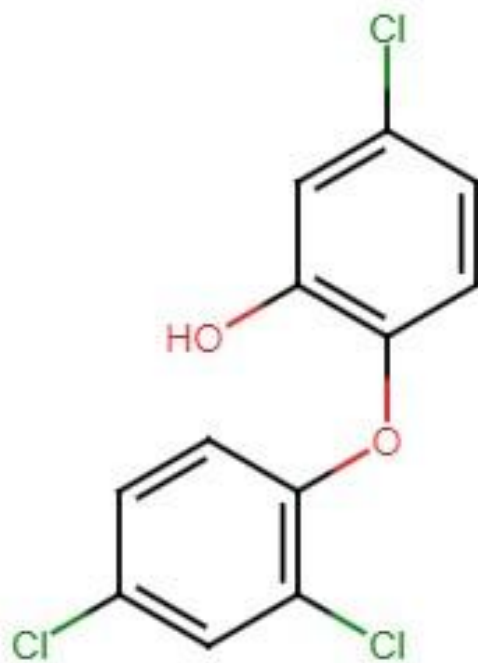


Figura 26.

Espectro de comparación de Dexketoprofeno B3LYP con 6-311+G

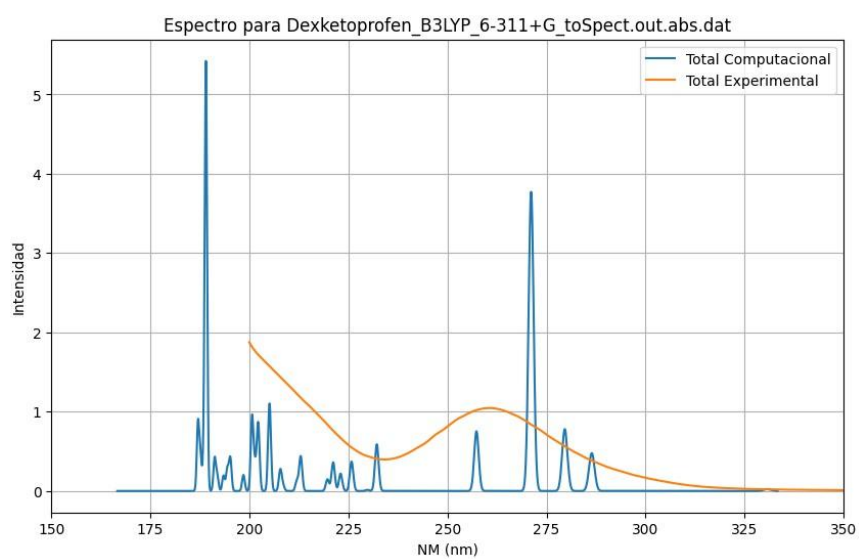


Figura 27.

Espectro de comparación de dexketoprofeno B3LYP con def2-TZVP.

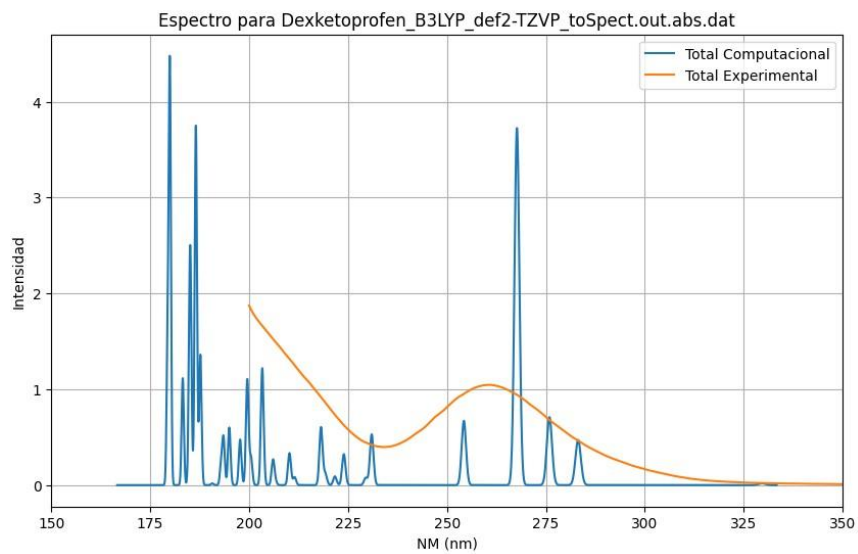


Figura 28.

Espectro de comparación de Dexketoprofeno B3LYP con STO-3G

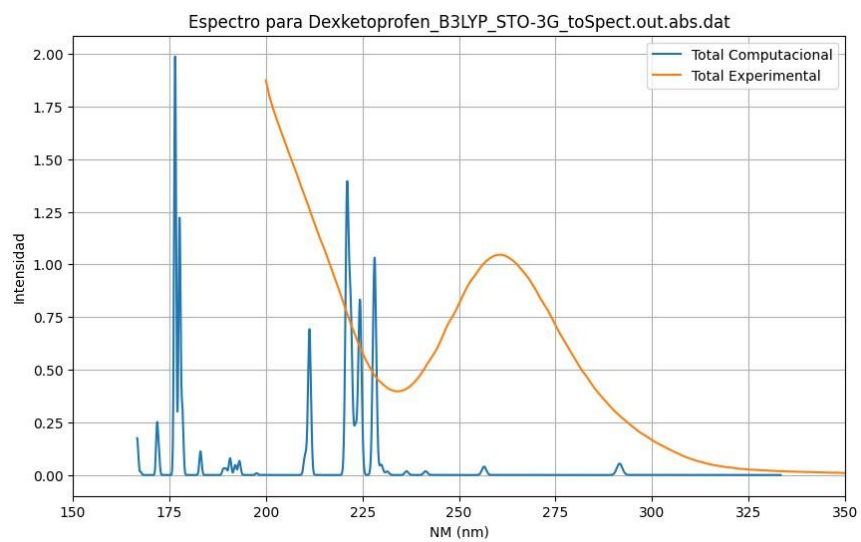


Figura 29.

Espectro de comparación de Dexketoprofeno PBE con 6-311+G

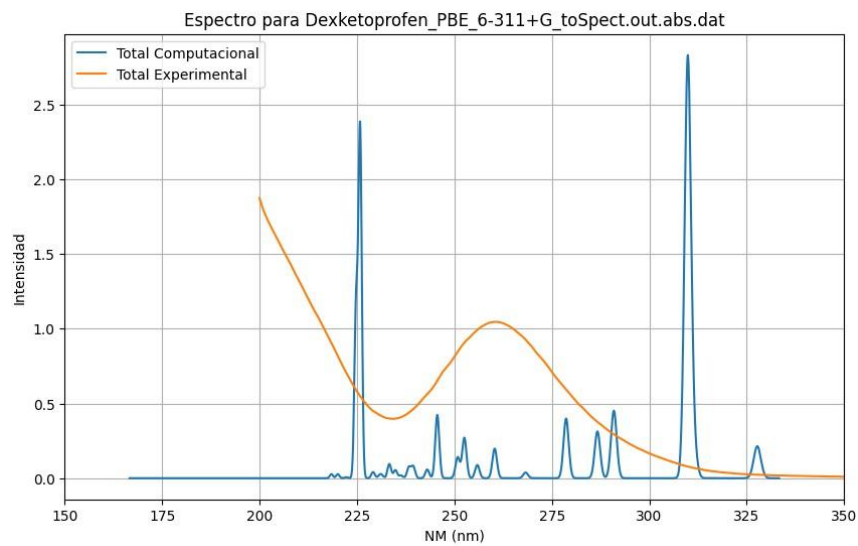


Figura 30.

Espectro de comparación de Dexketoprofeno PBE con def2-TZVP

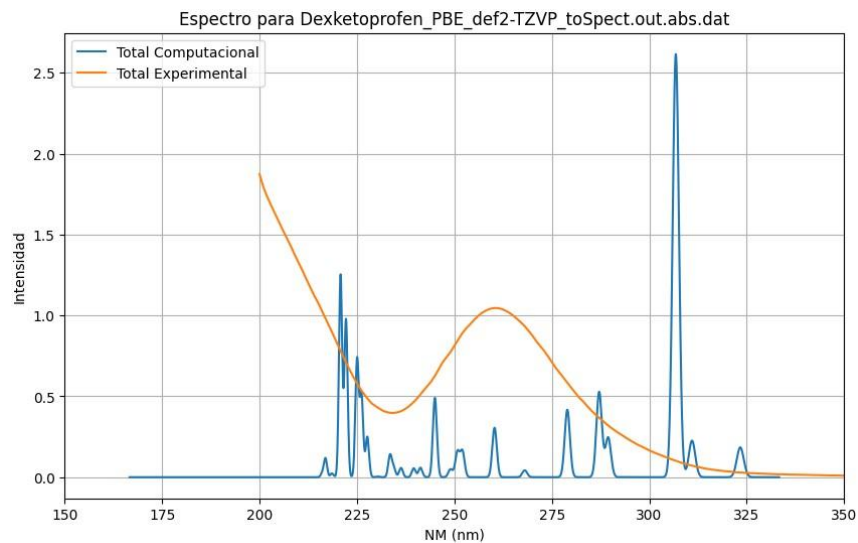


Figura 31.

Espectro de comparación de Dexketoprofeno PBE con STO-3G

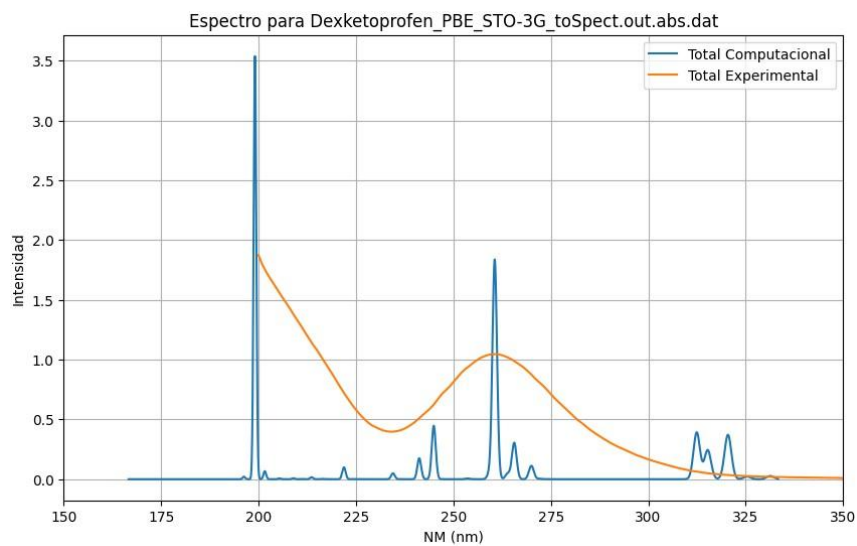


Figura 32.

Espectro de comparación de Dexketoprofeno TPSS con 6-311+G

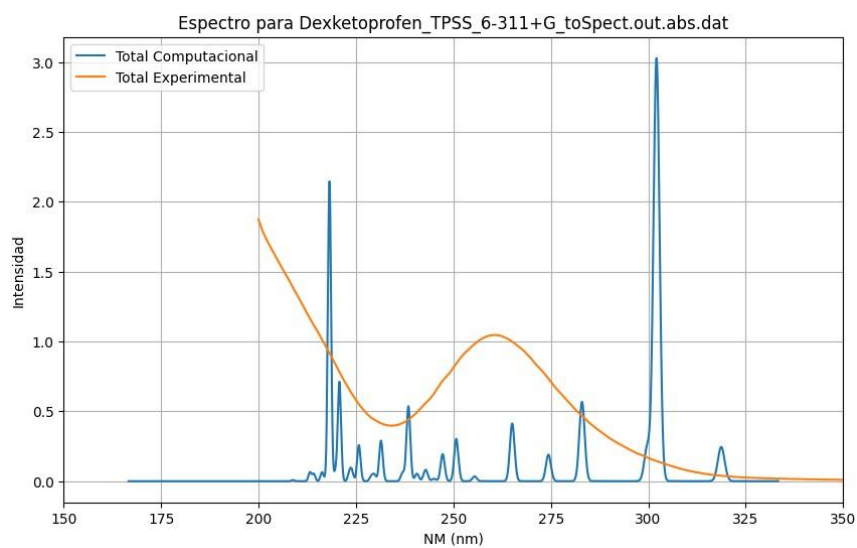


Figura 33.

Espectro de comparación de Dexketoprofeno TPSS con def2-TZVP

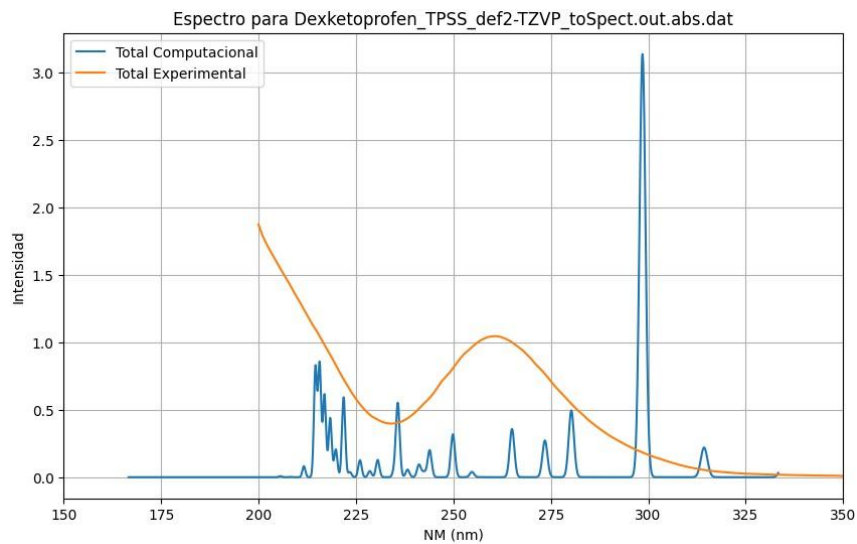


Figura 34.

Espectro de comparación de Dexketoprofeno TPSS con STO-3G

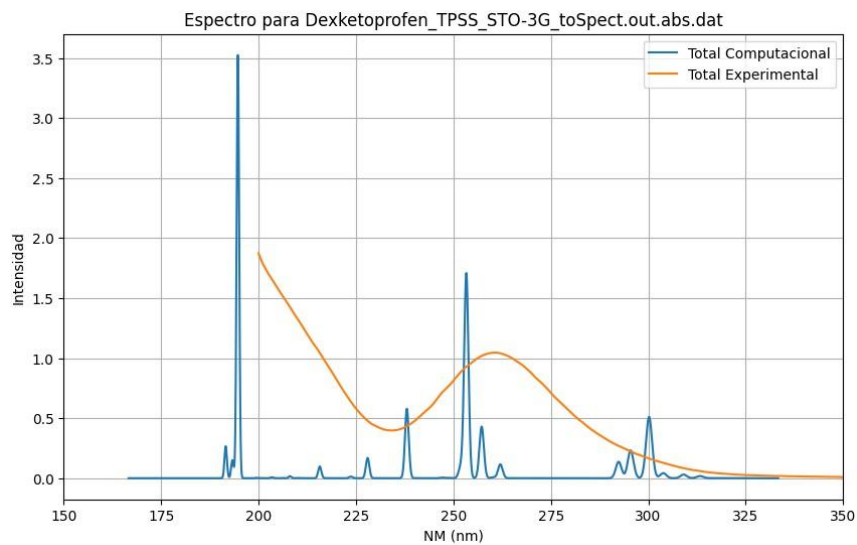


Figura 35.

Espectro de comparación de Diclofenaco B3LYP con 6-311+G

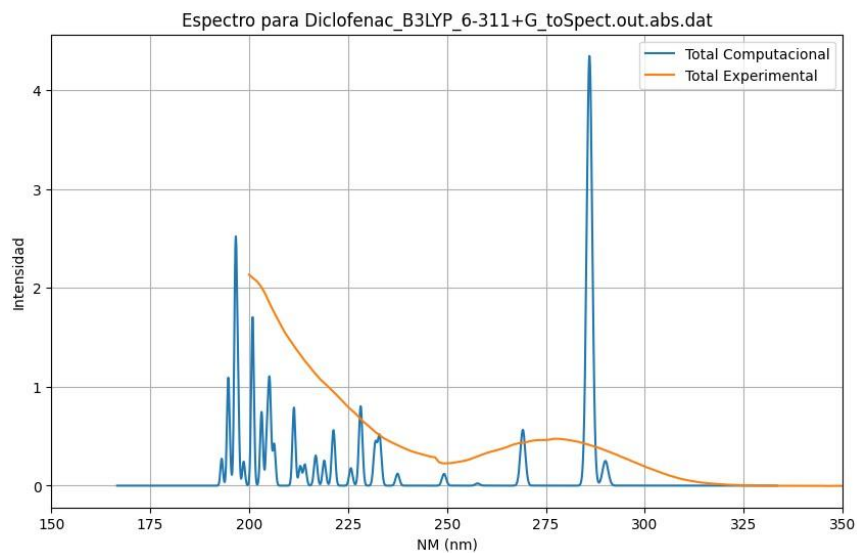


Figura 36.

Espectro de comparación de Diclofenaco B3LYP con def2-TZVP

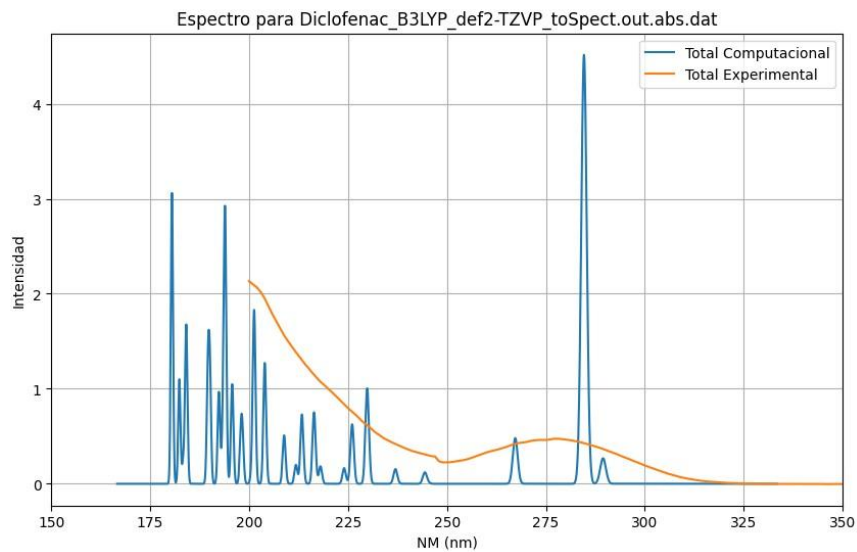


Figura 37.

Espectro de comparación de Diclofenaco B3LYP con STO-3G

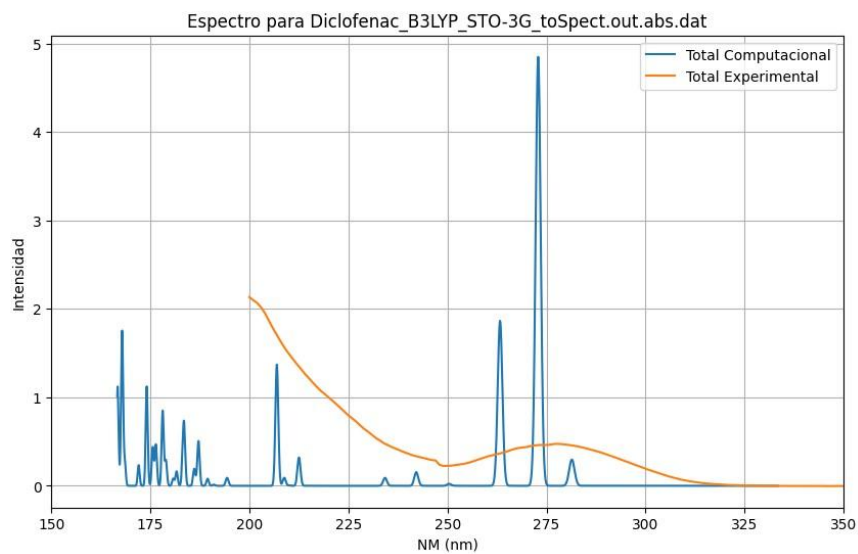


Figura 38.

Espectro de comparación de Diclofenaco PBE con 6-311+G

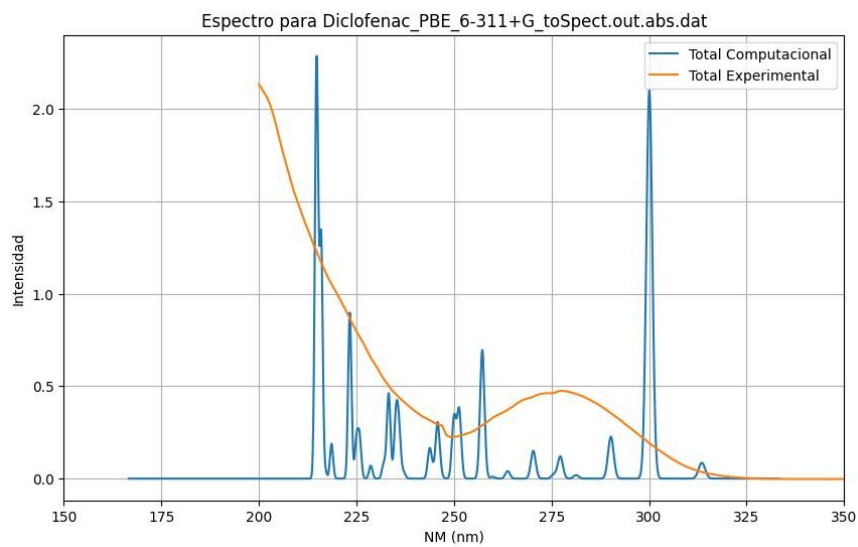


Figura 39.

Espectro de comparación de Diclofenaco PBE con def2-TZVP

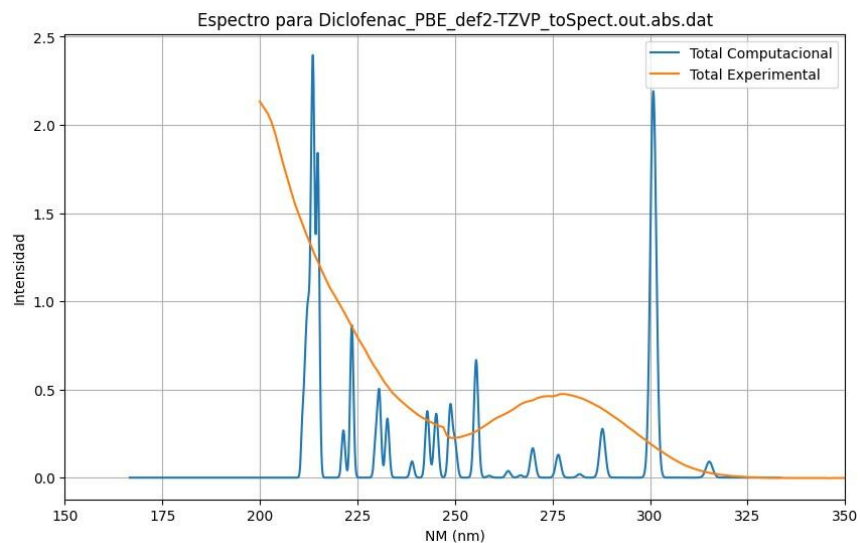


Figura 40.

Espectro de comparación de Diclofenaco PBE con STO-3G

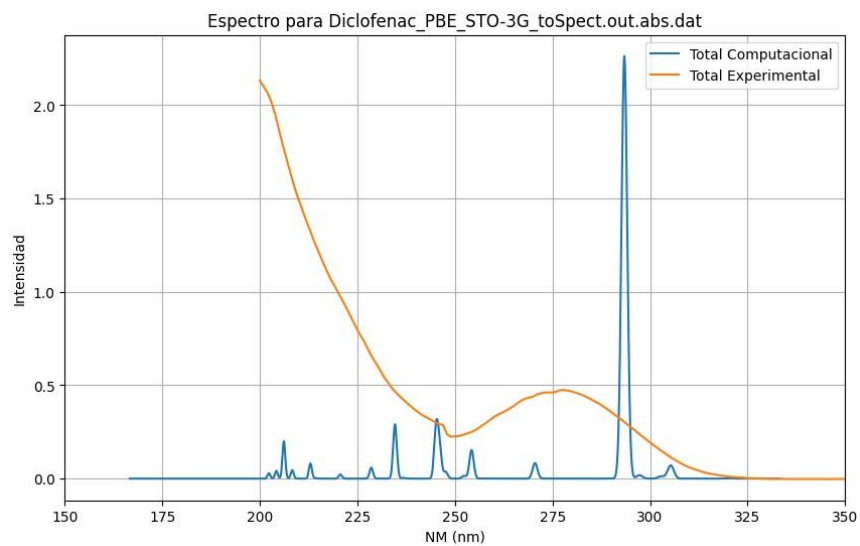


Figura 41.

Espectro de comparación de Diclofenaco TPSS con 6-311+G

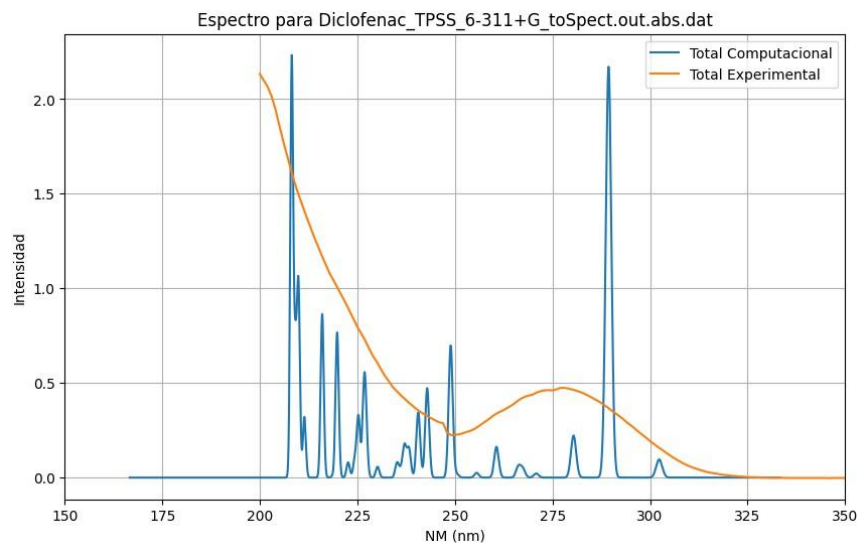


Figura 42.

Espectro de comparación de Diclofenaco TPSS con def2-TZVP

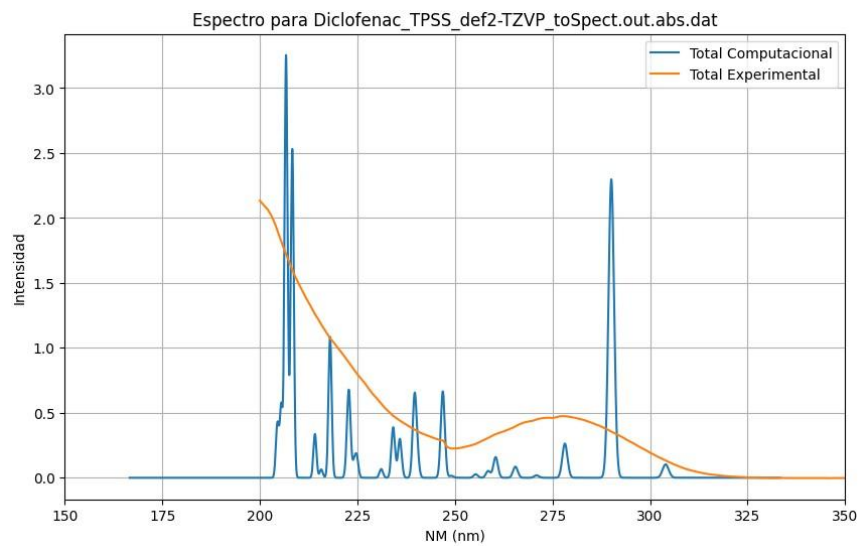


Figura 43.

Espectro de comparación de Diclofenaco TPSS con STO-3G

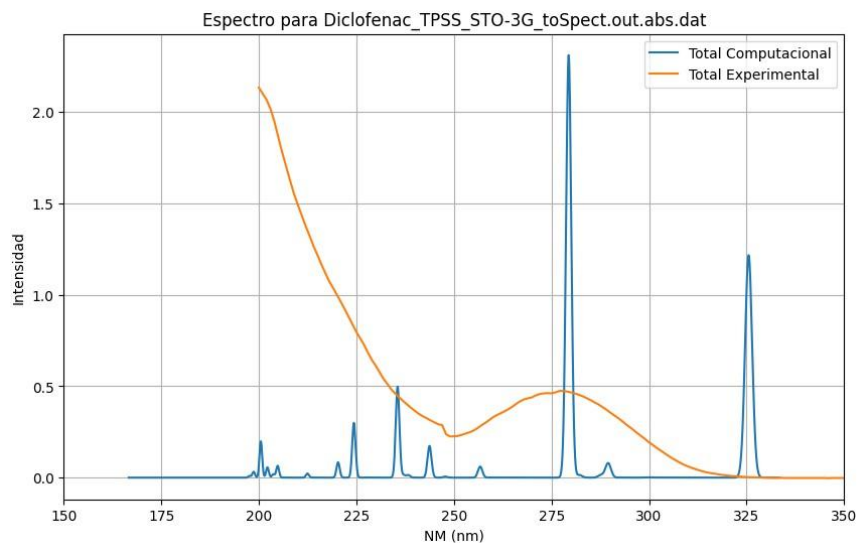


Figura 44.

Espectro de comparación de Ibuprofeno B3LYP con 6-311+G

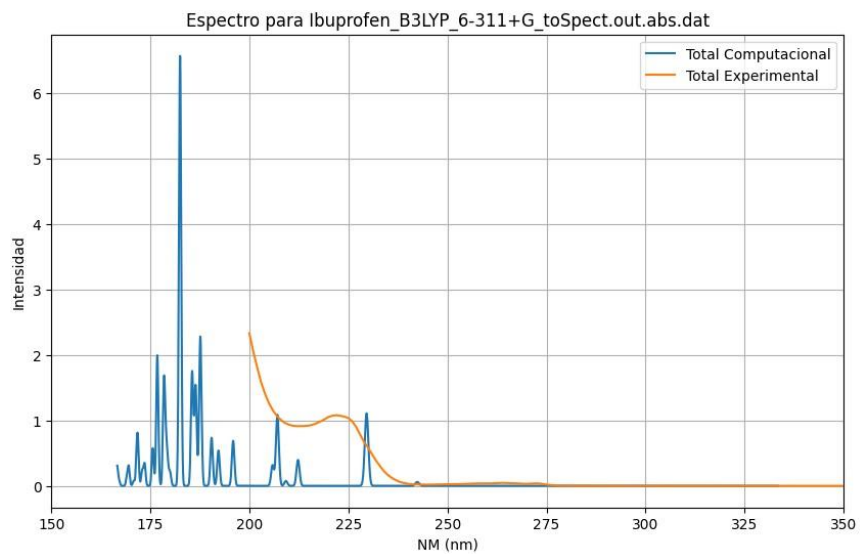


Figura 45.

Espectro de comparación de Ibuprofeno B3LYP con def2-TZVP

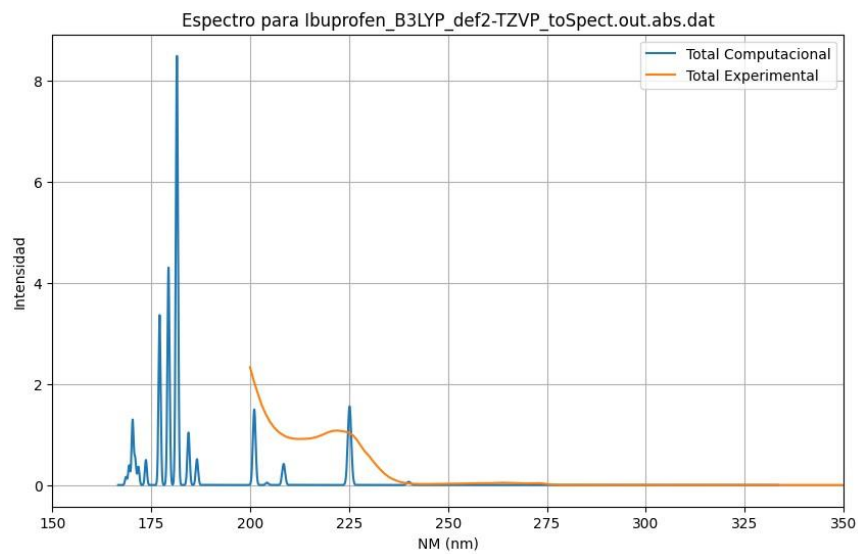


Figura 46.

Espectro de comparación de Ibuprofeno B3LYP con STO-3G

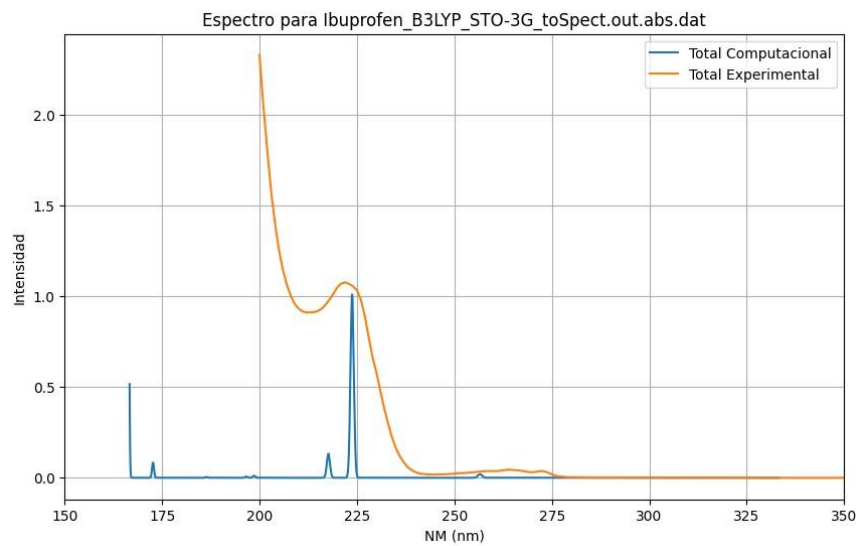


Figura 47.

Espectro de comparación de Ibuprofeno PBE con 6-311+G

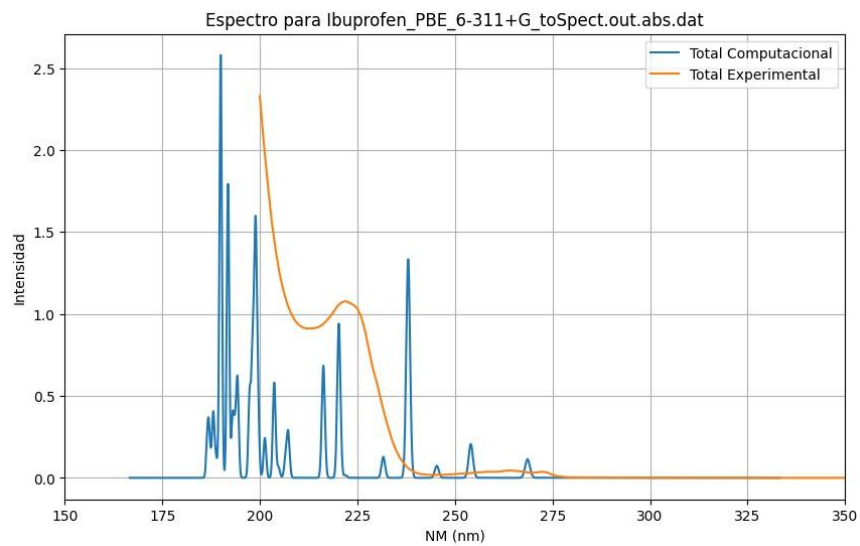


Figura 48.

Espectro de comparación de Ibuprofeno PBE con def2-TZVP

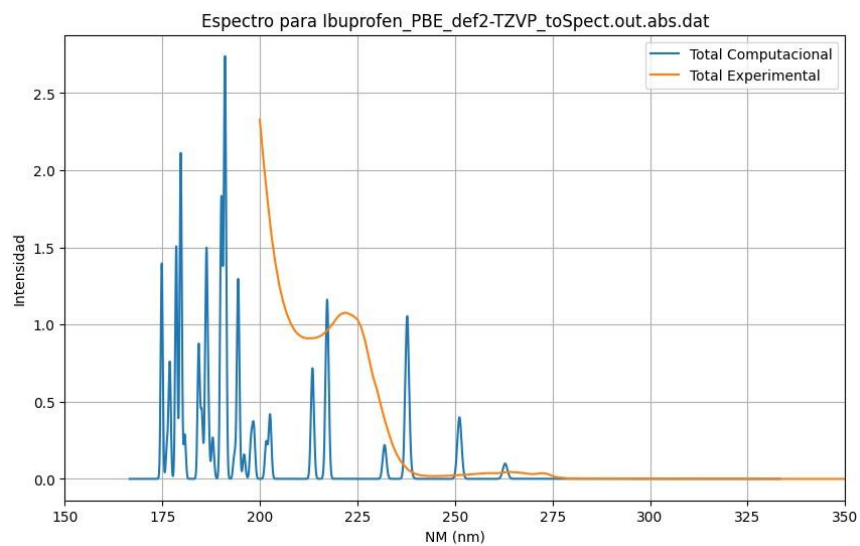


Figura 49.

Espectro de comparación de Ibuprofeno PBE con STO-3G

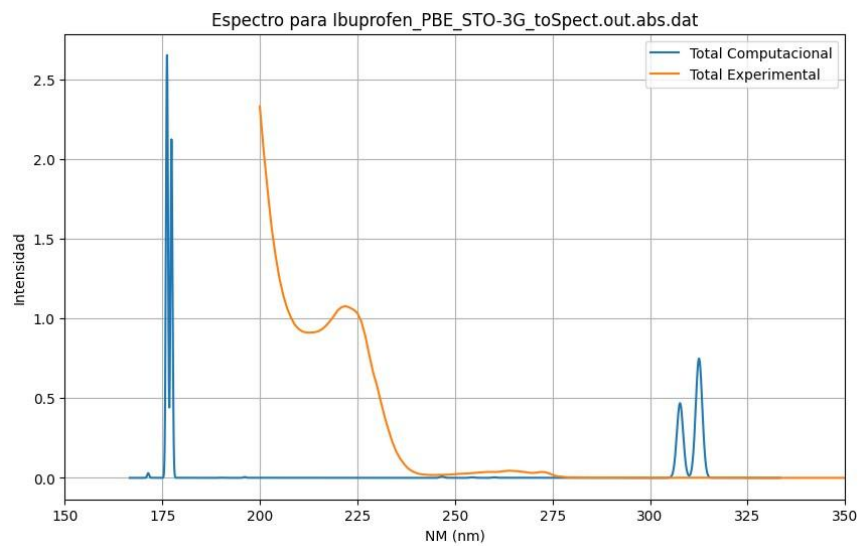


Figura 50.

Espectro de comparación de Ibuprofeno TPSS con 6-311+G

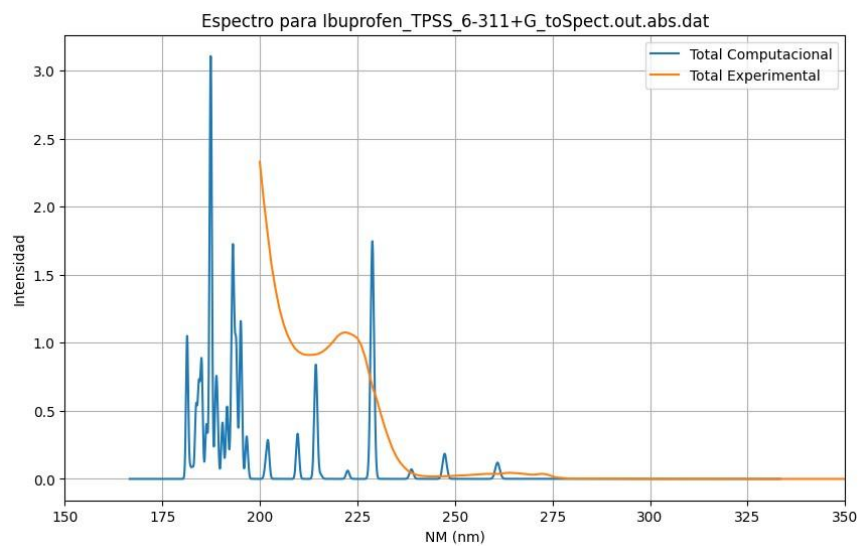


Figura 51.

Espectro de comparación de Ibuprofeno TPSS con def2-TZVP

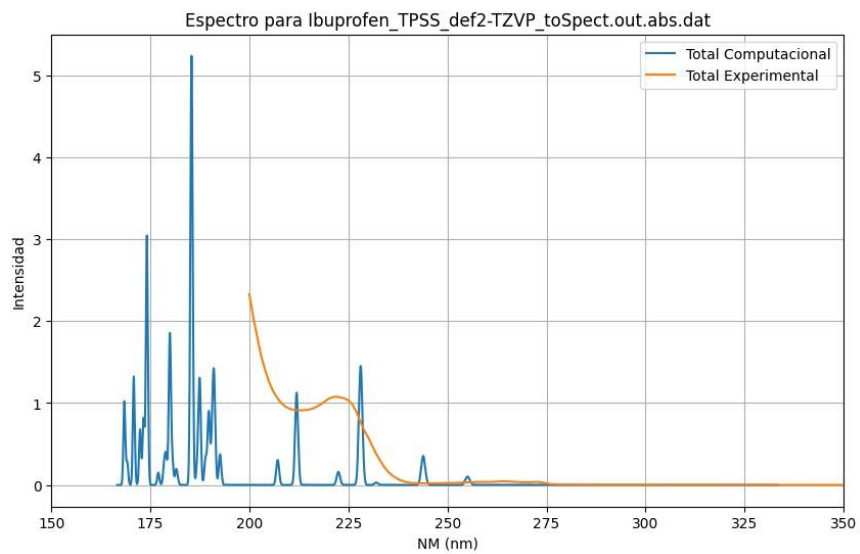


Figura 52.

Espectro de comparación de Ibuprofeno TPSS con STO-3G

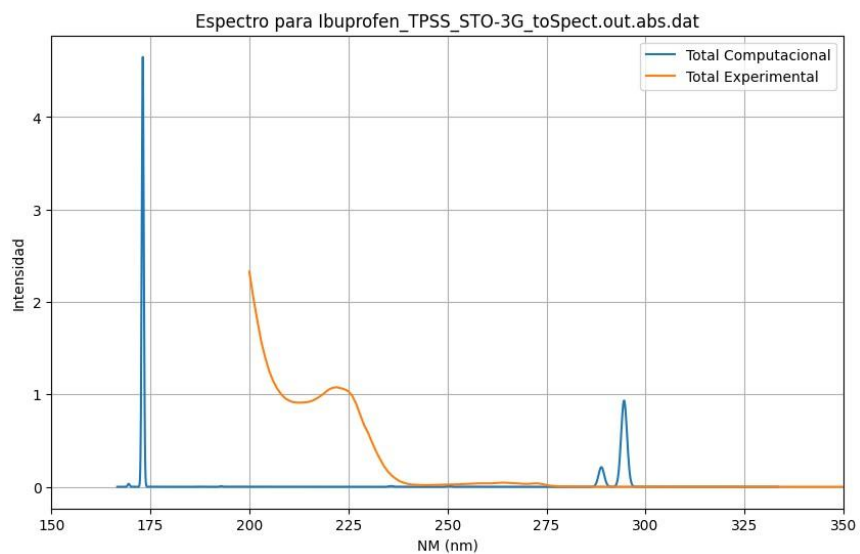


Figura 53.

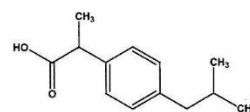
Certificado Ibuprofeno



Certificate of Analysis – Certified Reference Material

IBUPROFEN

Product no.: PHR1004-1G
Lot no.: LRAC5691
Description of CRM: White Powder
Expiry date: 31 July 2024
Storage: Room Temperature
Certificate version: LRAC5691.3 (Note: Certificates may be updated due to Pharmacopeial Lot Changes or the availability of new data. Check our website at: www.sigmaaldrich.com for the most current version.)
Chemical formula: C₁₃H₁₈O₂
Molecular mass: 206.29
CAS No.: 15687-27-1



Analyte	Certified Purity ± associated uncertainty U, U=k · u (k=) (Mass Balance/basis)
Ibuprofen	99.7 % Ucrm = ± 0.3 %, k = 2.0 (as is basis)

Metrological traceability: Traceable to the SI and higher order standards from NIST through an unbroken chain of comparisons. Additional traceability to Primary Standards is established through comparative assay determinations. See "Details on metrological traceability" on page 2.

Measurement method: Where applicable, the certified value is based on a purity determination by mass balance. See "Certification process details" on page 3.

Intended use: Intended for R&D and Analytical Use only. Not for drug, household or other uses.

Minimum sample size: 40 mg

Instructions for handling and correct use: Do not dry, use on the as is basis. The internal pressure of the container may be slightly different from the atmospheric pressure at the user's location. Open slowly and carefully to avoid dispersion of the material. Attachment of a 20 mm aluminum crimp seal recommended for unused portions.

Health and safety information: All chemical reference materials should be considered potentially hazardous and should be used only by qualified laboratory personnel. Please refer to the Safety Data Sheet for detailed information about the nature of any hazard and appropriate precautions to be taken.

Accreditation: Sigma-Aldrich RTC is accredited by the US accreditation authority ANAB as a registered reference material producer AR-1470 in accordance with ISO 17034.

Certificate issue date: 14 April 2022



[Andy Ommen; Quality Control]

[Mark Pooler; Quality Assurance]

Sigma-Aldrich RTC, 2931 Soldier Springs Rd. Laramie, WY 82070, USA;
Tel. 1 307-742-5452; Fax 1 307-855-831-9211; www.sigmaaldrich.com
Sigma-Aldrich RTC is a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

Certificate Page 1 of 7

Certificate version 03



Figura 54.

Certificado Diclofenaco

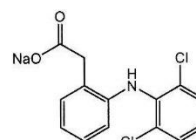
Supelco®

www.sigmaaldrich.com

Certificate of Analysis – Certified Reference Material

DICLOFENAC SODIUM SALT

Product no.: PHR1144-1G
Lot no.: LRAD3320
Description of CRM: White Powder
Expiry date: 28 February 2027
Storage: 2°C - 30°C /Protect from Light
Certificate version: LRAD3320.2 (Note: Certificates may be updated due to Pharmacopeial Lot Changes or the availability of new data. Check our website at: www.sigma-aldrich.com for the most current version.)
Chemical formula: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂
Molecular mass: 318.1
CAS No.: 15307-79-6



Analyte	Certified Purity ± associated uncertainty U, U=k · u (k=) (Mass Balance/basis)
Diclofenac Sodium Salt	99.7 % Ucrm = ± 0.9 %, k = 2.0 (as is basis) 99.7 % Ucrm = ± 0.9 %, k = 2.0 (dried basis)

Metrological traceability: Traceable to the SI and higher order standards from NIST through an unbroken chain of comparisons. Additional traceability to Primary Standards is established through comparative assay determinations. See "Details on metrological traceability" on page 2.

Measurement method: Where applicable, the certified value is based on a purity determination by mass balance. See "Certification process details" on page 3.

Intended use: Intended for R&D and Analytical Use only. Not for drug, household or other uses

Minimum sample size: 10 mg

Instructions for handling and correct use: For USP application, dry at 105°C for three hours prior to use. For BP/EP applications, use on the as is basis. The internal pressure of the container may be slightly different from the atmospheric pressure at the user's location. Open slowly and carefully to avoid dispersion of the material. Attachment of a 20 mm aluminum crimp seal recommended for unused portions.

Health and safety information: All chemical reference materials should be considered potentially hazardous and should be used only by qualified laboratory personnel. Please refer to the Safety Data Sheet for detailed information about the nature of any hazard and appropriate precautions to be taken.

Accreditation: Sigma-Aldrich RTC is accredited by the US accreditation authority ANAB as a registered reference material producer AR-1470 in accordance with ISO 17034.

Certificate issue date: 20 December 2023



[Andy Ommen; Quality Control]

[Shawn Stetler; Quality Assurance]

Sigma-Aldrich RTC, 2931 Soldier Springs Rd. Laramie, WY 82070, USA;
Tel. 1 307-742-5452; Fax 1 307-855-831-9211; www.sigmaaldrich.com
Sigma-Aldrich RTC is a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

Certificate Page 1 of 7

Certificate version 02

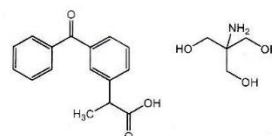


Figura 55.
Certificado Dexketoprofeno



Certificate of Analysis – Certified Reference Material
DEXKETOPROFEN TROMETHAMINE

Product no.: PHR2626-500MG
Lot no.: LRAC6399
Description of CRM: White Powder
Expiry date: 31 May 2024
Storage: Room Temperature
Certificate version: LRAC6399.02 (Note: Certificates may be updated due to Pharmacopeial Lot Changes or the availability of new data. Check our website at: www.sigmaaldrich.com for the most current version.)
Chemical formula: C₂₀H₂₅NO₆
Molecular mass: 375.4
CAS No.: 156604-79-4



Analyte	Certified Purity ± associated uncertainty <i>U</i> , $U = k \cdot u$ ($k =$) (Mass Balance/basis)
Dexketoprofen Tromethamine	99.8 % U_{CRM} = ± 0.5 %, k = 2.0 (as is basis) There is a 1.85% (0.0185 mg/mg) levo-ketoprofen impurity.

Metrological traceability: Traceable to the SI and higher order standards from NIST through an unbroken chain of comparisons. Additional traceability to Primary Standards is established through comparative assay determinations. See "Details on metrological traceability" on page 2.

Measurement method: Where applicable, the certified value is based on a purity determination by mass balance. See "Certification process details" on page 3.

Intended use: Intended for R&D and Analytical Use only. Not for drug, household or other uses.

Minimum sample size: 10 mg

Instructions for handling and correct use: Do not dry, use on the as is basis. The internal pressure of the container may be slightly different from the atmospheric pressure at the user's location. Open slowly and carefully to avoid dispersion of the material. Attachment of a 20 mm aluminum crimp seal recommended for unused portions.

Health and safety information: All chemical reference materials should be considered potentially hazardous and should be used only by qualified laboratory personnel. Please refer to the Safety Data Sheet for detailed information about the nature of any hazard and appropriate precautions to be taken.

Accreditation: Sigma-Aldrich RTC is accredited by the US accreditation authority ANAB as a registered reference material producer AR-1470 in accordance with ISO 17034.

Certificate issue date: 22 June 2021



Andy Ommen

[Andy Ommen; Quality Control]

Mark Pooler

[Mark Pooler; Quality Assurance]