

# Aminoácidos no esenciales en la síntesis de nanopartículas de oro y sus potenciales aplicaciones

Ana Aguilera-Juárez, Carlos Angulo, Elizabeth Monreal Escalante y  
Luis Hernández Adame

## Resumen

Los aminoácidos son moléculas de gran importancia en la nutrición de los seres humanos. No obstante, hoy día en la ciencia de materiales, su uso se ha extendido hacia desarrollar métodos de síntesis, en los que se emplean aminoácidos como precursores reductores y estabilizadores, para obtener productos de interés. En este sentido, este trabajo aborda de manera sencilla el porqué estas biomoléculas poseen la capacidad de reducir sales de metales nobles, dando como resultado nanopartículas metálicas, como, por ejemplo, la formación de nanopartículas de oro (AuNPs).

**Palabras clave:** aminoácido, nanopartículas, agentes reductores.

## ***NON-ESSENTIAL AMINO ACIDS IN GOLD NANOPARTICLES SYNTHESIS***

## Abstract

Amino acids are molecules with great importance in human nutrition. However, nowadays in Materials Science, their use has been extended to develop novel synthesis methods where amino acids function as reducing and stabilizing precursors to obtain products of interest. In this sense, this work addresses in a simple way why these biomolecules can reduce noble metal salts, resulting in metallic nanoparticles, such as the formation of gold nanoparticles (AuNPs).

**Keywords:** amino acid, nanoparticles, reducing agents.

Recepción: 04/11/2020. Aprobación: 05/03/2021.

DOI: <http://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2021.22.3.10>



**Ana Aguilera-Juárez**

[aaguilera@pg.cibnor.mx](mailto:aaguilera@pg.cibnor.mx)  
[orcid.org/0000-0002-2776-9990](https://orcid.org/0000-0002-2776-9990)

Es Ingeniera Bioquímica, con especialidad en Ingeniería Ambiental por el Instituto Tecnológico de México. Maestra en Ciencias en Uso, Manejo y Preservación de los Recursos Naturales (Agricultura en Zonas Áridas) por el Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste (CIBNOR) y miembro del grupo de Inmunología y Vacunología del CIBNOR.

**Carlos Angulo**

[eangulo@cibnor.mx](mailto:eangulo@cibnor.mx)  
[orcid.org/0000-0002-7965-1679](https://orcid.org/0000-0002-7965-1679)

Es Ingeniero Zootecnista por la Universidad Autónoma de Baja California Sur y Doctor en Ciencias en Uso, Manejo y Preservación de los Recursos Naturales (Biotecnología) por el CIBNOR. Actualmente es investigador y miembro del Grupo de Inmunología y Vacunología del CIBNOR. Su interés de investigación se centra en el desarrollo de vacunas, probióticos e inmunoestimulantes para animales y seres humanos. Ha publicado más de 90 artículos en revistas del Journal Citation Reports (JCR) y formado más de 30 estudiantes de pregrado y posgrado.

**Elizabeth Monreal Escalante**

[emonreal@cibnor.mx](mailto:emonreal@cibnor.mx)  
[orcid.org/0000-0002-2798-6151](https://orcid.org/0000-0002-2798-6151)

Es Química Farmacobióloga, egresada de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), con Maestría y Doctorado en Ciencias en Bioprocesos también de la UASLP. Actualmente es investigadora Cátedra-CONACYT adscrita al CIBNOR, miembro del Grupo de Inmunología y Vacunología, y desarrolla una nueva línea de investigación en agronanobiotecnología. Sus intereses de investigación están centrados en el diseño, análisis y evaluación de antígenos vacunales producidos en plantas y microalgas, y en la aplicación de la agronanobiotecnología como herramienta contra enfermedades infecciosas en plantas y cultivos de interés regional. Ha publicado más de 30 artículos en revistas del JCR y participa en la formación de alumnos de pregrado y posgrado.

**Luis Hernández Adame**

[ladame@cibnor.mx](mailto:ladame@cibnor.mx)  
[orcid.org/0000-0002-0188-7526](https://orcid.org/0000-0002-0188-7526)  
Researchgate: Luis-Hernandez-Adame

Es Doctor en Ciencia e Ingeniería de Materiales egresado de la UASLP. Actualmente es investigador en el CIBNOR y miembro del Grupo de Inmunología y Vacunología del mismo centro. Sus líneas de investigación se enfocan en el desarrollo de nanomateriales y nanotecnología aplicados en la salud humana, vegetal y animal. Sus proyectos vigentes son el desarrollo de nanovacunas contra enfermedades virales y el desarrollo de agronanofertilizantes y nanopesticidas. Ha publicado más de 20 artículos científicos y participa en la formación de recursos humanos de licenciatura y posgrado.

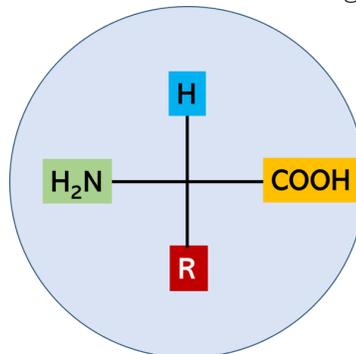
## Introducción

Normalmente, al escuchar la palabra *aminoácidos* vienen a nuestra mente conceptos relacionados con la nutrición y alimentación. Y si es bien sabido que algunos de los aminoácidos que nuestro cuerpo necesita son obtenidos a partir de la ingesta de alimentos, tal vez no sea tan conocido que son la base para la formación de las proteínas, por lo que resultan fundamentales para que nuestro cuerpo realice infinidad de procesos. Asimismo, en la actualidad se ha demostrado que estas moléculas tienen aplicaciones innovadoras en ciencias distintas a las biológicas. Las propiedades fisicoquímicas de los aminoácidos propician que sean estructuras útiles en áreas como la ciencia de materiales y la nanotecnología<sup>1</sup>.

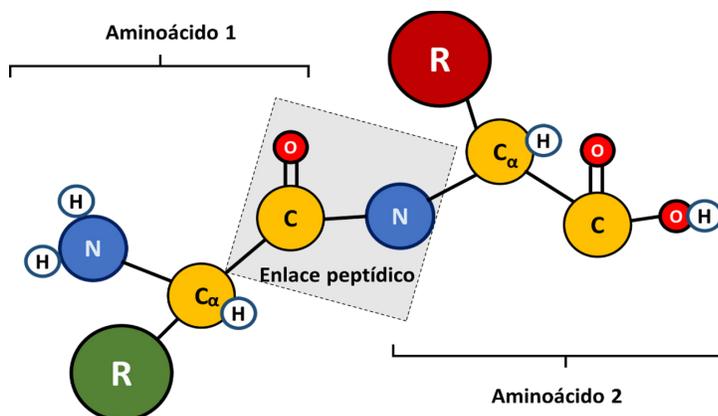
## ¿Qué son los aminoácidos químicamente?

Los aminoácidos (aa) son moléculas orgánicas compuestas principalmente de los elementos nitrógeno (N), hidrógeno (H), oxígeno (O) y carbono (C). Estos elementos a su vez dan lugar a dos grupos funcionales característicos de los aminoácidos: el grupo amino ( $-NH_2$ ) y carboxilo ( $-COOH$ ) (Lehninger *et al.*, 2000), los cuales pueden formar enlaces peptídicos que dan lugar a estructuras proteicas. Un esquema representativo de un aminoácido se muestra en la figura 1.

**Figura 1.** Representación de la estructura general de un aminoácido (aa). Los grupos amina ( $-H_2N$ ) y carboxilo ( $-COOH$ ) están unidos por un carbono alfa ( $-C_\alpha$ ). Este último además se une con un átomo de hidrógeno (H) y el grupo R, que otorga identidad a cada aa.



**Figura 2.** Esquema del enlace peptídico entre dos aminoácidos (aa) para formar péptidos y proteínas.



La unión de dos aminoácidos mediante un enlace amida (peptídico) da lugar a un dipéptido (ver esquema en figura 2). Si se uniera un tercer aminoácido se daría lugar a un tripéptido, y así sucesivamente hasta formar un *polipéptido* (10-50 aminoácidos) o una *proteína* (más de 50 aminoácidos). En la

<sup>1</sup> La nanotecnología es la ciencia que se encarga del estudio y manipulación de la materia a un nivel de átomos y moléculas.

estructura del aminoácido, el primer carbono que se encuentra a continuación del carbono del grupo carboxilo se denomina *carbono alfa* ( $\alpha$ ) (ver figura 2). Además, los aminoácidos cuentan con un grupo funcional "R" que diferencia a un aminoácido de otro (Mathews *et al.*, 1998).

Para el ser humano, los aminoácidos existentes capaces de formar proteínas son 20: alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, fenilalanina, glicina, glutamato, glutamina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, prolina, serina, tirosina, treonina, triptófano y valina. No obstante, existen dos aminoácidos más que pueden ser encontrados en organismos procariontes y arqueas: la selenocisteína y la pirrolisina.

## ¿Cómo se clasifican los aminoácidos?

Según su obtención, propiedades fisicoquímicas o estructura, los aminoácidos se pueden clasificar atendiendo:

- La capacidad de ser generados o no por el cuerpo del ser humano.
- Las propiedades de su cadena lateral.
- La ubicación del grupo amino ( $\text{NH}_3$ ).

En la tabla 1 se muestra un resumen de la clasificación de los aminoácidos dependiendo de diferentes criterios.

Atendiendo a:	Clasificación	Aminoácidos
Su obtención. La capacidad de ser generados por el cuerpo del ser humano	Esenciales. El cuerpo no los produce, son obtenidos de la dieta	Leucina (Leu, L) Fenilalanina (Phe, F) Isoleucina (Ile, I) Triptófano (Trp, W) Valina (Val, V) Treonina (Thr, T) Metionina (Met, M) Histidina (His, H) Lisina (Lys, K) Arginina (Arg, R)
	No esenciales. Producidos por el cuerpo	Alanina (Ala, A) Ácido glutámico (Glu, E) Arginina (Arg, R) Glutamina (Gln, Q) Asparagina (Asn, N) Glicina (Gly, G) Ácido aspártico (Asp, D) Prolina (Pro, P) Cisteína (Cys, C) Serina (Ser, S) Tirosina (Tyr, Y)

**Tabla 1.** Clasificación de los aminoácidos atendiendo criterios de obtención, propiedades fisicoquímicas de su cadena lateral o estructura.

Propiedades fisicoquímicas de su cadena lateral	Neutros polares, polares o hidrófilos	Serina (Ser, S) Asparagina (Asn, N) Treonina (Thr, T) Tirosina (Tyr, Y) Glutamina (Gln, Q) Cisteína (Cys, C) Glicina (Gly, G)
	Neutros no polares, apolares o hidrófobos	Alanina (Ala, A) Metionina (Met, M) Valina (Val, V) Prolina (Pro, P) Leucina (Leu, L) Isoleucina (Ile, I) Fenilalanina (Phe, F)
	Con carga negativa o ácidos	Ácido aspártico (Asp, D) Ácido glutámico (Glu, E)
	Con carga positiva o básicos	Lisina (Lys, K) Histidina (His, H) Arginina (Arg, R) Fenilalanina (Phe, F)
	Aromáticos	Tirosina (Tyr, Y); Triptófano (Trp, W)
Estructura. La ubicación del grupo amino (NH <sub>3</sub> )	Alfa-aminoácidos	El grupo amino está ubicado en el carbón 2 de la cadena
	Beta-aminoácidos	El grupo amino está ubicado en el carbón 3 de la cadena
	Gamma-aminoácidos	El grupo amino está ubicado en el carbón 4 de la cadena

En paréntesis se puede observar la abreviación de 3 letras y el símbolo de cada aminoácido.

## Aminoácidos afines a metales

Como se observó en la tabla 1, algunos aminoácidos pueden ser clasificados en más de una categoría debido a su funcionalidad, estructura y características propias de los grupos funcionales que los conforman. Recientemente, se ha demostrado que aminoácidos no esenciales, como la cisteína y la lisina, presentan afinidad para formar complejos con metales como el oro y la plata. Dicha afinidad se debe al grupo R de cada aminoácido, que presenta alta electronegatividad con potencial reductor<sup>2</sup> (Petean *et al.*, 2008). En este sentido, la cisteína ha demostrado tener afinidad por el oro (Rodríguez-Zamora *et al.*, 2021), por lo que ha sido empleada como agente estabilizante en la síntesis de nanopartículas de oro (partículas cuyo tamaño no rebasa los 100 nanómetros<sup>3</sup>, AuNPs). Del mismo modo, la tirosina es otro aminoácido que además de poseer potencial reductor

<sup>2</sup> Un nanómetro es el equivalente a una milmillonésima parte de un metro (1 nm = 10<sup>-9</sup> m).

<sup>3</sup> La estructura del grupo R de los aminoácidos puede formar una nube de electrones con capacidad de formar enlaces químicos con algunos iones metálicos

puede actuar como estabilizador cuando se encuentra formando parte de la estructura de un péptido. La propiedad reductora de la tirosina se debe a la presencia de un anillo bencénico altamente electronegativo que es el responsable de atraer y reducir oro catiónico ( $\text{Au}^{3+}$ ), para la formación de AuNPs. En el caso de la cisteína, su propiedad estabilizadora se debe principalmente a la presencia del elemento azufre (S), que integra a un grupo sulfhidrilo (-SH), que forma un enlace covalente<sup>4</sup> con la superficie de la AuNP (Wang *et al.*, 2021; ver figuras 3 y 4).

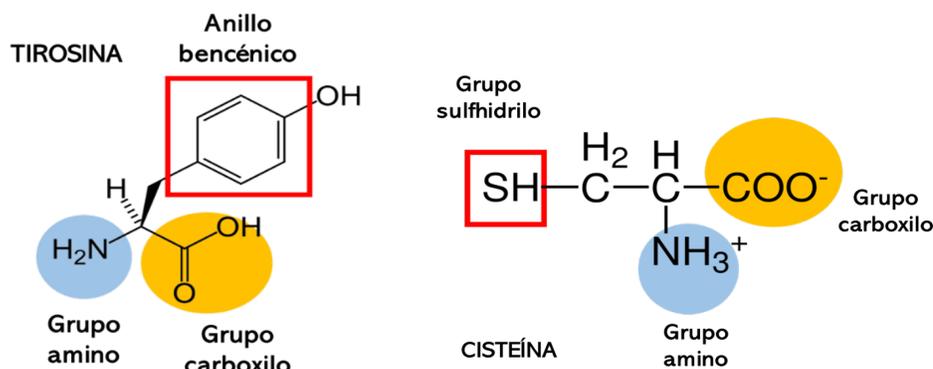


Figura 3 (izquierda). Estructura de la tirosina.

Figura 4 (derecha). Estructura de la cisteína.

## Formación de nanopartículas de oro empleando cisteína

En este trabajo, hablaremos de la obtención de AuNPs y su estabilización con cisteína, al emplear la sal de tricloruro de oro ( $\text{AuCl}_3$ ) como solución precursora del metal<sup>5</sup> y el borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) como agente reductor<sup>6</sup>. Para generar la AuNP, es necesario, en primera instancia, la síntesis de una "semilla" (núcleo de la AuNP). La semilla puede incrementar su tamaño al adicionar más sales de oro y agente reductor a la reacción, y así, alcanzar la dimensión en nanómetros que se desee. El  $\text{NaBH}_4$  es un compuesto capaz de reducir el oro catiónico (ion de oro con carga positiva,  $\text{Au}^{3+}$ ) obtenido del  $\text{AuCl}_3$ , a oro metálico (ion de oro con valencia cero,  $\text{Au}^0$ ). Dicha reducción da como resultado la formación de la nanopartícula. Una vez que la reducción se lleva a cabo, la cisteína se adsorbe en la superficie de la AuNP mediante reacciones de intercambio de ligandos, o bien, puede unirse a moléculas que fueron adsorbidas a la superficie metálica durante el crecimiento de la AuNP (Hernandez-Adame *et al.*, 2019).

Cabe destacar que el recubrimiento de las AuNPs con aminoácidos como cisteína se considera el método predilecto para su posterior biofuncionalización. Esto debido a que el grupo amino libre de la cisteína, que no reaccionó con otra molécula o grupo funcional durante la síntesis, tiene la capacidad de formar enlaces covalentes y/o amida con moléculas como péptidos e incluso proteínas completas. Además, la AuNP estabilizada con cisteína posee carga superficial positiva derivada del grupo funcional ( $\text{NH}_3$ ) de este mismo aa. Por lo anterior, la AuNP resulta ser aún más interesante, ya que su carga es afín a biomoléculas de carga negativa como el ADN para que puedan interactuar. Adicionalmente, las AuNPs con carga positiva tienen mayor aplicación biológica que aquellas cargadas

<sup>4</sup> Un enlace covalente se forma cuando los elementos químicos comparten uno o más pares de electrones de su último orbital para formar una molécula, y alcanzan con esto un octeto estable.

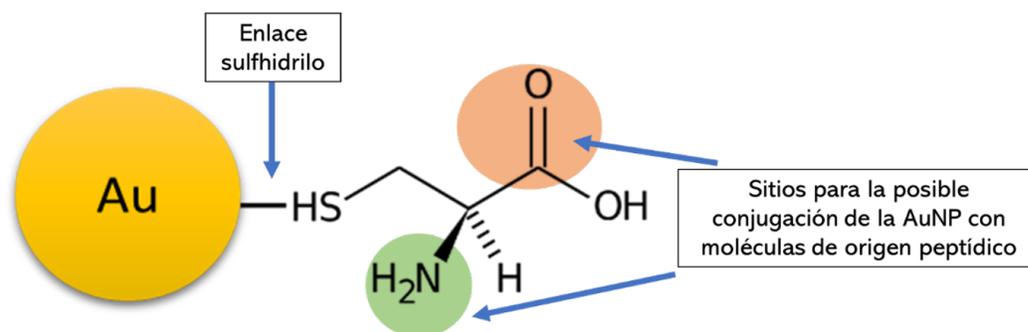
<sup>5</sup> Una *solución precursora* es una sustancia formada por los elementos químicos necesarios para producir un nuevo compuesto químico.

<sup>6</sup> Un *agente reductor* es un compuesto o sustancia química que cede electrones a un agente oxidante.

negativamente (Petean *et al.*, 2008; Monacu *et al.*, 2009; Majzik *et al.*, 2009). De hecho, las AuNPs que poseen carga negativa son estabilizadas con moléculas distintas a los aminoácidos, como el caso del citrato de sodio ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ), donde se emplea el método de Turkevich<sup>7</sup> para su estabilización.

## Aplicaciones de nanopartículas de oro sintetizadas con cisteína

Las AuNPs que poseen carga superficial positiva tienen más afinidad por los sistemas biológicos. Esta misma carga las hace candidatas para ser funcionalizadas con moléculas de carga negativa, ya que las cargas opuestas se atraen y la unión entre la molécula negativa y la AuNP con carga positiva sería posible. Sumado a lo anterior, estas AuNPs pueden ser conjugadas (unidas) a compuestos de origen peptídico, ya que el grupo amino y carboxilo es susceptible a formar enlaces amida (peptídicos) covalentes (ver figura 5).



**Figura 5.** Estructura de la AuNP estabilizada con cisteína. Se muestran los sitios posibles de conjugación. El grupo  $-\text{NH}_2$  dota a la nanopartícula de una carga superficial positiva

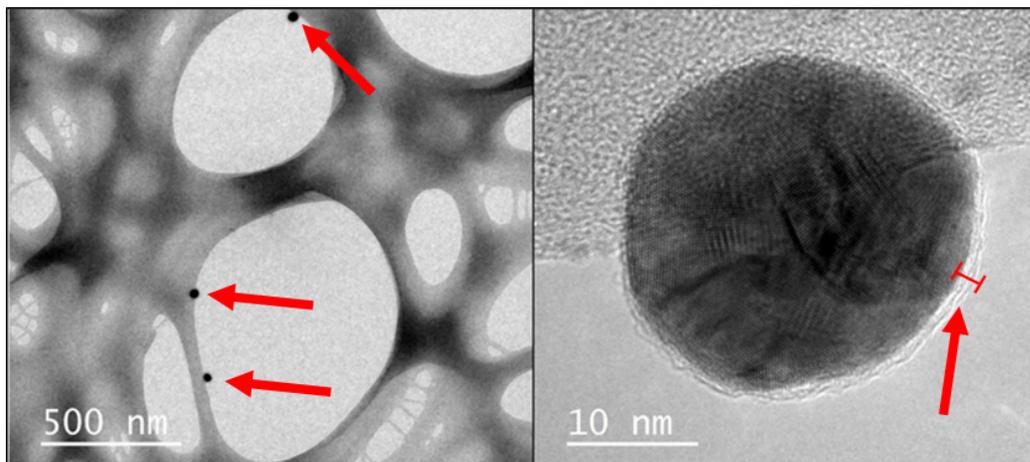
Actualmente se encuentran en desarrollo AuNPs que se encargan del transporte y liberación (vehículos de entrega) de material genético (Guo *et al.*, 2015). El empleo de nanopartículas en el área de vacunología ha dado lugar a la nanovacunología. En el caso específico de las AuNPs cargadas positivamente, no se encuentran al momento prototipos de nanovacunas donde se emplee este sistema. Sin embargo, resulta atractivo el estudio del posible uso de estas nanopartículas en el desarrollo de nanovacunas contra enfermedades infecciosas.

En el grupo de Inmunología y Vacunología (GIV), del Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste (CIBNOR), se ha realizado la síntesis de AuNPs con cisteína como agente estabilizador para su posible uso como vehículos de entrega de vacunas. Al momento se han sintetizado AuNPs de diámetros desde los 2 a 56 nm, las cuáles han demostrado ser bioseguras dadas la baja toxicidad que presentaron en ensayos *in vitro*<sup>8</sup> con células de bazo de ratón. Además, se demostró que poseen estabilidad química al ser sometidas a diferentes concentraciones de pH en solución. En la figura 6 se muestran imágenes obtenidas por micrografía electrónica de transmisión de las AuNPs sintetizadas con  $\text{AuCl}_3$  y estabilizadas con cisteína, las cuales presentaron un tamaño de 28 nm.

<sup>7</sup> El método Turkevich es la técnica más utilizada para producir AuNPs. En este, se utiliza el citrato de sodio como agente reductor y estabilizador.

<sup>8</sup> Un ensayo *in vitro* consiste en un experimento que se realiza fuera de un organismo vivo e involucra el uso de órganos, tejidos o células aisladas.

**Figura 6.** Micrografías obtenidas de la solución de AuNPs estabilizadas con cisteína, cuyo diámetro corresponde a 28 nm. Del lado izquierdo se observa una imagen de pocos aumentos (baja magnificación), en la que se observan algunas partículas del mismo tamaño. Del lado derecho se muestra una imagen de alta magnificación y alta resolución de una AuNP, donde se puede observar la capa orgánica que la recubre, que tiene un grosor de 1.89 nm, aproximadamente.



## Conclusiones y perspectivas

Los aminoácidos han sido y seguirán siendo moléculas de gran interés biotecnológico, útiles para la innovación de sistemas que pueden ser empleados en varias áreas de desarrollo. El uso de la cisteína para la estabilización de metales es una alternativa para la obtención de AuNPs con carga positiva. Además, estas estructuras tienen potencial uso en sistemas biológicos debido a su estabilidad y biocompatibilidad. Esta última cualidad es obtenida gracias al empleo de compuestos de origen peptídico en la síntesis de las AuNPs. El uso de estos sistemas resulta una opción novedosa para el transporte de moléculas de carga negativa.

En el caso del empleo de AuNPs estabilizadas con cisteína para la formulación de nanovacunas, aún es necesario el desarrollo y estudio del comportamiento de estos sistemas al ser administrados, a través de estudios de biodistribución y biodisponibilidad para que los prototipos que se generen sean eficaces y seguros. Como perspectiva de este trabajo, se plantea realizar la conjugación de estas nanopartículas con compuestos capaces de estimular la respuesta inmune, es decir, antígenos específicos contra enfermedades infecciosas; además de realizar ensayos en modelos animales que demuestren la bioseguridad y eficacia protectora de estos prototipos de nanovacunas.

## Referencias

- ❖ Guo, J., Armstrong, M., O'Driscoll, C., Holmes, D. y Rahme, K. (2015). Positively charged, surfactant-free gold nanoparticles for nucleic acid delivery. *RSC Advances*, 5, 17862-17871. <https://doi.org/10.1039/C4RA16294C>
- ❖ Hernandez-Adame, L., Angulo, C., Delgado, K., Schiavone, M., Castex, M., Palestino, G., Betancourt-Mendiola, L., y Reyes-Becerril, M., (2019, agosto). Biosynthesis of  $\beta$ -d-glucan-gold nanoparticles, cytotoxicity and oxidative stress in mouse splenocytes. *International journal of biological macromolecules*, 134(1), 379-389. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.065>

- ❖ Lehninger, A. L., Nelson, D. L., y Cox, M. M. (2000). *Lehninger principles of biochemistry*. Worth Publishers.
- ❖ Majzik, A., Patakfalvi, R., Hornok, V. y Dékány, I. (2009). Growing and stability of gold nanoparticles and their functionalization by cysteine. *Gold Bulletin*, 42(2). <https://doi.org/10.1007/BF03214921>
- ❖ Mathews, C. y Van Holde, K. (1998). *Bioquímica* (2.ª edición). McGraw-Hill Interamericana.
- ❖ Mocanu, A., Cernica, I., Tomoaia, G., Bobos, L. D., Horovitz, O., y Tomoaia-Cotisel, M. (2009). Self-assembly characteristics of gold nanoparticles in the presence of cysteine. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 338(1–3), 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2008.12.041>
- ❖ Petean, I., Tomoaia, G., Horovitz, O., Mocanu, A. y Tomoaia-Cotisel, M. (2008). Cysteine mediated assembly of gold nanoparticles. *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, 10(9), 2289–2292
- ❖ Rodríguez-Zamora, P., Cordero-Silis, C., Garza-Ramos, G., Salazar-Angeles, B., Luque-Ceballos, J., Fabila, J., Buendía, F., Paz-Borbón, L., Díaz, G., Garzón, I., (2021). Effect of the Metal-Ligand Interface on the Chiroptical Activity of Cysteine-Protected Nanoparticles. *Small*, 2004288. <https://doi.org/10.1002/sml.202004288>
- ❖ Wang, Y., He, W., Li, C. H., Xia, C., Yan, Y., Li, C. M. y Huang, C. Z. (2021). Chirality transfer of cysteine to the plasmonic resonance region through silver coating of gold nanobipyramids. *Chemical Communications*, 57(26), 3211-3214. <https://doi.org/10.1039/D0CC07576K>

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

- ❖ Aguilera-Juárez, Ana, Angulo, Carlos, Monreal Escalante, Elizabeth y Hernández Adame, Luis. (2021, mayo-junio). Aminoácidos no esenciales en la síntesis de nanopartículas de oro y sus potenciales aplicaciones. *Revista Digital Universitaria (RDU)*, 22(3). <http://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2021.22.3.10>.