

Síntesis y caracterización de estructuras Metal Orgánicas (MOF) basadas en cobre y péptidos  
sintéticos para aplicaciones biomédicas

Mariam Daniela Hernández Flórez

Trabajo de Grado para Optar al Título de Química

Director

Enrique Mejía Ospino

Doctor en Química

Codirector

Yuly Andrea Prada Vargas

Doctora en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Laboratorio de Espectroscopía Atómica y Molecular (LEAM)

Bucaramanga

2024

**Dedicatoria**

*A Dios y a mi familia, su amor me fortalece día a día.*

### **Agradecimientos**

A Dios por darme la oportunidad de estudiar en una universidad y con ello crecer como persona. A mis padres y hermanos por apoyarme incondicionalmente, tanto económica como moralmente para que pueda cumplir mis metas. A mis amigas Andrea y Claudia por su compañía y apoyo, las llevo siempre en mi corazón con gran admiración y cariño. A mi tía Claudia por siempre motivarme y creer que puedo lograr grandes cosas.

A la Escuela de Química, Yudith, Patricia, Angélica, Jessica, Elizabeth y profesores por acompañarme tantos años y permitirme crecer como persona bajo su guía.

Al Laboratorio de Espectroscopia Atómica y Molecular, al profesor Enrique Mejía por su acogida, confianza y apoyo en la realización de este trabajo, a Yuly Andrea Prada por su guía y dedicación. A la Vicerrectoría de Investigación Y Extensión, así como a los grupos de investigación GIBIM y CINTROP por apoyar mi participación en el proyecto MOF.

## Tabla de Contenido

	<b>Pág.</b>
Introducción .....	12
1. Marco Teórico.....	14
1.1 Estructuras Metal-Orgánicas.....	14
1.2 Propiedades de los MOFs .....	15
1.2.1 Biomoléculas como ligandos .....	15
1.3 Aplicaciones biomédicas .....	16
1.4 Síntesis de los MOFs .....	17
1.5 Caracterización fisicoquímica de los MOFs .....	19
1.6 Evaluación de la estabilidad estructural de los MOFs .....	19
2. Metodología .....	20
2.1 Síntesis solvotérmica de los MOFs.....	21
2.2 Caracterización de los MOFs.....	24
2.2.1 Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).....	24
2.2.2 Dispersión dinámica de la luz (DLS).....	24
2.2.3 Espectroscopía Raman .....	25
2.2.4 Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	25
2.2.5 Difracción de rayos X de polvo (PXRD).....	26
2.2.6 Análisis Termogravimétrico (TGA) de los MOFs.....	26
3. Análisis de resultados y discusión .....	27
3.1 Síntesis solvotérmica de los MOFs en reactor autoclave.....	27
3.2 Caracterización fisicoquímica de los MOFs .....	27

3.2.1 Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).....	27
3.2.2 Dispersión dinámica de la luz (DLS).....	31
3.2.3 Espectroscopía Raman del CuMOF@GHS .....	32
3.2.4 Microscopía electrónica de barrido (SEM) del CuMOF@GHS .....	33
3.2.5 Difracción de rayos X de polvo (PXRD) del CuMOF@GHS .....	34
3.2.6 Análisis termogravimétrico del CuMOF@GHS.....	35
4. Conclusiones .....	37
5. Recomendaciones .....	38
6. Divulgación de los resultados .....	38
Referencias Bibliográficas .....	39
Apéndice .....	44

## Lista de Tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1 <i>Estructura molecular de los péptidos sintéticos empleados en la síntesis de MOF.</i> .....	20
Tabla 2 <i>Cantidades empleadas en la síntesis de MOF en reactor autoclave</i> .....	21

## Lista de Figuras

	<b>Pág.</b>
Figura 1 <i>Representación esquemática de la estructura del ZIF-8</i> .....	14
Figura 2 <i>Estrategias de incorporación de biomoléculas a los MOFs</i> .....	18
Figura 3 <i>Fotografías de la síntesis solvotérmica en reactor autoclave del CuMOF@GHS</i> .....	24
Figura 4 <i>Análisis por FT-IR del CuMOF@CEGH</i> .....	28
Figura 5 <i>Análisis por FT-IR del CuMOF@CGH</i> .....	29
Figura 6 <i>Análisis por FT-IR del CuMOF@GHS</i> .....	31
Figura 7 <i>Análisis por DLS de los MOFs</i> .....	32
Figura 8 <i>Análisis por Raman del CuMOF@GHS</i> .....	33
Figura 9 <i>Micrografías SEM del CuMOF@GHS</i> .....	34
Figura 10 <i>Análisis por PXRD de polvo del CuMOF@GHS</i> .....	35
Figura 11 <i>Análisis TGA del CuMOF@GHS</i> .....	36

**Lista de Apéndices**

	<b>pág.</b>
Apéndice A. Gráficas de caracterización fisicoquímica de los MOFs. ....	44

## Glosario

**MOFs:** estructuras metal-orgánicas

**SPPS:** síntesis de péptidos en fase sólida

**CEGH:** L-cisteinil-L- $\alpha$ -glutamil-glicil-L-histidina

**CGH:** L-cisteinil-glicil-L-histidina

**GHS:** glutatión reducido,  $\gamma$ -L-glutamil-L-cisteinil-glicina

**DMF:** *N,N*-dimetilformamida

**PBS:** buffer fosfato salino

**MMT:** ensayo de metil tiazol tetrazolio

**SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

**SEM:** microscopía electrónica de barrido

**DLS:** dispersión de luz en modo dinámico

**FT-IR:** espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier

**PXRD:** difracción de rayos X de polvo

**TGA:** análisis termogravimétrico

## Resumen

**Título:** Síntesis y caracterización de estructuras Metal Orgánicas (MOF) basadas en cobre y péptidos sintéticos para aplicaciones biomédicas \*

**Autor:** Mariam Daniela Hernández Flórez \*\*

**Palabras Clave:** Estructuras Metal-Orgánicas, MOFs, péptidos sintéticos, bio-ligandos, síntesis solvotérmica.

Las estructuras metal-orgánicas (MOFs) son materiales cristalinos con alta porosidad, gran área superficial, estabilidad y facilidad para la funcionalización post-síntesis; lo que ha llamado la atención para su aplicación en diferentes campos de la ciencia incluyendo notables aplicaciones biomédicas. Para mejorar la biocompatibilidad de los MOFs se ha propuesto tanto el uso de metales con actividad biológica (Mg, Fe, Zn y Cu) y biomoléculas como ligandos. En este sentido, los péptidos cortos (3-4 aminoácidos) han sido explorados recientemente. El presente trabajo, muestra los resultados obtenidos del uso de dos péptidos sintéticos correspondientes a CEGH y CGH y un péptido comercial con actividad antioxidante, conocido como glutatión reducido o GHS en la formación de estructuras metal-orgánicas de cobre usando nitrato de cobre trihidratado como precursor metálico. Se exploraron dos rutas de síntesis, ambas de tipo solvotérmico usando una mezcla de agua-dimetilformamida como solvente de reacción y 90°C. La síntesis en un reactor autoclave permitió obtener los sistemas CuMOF@CEGH, CuMOF@CGH y CuMOF@GHS con distribuciones de tamaño de partícula inferiores a los 600 nm de acuerdo con los análisis por DLS. Los Cu-MOFs fueron caracterizados empleando técnicas espectroscópicas y microscópicas como infrarroja (FT-IR), Raman, difracción de rayos X de polvo y microscopía electrónica de barrido (SEM) y finalmente se evaluó la estabilidad térmica del CuMOFs@GHS usando termogravimetría.

---

\* Trabajo de Grado

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Química. Director: Enrique Mejía Ospino. Doctor en Química. Codirector: Yuly Andrea Prada Vargas. Doctora en Química.

**Abstract**

**Title:** Synthesis and characterization of Metal Organic Frameworks (MOF) based on copper and synthetic peptides for biomedical applications \*

**Author(s):** Mariam Daniela Hernández Flórez \*\*

**Key Words:** Metal-Organic Frameworks, MOFs, Synthetic Peptides, Bioligands, Solvothermal Synthesis.

Metal-organic frameworks (MOFs) are crystalline materials with high porosity, large surface area, stability, and ease of post-synthesis functionalization, which has attracted attention for their application in different fields of science including notable biomedical applications. To improve the biocompatibility of MOFs, the use of biologically active metals (Mg, Fe, Zn and Cu) and biomolecules as ligands has been proposed. In this sense, short peptides (3-4 amino acids) have been recently explored. The present work shows the results obtained in the use of two synthetic peptides corresponding to CEGH and CGH and a commercial peptide with antioxidant activity, known as reduced glutathione or GHS in the formation of copper metal-organic frameworks using copper nitrate trihydrate as the metal precursor. Two routes of synthesis were explored, both of solvothermal type using water-dimethylformamide mixture as reaction solvent and 90°C. Autoclave reactor synthesis afforded CuMOF@CEGH, CuMOF@CGH and CuMOF@GHS systems with particle size distributions at 600 nm according to DLS analysis. The Cu-MOFs were characterized using spectroscopic and microscopic techniques such as infrared, Raman, x-ray diffraction and Scanning Electron Microscopy (SEM) and finally the thermal stability of CuMOF@GHS was evaluated using thermogravimetry.

---

\* Bachelor Thesis

\*\*Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Química. Director: Enrique Mejía Ospino. Doctor en Química. Codirector: Yuly Andrea Prada Vargas. Doctora en Química.

## Introducción

Las estructuras metal-orgánicas (MOF: Metal-Organic Frameworks) son materiales porosos cristalinos con una composición química tanto orgánica como inorgánica. Estas estructuras han despertado el interés de diferentes disciplinas debido a la facilidad de funcionalización, alta porosidad y estabilidad, lo que las convierte en candidatos prometedores en diversas aplicaciones como catálisis y recientemente empleados en biomedicina (Cai, 2019; Horcajada, 2012; Wang, 2022). Las estructuras MOF han sido conocidas por su elevada capacidad absorbente, por lo que han sido exploradas como vehículos de transporte de fármacos y plataformas de entrega de liberación controlada ya que en las cavidades de estas estructuras pueden ser incorporadas otras moléculas biológicamente activas para su posterior liberación en una diana de interés (Schnitzer, 2021).

El interés biológico que se ha despertado en los MOFs está relacionado con la síntesis de estructuras biocompatibles haciendo uso de biomoléculas como ligandos para aportar actividad biológica a los MOFs y su uso en entornos biológicos (Yuan, 2018). La elevada disposición de grupos funcionales como tiol, carboxilo, amino, hidroxilo e imidazol presentes en los aminoácidos, péptidos y proteínas han permitido la síntesis de múltiples estructuras con diferentes dimensionalidades, flexibilidad, rigidez y porosidad, lo cual puede ser modulado desde la elección del ligando, los métodos de síntesis y el uso de solventes (Duan, 2019). De igual manera, sucede con la elección de los metales en las estructuras MOF, donde se resaltan los metales con actividad biológica como el cobre, presentes en procesos biológicos de respiración, metabolismo y señalización celular, entre otros (Cun, 2022).

Con el fin obtener estructuras metal-orgánicas con mayor biocompatibilidad, en este trabajo se sintetizaron MOFs a partir de iones metálicos de Cu (II), tri y tetra péptidos sintéticos y un tripéptido comercial (glutación reducido) como ligandos orgánicos empleando una síntesis solvotérmica. Los péptidos fueron sintetizados en fase sólida por la metodología del grupo FMoc en medio ácido y la confirmación de la estructura de los péptidos se realizó por espectrometría de masas con ionización/desorción de los péptidos. Debido a la baja disponibilidad de los péptidos sintéticos, de los tres MOFs sintetizados el MOF obtenido a partir del péptido comercial glutación presenta una mayor caracterización fisicoquímica.

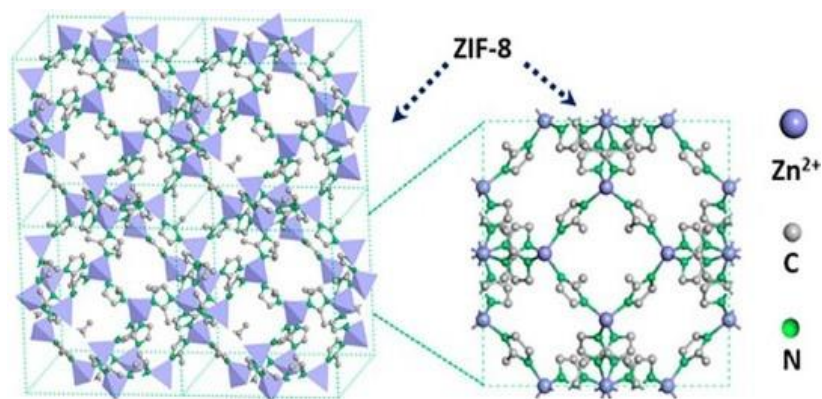
## 1. Marco Teórico

### 1.1 Estructuras Metal-Orgánicas

Las estructuras metal-orgánicas, MOFs (Metal-Organic Frameworks) son materiales porosos compuestos de un núcleo inorgánico (ion metálico o grupo metálico) unido a ligandos orgánicos por medio de enlaces de coordinación. La estabilidad cinética y termodinámica de estas estructuras depende de la fuerza del enlace, la longitud y rigidez de los ligandos (Duan, 2019; Yuan, 2018). La estructura de estos materiales se debe a la formación de una red entre los iones metálicos y los ligandos orgánicos, los cuales se pueden modificar químicamente durante o después de la síntesis y dicha modificación permite obtener funciones químicas específicas. En la Figura 1 se muestra la estructura zeolítica de imidazol (ZIF-8), MOF que presenta una alta liberación de iones  $Zn^{2+}$  (Yan, 2022).

#### Figura 1

*Representación esquemática de la estructura del ZIF-8*



*Nota.* (Zeolite Imidazolate Framework-8) ZIF-8, Tomado de *Schematic illustration a) ZIF-8 formation process* (p. 7) (Yan, 2022).

## 1.2 Propiedades de los MOFs

La mayoría de los MOFs presentan gran superficie y tamaños de poro que permiten la interacción de moléculas dentro del material; además, su naturaleza cristalina, posibilidad de modificar su composición y propiedades fisicoquímicas diversas resaltan su potencial en la entrega de fármacos e incluso como agentes antibacterianos. Los MOFs empleados para la entrega de fármacos han demostrado una gran capacidad de almacenamiento y mayor efectividad en la liberación de fármacos en el sitio de acción, comparados con la administración tradicional vía oral o vía intravenosa. La síntesis de los MOFs es sencilla y la liberación del fármaco se controla con cambios de pH, presión, temperatura, exposición a la luz, presencia de iones o de un campo magnético (Kaur, 2020).

### 1.2.1 Biomoléculas como ligandos

En biomedicina es importante que la composición de los MOFs presente alta biocompatibilidad, por esto los metales comúnmente estudiados (en estados de oxidación +2, +3 o +4) para aplicaciones biomédicas son Ca, Cu, Mn, Mg, Zn, Fe, Ti o Zr (Sun, 2013; Wu & Yang, 2017). Así mismo, el uso de biomoléculas como ligandos en los MOFs ofrece ventajas por su diversidad estructural, disponibilidad comercial, facilidad de síntesis y modificación química; adicionalmente estas biomoléculas pueden presentar propiedades fluorescentes o funciones químicas hidrofóbicas/hidrofílicas involucradas en procesos a nivel celular, permitiendo reducir la toxicidad y los efectos secundarios por su permanencia en el organismo con respecto a otros ligandos orgánicos. Estas biomoléculas pueden ser péptidos, aminoácidos, proteínas, bases nucleicas o sacáridos (Horcajada, 2012; Imaz, 2011).

Por ejemplo, los aminoácidos son moléculas consideradas ligandos bidentados con un grupo amino y un grupo carboxilo que favorecen la diversidad estructural. Otras investigaciones

han demostrado que el uso de péptidos cortos (entre 3 y 4 aminoácidos) permiten darle a la estructura una mayor rigidez o elasticidad, aumentar el tamaño de los poros y la superficie interna del material, lo cual confiere una mayor estabilidad a los MOFs y favorece su interacción con sistemas biológicos (Anderson & Stylianou, 2017). Por otra parte, la porosidad de los MOFs se establece de acuerdo con la geometría de coordinación del ion metálico y la estructura de los ligandos, en este sentido, los péptidos con secuencias cortas de aminoácidos permiten obtener estructuras porosas con alto grado de cristalinidad. Además, los diferentes grupos funcionales presentes en las cadenas laterales de los péptidos interactúan con otras moléculas, tanto en la superficie como en el interior de los poros de los MOFs (como puentes de hidrógeno), favoreciendo su aplicación para la encapsulación de diversas moléculas de interés (Rabone, 2010).

### 1.3 Aplicaciones biomédicas

La capacidad de los MOFs para almacenar y transportar fármacos en medio fisiológico ha permitido el desarrollo de aplicaciones biomédicas como el tratamiento de infecciones (por bacterias, virus y hongos), heridas, diabetes y enfermedades tanto pulmonares como oculares, además de su alta biodegradabilidad y control sobre la liberación de iones antibacteriales; dentro de los metales más comúnmente usados en aplicaciones biomédicas se encuentran el  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  y  $Ag^+$ , ya que sus iones poseen un efecto de inhibición del crecimiento bacteriano (Ding, 2022). Se han realizado estudios para evaluar la efectividad de los MOFs como plataformas de detección de biomoléculas, mecanismos de administración de fármacos en tratamiento de enfermedades como el cáncer (Coluccia, 2022), en el diagnóstico y potencial tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Tajahmadi, 2023), en el desarrollo de biosensores para la detección de bacterias como *Staphylococcus arlettae* y *Staphylococcus aureus* usando MOFs fluorescentes (Bhardwaj, 2017) y en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes a múltiples antibióticos, entre

otros. Adicionalmente, es importante resaltar que para la implementación de nuevos materiales en aplicaciones biomédicas se realizan pruebas de actividad, biocompatibilidad y citotoxicidad, generalmente ensayos *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*. Estos pueden ser el ensayo del metil tiazol tetrazolio (MTT assay) o pruebas de actividad antimicrobiana en cultivos de bacterias gram negativas o gram positivas (como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o SARM), para observar la inhibición o crecimiento bacteriano y la determinación de la concentración mínima inhibitoria y bactericida (MIC y MBC) por medio del método de microdilución (Andre, 2019; Cun, 2022; Gandara-Loe, 2019).

#### 1.4 Síntesis de los MOFs

En el diseño y síntesis de los MOFs, la elección tanto del metal como de los ligandos (considerando su biocompatibilidad, longitud, grupos funcionales en las cadenas laterales, acidez y rigidez) define las propiedades de los MOFs (Bitzer & Kleist, 2019; Pearson, 2005; Yuan, 2018). En algunos estudios se ha demostrado que el uso de dos o más iones metálicos puede otorgar propiedades mejoradas a los MOFs, como mayor estabilidad térmica y mayor resistencia ante ácidos como la reportada por Stock y colaboradores usando  $Ce^{4+}$  y  $Zr^{4+}$  (Masoomi, 2019), sin embargo, la presencia de múltiples iones o ligandos en la estructura de los MOFs puede dificultar su caracterización fisicoquímica (Bitzer & Kleist, 2019).

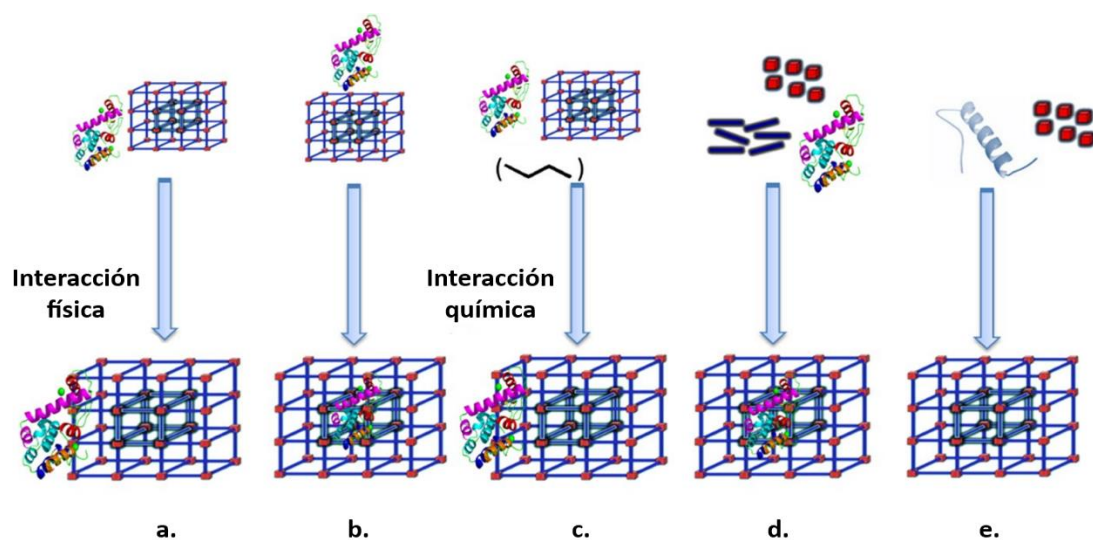
La síntesis de estos materiales se puede llevar a cabo por métodos convencionales de química de coordinación como síntesis solvotérmicas o hidrotérmicas, métodos de difusión de solvente y otros métodos alternativos como síntesis electroquímica, síntesis asistida por microondas, síntesis sonoquímica y síntesis mecanoquímica, entre otros (Kaur, 2020). Dentro de estas metodologías, la más comúnmente utilizada para la obtención de estructuras MOF es la síntesis solvotérmica/hidrotérmica, donde las condiciones de temperatura y presión permiten el

crecimiento de cristales porosos y estables a una temperatura de síntesis superior a los 100°C. Los solventes empleados con mayor frecuencia son solventes orgánicos polares como dimetilformamida (DMF), dietilformamida (DEF), MeCN, algunos alcoholes como MeOH, EtOH, además del Me<sub>2</sub>CO y el H<sub>2</sub>O o la mezcla de estos, donde la temperatura de reacción puede variar entre los 50 a 250°C gracias al uso de reactores autoclave que permiten el control de la presión y la temperatura para favorecer la cristalización. En este trabajo, debido al uso de péptidos como ligandos orgánicos, se debe prestar especial atención en la temperatura de descomposición de estos para establecer la temperatura de síntesis (Raptopoulou, 2021).

Una vez obtenidos, los MOFs pueden ser modificados para la incorporación de biomoléculas (Figura 2), dependiendo de la aplicación para la cual se requieren (Duan, 2019; Cun, 2022; Zheng, 2015).

## Figura 2

*Estrategias de incorporación de biomoléculas a los MOFs*



*Nota.* Estrategias de incorporación de biomoléculas a los MOFs: a. Fijación superficial; b. Encapsulación en poros; c. Enlace covalente; d. Síntesis *in situ*; e. bio-MOFs, Tomado de Fig. 3 *Schematic representation of different immobilization strategies* (p. 34), por (Duan, 2019).

### **1.5 Caracterización fisicoquímica de los MOFs**

Las técnicas de caracterización de los MOFs comúnmente reportadas incluyen imágenes por microscopía electrónica de barrido (SEM) y microscopía electrónica de transmisión (TEM), para analizar la morfología y microestructura. La obtención de tamaños de partículas y potenciales zeta se realiza mediante dispersión de la luz en modo dinámico (DLS). La espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) muestra información de los enlaces químicos y de la estructura de las moléculas. La espectroscopía UV-vis y la espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS) permiten el análisis cuantitativo y cualitativo de la composición de la superficie. Y la difracción de rayos X en polvo (PXRD) permite determinar la estructura cristalina del material (Gulati, 2022; Guo et al., 2022).

### **1.6 Evaluación de la estabilidad estructural de los MOFs**

Para evaluar la estabilidad de la estructura sintetizada se pueden realizar análisis calorimétricos y termogravimétricos (termogravimetría y termogravimetría diferencial), además de pruebas de inmersión en PBS (Gandara-Loe, 2019).

## 2. Metodología

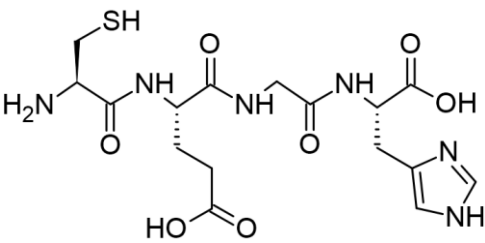
La síntesis de los MOFs se realizó siguiendo el método solvotérmico descrito por Marti-Gastaldo (Martí-Gastaldo, 2012). Los péptidos sintéticos correspondientes a las secuencias CEGH y CGH se sintetizaron por la estrategia de síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) con apoyo del Grupo de Investigación en Bioquímica y Microbiología (GIBIM) de la Universidad Industrial de Santander. Los reactivos y solventes con grado analítico fueron obtenidos comercialmente.

A partir de la síntesis SPPS de los péptidos con secuencias CEGH y CGH, se obtuvo una baja cantidad debido a la gran cantidad de resina requerida, por lo tanto, se consideró el uso del péptido sintético comercial glutatión reducido  $\gamma$ -L-glutamyl-L-cisteinyl-glicina (GSH). El GSH y el nitrato de cobre (II) trihidratado  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  fueron obtenidos de Sigma Aldrich, así como la *N,N*-dimetilformamida (DMF) obtenida de Fisher Chemical y los aminoácidos protegidos con el grupo FMoc y los agentes de acoplamiento fueron obtenidos de Merck.

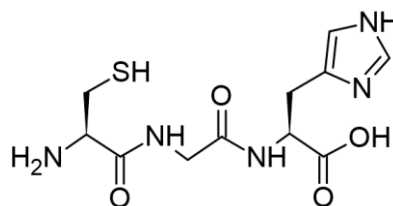
En la Tabla 1 se muestra la estructura molecular de los péptidos empleados para la síntesis de los MOFs.

**Tabla 1**

*Estructura molecular de los péptidos sintéticos empleados en la síntesis de MOF.*

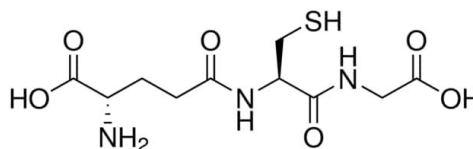
Secuencia del péptido	Estructura*	PM (g/mol)
CEGH L-Cys- $\alpha$ -L-Glu-Gly-L-His		444,52

CGH  
L-Cys-Gly-L-His



315,35

Glutación  
 $\gamma$ -L-Glu-L-Cys-Gly



307,32

*Nota.* \*Las estructuras se obtuvieron usando la herramienta ACD/ChemSketch.

## 2.1 Síntesis solvotérmica de los MOFs

La síntesis solvotérmica se realizó empleando un reactor autoclave de síntesis hidrotérmica Huanyu con un recipiente interno de teflón de 100 mL. En la Tabla 2 se indican las cantidades empleadas en la síntesis de los MOFs, usando como ligandos orgánicos los péptidos sintéticos de secuencia L-Cys- $\alpha$ -L-Glu-Gly-L-His (CEGH), L-Cys-Gly-L-His (CGH) y  $\gamma$ -L-Glu-L-Cys-Gly (GSH). Para obtener el mayor rendimiento de la síntesis se empleó una relación molar 1:2 de sal de Cu a péptido y una relación de solventes 2:1 DMF/agua.

**Tabla 2**

*Cantidades empleadas en la síntesis de MOF en reactor autoclave*

Síntesis	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O		Ligando		
	mmol	Cantidad (mg)	mmol	Cantidad (mg)	
<b>A</b>	0,009	2,17	CEGH	0,018	8,00
<b>B</b>	0,006	1,45	CGH	0,012	4,00
<b>C</b>	0,5	120,80	Glutación (GSH)	1,0	307,32
<b>D</b>	1	241,60	Glutación (GSH)	2	614,64

**Síntesis A:** se preparó una solución de Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O disuelto en DMF (0,0026 M) y una solución del péptido CEGH disuelto en agua ultrapura Tipo I (0,0051 M), cada solución se agitó

continuamente con ultrasonido durante 5 minutos, luego las dos soluciones se mezclaron y se agitó nuevamente con ultrasonido durante 30 minutos. A la mezcla resultante se le ajustó el pH a 8.0 usando una solución de NaOH (1 M) agregándola lentamente. El cambio de color en la mezcla es otro indicador en el ajuste del pH y la adición del NaOH permitió la precipitación del exceso de iones  $\text{Cu}^{2+}$  en forma de  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  de color azul; el cual fue separado de la mezcla de síntesis por centrifugación a 8000 rpm durante 10 minutos. La mezcla de síntesis se colocó en el recipiente de teflón del reactor autoclave y se sometió a calentamiento continuo a  $90^\circ\text{C}$  durante 18 horas en una estufa de calentamiento y dejándolo durante 2 horas más hasta alcanzar la temperatura ambiente. El producto sólido obtenido fue separado de mezcla de solventes restante y se realizaron lavados con agua ultrapura Tipo I. Finalmente se congeló a  $4^\circ\text{C}$  durante 24 horas, se liofilizó para retirar el agua y se almacenó a  $4^\circ\text{C}$  para su posterior caracterización.

**Síntesis B:** se preparó una solución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  disuelto en DMF (0,0032 M) y una solución del péptido CGH disuelto en agua ultrapura Tipo I (0,0063 M), cada solución se agitó continuamente con ultrasonido durante 5 minutos, luego las dos soluciones se mezclaron y se agitó nuevamente con ultrasonido durante 30 minutos. A la mezcla resultante se le ajustó el pH a 8.0 usando una solución de NaOH (1 M) agregándola lentamente. El cambio de color en la mezcla es otro indicador en el ajuste del pH y la adición del NaOH permitió la precipitación del exceso de iones  $\text{Cu}^{2+}$  en forma de  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  de color azul; el cual fue separado de la mezcla de síntesis por centrifugación a 8000 rpm durante 10 minutos. La mezcla de síntesis se colocó en el recipiente de teflón del reactor autoclave y se sometió a calentamiento continuo a  $90^\circ\text{C}$  durante 18 horas en una estufa de calentamiento y dejándolo durante 2 horas más hasta alcanzar la temperatura ambiente. El producto sólido obtenido fue separado de la mezcla de solventes restante y se realizaron lavados

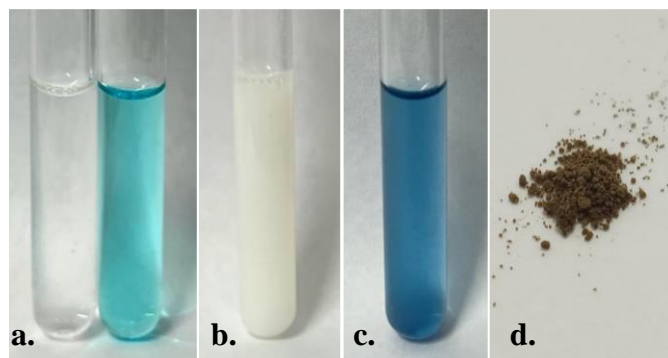
con agua ultrapura Tipo I. Finalmente se congeló a 4°C durante 24 horas, se liofilizó para retirar el agua y se almacenó a 4°C para su posterior caracterización.

**Síntesis C y D:** se preparó una solución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  disuelto en DMF (0,033 M / 0,036 M) y una solución del péptido GHS disuelto en agua ultrapura Tipo I (0,066 M / 0,071 M) para las síntesis C y D respectivamente, cada solución se agitó continuamente con ultrasonido durante 5 minutos, luego las dos soluciones se mezclaron y se agitó nuevamente con ultrasonido durante 30 minutos. A la mezcla resultante se le ajustó el pH a 8.0 usando una solución de NaOH (1 M) agregándola lentamente. El cambio de color en la mezcla es otro indicador en el ajuste del pH y la adición del NaOH permitió la precipitación del exceso de iones  $\text{Cu}^{2+}$  en forma de  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  de color azul; el cual fue separado de la mezcla de síntesis por centrifugación a 8000 rpm durante 10 minutos. La mezcla de síntesis se colocó en el recipiente de teflón del reactor autoclave y se sometió a calentamiento continuo a 90°C durante 18 horas en una estufa de calentamiento y dejándolo durante 2 horas más hasta alcanzar la temperatura ambiente. El producto sólido obtenido fue separado de mezcla de solventes restante y se realizaron lavados con agua ultrapura Tipo I. Finalmente se congeló a 4°C durante 24 horas, se liofilizó para retirar el agua y se almacenó a 4°C para su posterior caracterización.

Los cambios en la coloración de las mezclas para las síntesis C y D se muestran en la Figura 3 y el CuMOF@GHS se consideró para la caracterización fisicoquímica por las técnicas PXRD, Raman, SEM y TGA.

**Figura 3**

*Fotografías de la síntesis solvotérmica en reactor autoclave del CuMOF@GHS*



*Nota.* Fotografías de la mezcla de síntesis del CuMOF@GHS: a) Precursores, péptido GHS en agua (izquierda), Sal  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  en DMF (derecha); b) mezcla de los precursores; c) ajuste del pH a 8 empleando una solución de NaOH [1 M]; d) sólido obtenido CuMOF@GHS liofilizado.

**2.2 Caracterización de los MOFs**

La caracterización fisicoquímica de las estructuras obtenidas se realizó utilizando las técnicas analíticas que se describen a continuación y los datos obtenidos se graficaron utilizando el Software OriginPro 2024:

**2.2.1 Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)**

La caracterización por FT-IR permitió obtener información sobre los enlaces químicos presentes en la estructura de los MOFs usando radiación infrarroja y se empleó un espectrómetro Nicolet iS50 FTIR (Thermo Scientific) usando la celda de reflectancia total atenuada ATR con un barrido espectral de  $4000$  a  $400 \text{ cm}^{-1}$ .

**2.2.2 Dispersión dinámica de la luz (DLS)**

Es una técnica óptica no destructiva la cual permite conocer la distribución de tamaños de sistemas particulados dispersos en un líquido. La luz monocromática dispersada por las partículas en movimiento browniano es proporcional a su tamaño de acuerdo con la relación de Stokes-

Einstein. Actualmente, los equipos de medición de tamaño integran un potenciómetro que brinda la posibilidad de conocer el potencial zeta de estas partículas como un parámetro de la estabilidad de las partículas dispersadas (Bhattacharjee, 2016). Por medio de esta técnica se determinó el tamaño hidrodinámico de las estructuras suspendidas en agua ultrapura Tipo I, empleando el Zetasizer nano ZS90 (Malvern). Para este ensayo se tomaron aproximadamente 400  $\mu\text{L}$  de los Cu-MOFs suspendidos en agua ultrapura Tipo I y se depositaron en un celda de polipropileno para el análisis. La dispersión del luz fue recogida a  $90^\circ$  con un total de 30 scans por medición realizando duplicados.

### ***2.2.3 Espectroscopía Raman***

La caracterización por espectroscopía Raman utiliza la dispersión inelástica de fotones frente a un sistema de átomos o moléculas con modos vibracionales o rotacionales (de baja frecuencia) y permitió observar posibles corrimientos de bandas debidos a transformaciones química que tuvieron lugar en la síntesis solvotérmica de los MOFs. Para este análisis se dispuso de un espectrómetro LabRam HR Evolution (Horiba Scientific). Los espectros fueron adquiridos con un láser de 532 nm usando un objetivo de 100X y 10 scans cada 2 segundos. El equipo fue calibrado previamente con silicio. Las muestras sólidas del CuMOF@GHS, como del péptido GHS individualmente fueron dispuestas en un portamuestras de acero para el ensayo.

### ***2.2.4 Microscopía electrónica de barrido (SEM)***

Esta técnica permitió observar la topología y la formación de poros en el material mediante un haz de electrones focalizado, usando un microscopio electrónico de barrido Quanta FEG 650 (FEI) con aceleración de voltaje entre 1 y 20kV y objetivos 50X, 100X y 500X, ubicado en el edificio tecnoparque del SENA en la ciudad de Bucaramanga.

### ***2.2.5 Difracción de rayos X de polvo (PXRD)***

Esta técnica permite observar las características cristalinas de la estructura de los MOFs obtenidos, a partir del patrón de difracción resultante de la interacción de los rayos X con la muestra. Para ello se empleó el difractómetro D8 ADVANCE (Bruker) en un rango de 2,0 a 70,0 ( $^{\circ} 2\theta$ ) y usando radiación  $\text{CuK}\alpha 1$  ( $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$ ).

### ***2.2.6 Análisis Termogravimétrico (TGA) de los MOFs***

Finalmente se realizó un análisis termogravimétrico para observar los cambios en la composición y estabilidad térmica de la estructura obtenida con respecto a la temperatura, donde el cambio en el peso de la muestra con respecto a la variación de la temperatura permite determinar su estabilidad térmica, el contenido de humedad, la concentración del solvente, la pureza, entre otros. Para el análisis se empleó el equipo TGA NE-TZSCH, STA 449 F5 Jupiter system ubicado en el Laboratorio de Polímeros del GIP del Parque Tecnológico Guatiguará UIS; con una rampa de calentamiento de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  con un rango de  $30^{\circ}\text{C}$  a  $900^{\circ}\text{C}$  y en atmósfera de nitrógeno con flujo de  $25 \text{ mL}/\text{min}$ . Los datos obtenidos del tiempo, temperatura, masa y la respectiva curva de derivada de la pérdida de masa DTG  $d(W)/d(T)$  fueron registrados usando el software TRIOS: TGA 5500.

### 3. Análisis de resultados y discusión

#### 3.1 Síntesis solvotérmica de los MOFs en reactor autoclave

Los MOFs obtenidos según el ligando empleado se denominaron CuMOF@CEGH (sólido blanco), CuMOF@CGH (sólido blanco) y CuMOF@GHS (sólido café oscuro).

Como se muestra en la Figura 3 la reacción entre los precursores empleados se logra evidenciar por el cambio en la coloración de la mezcla inicial y la obtención de un producto sólido. El ajuste del pH se realiza debido a que los péptidos son moléculas con grupos funcionales susceptibles a los cambios de pH (grupos amino, tiol, carboxilo, entre otros) y en otras investigaciones se ha demostrado la importancia de establecer el pH básico entre 8 y 9 para favorecer el rendimiento de la reacción.

#### 3.2 Caracterización fisicoquímica de los MOFs

Para los MOFs CuMOF@CEGH y CuMOF@CGH se muestran los análisis por FT-IR y DLS. La cantidad del CuMOF@GHS permitió la realización de los análisis por FT-IR, DLS, Raman, SEM y PXRD.

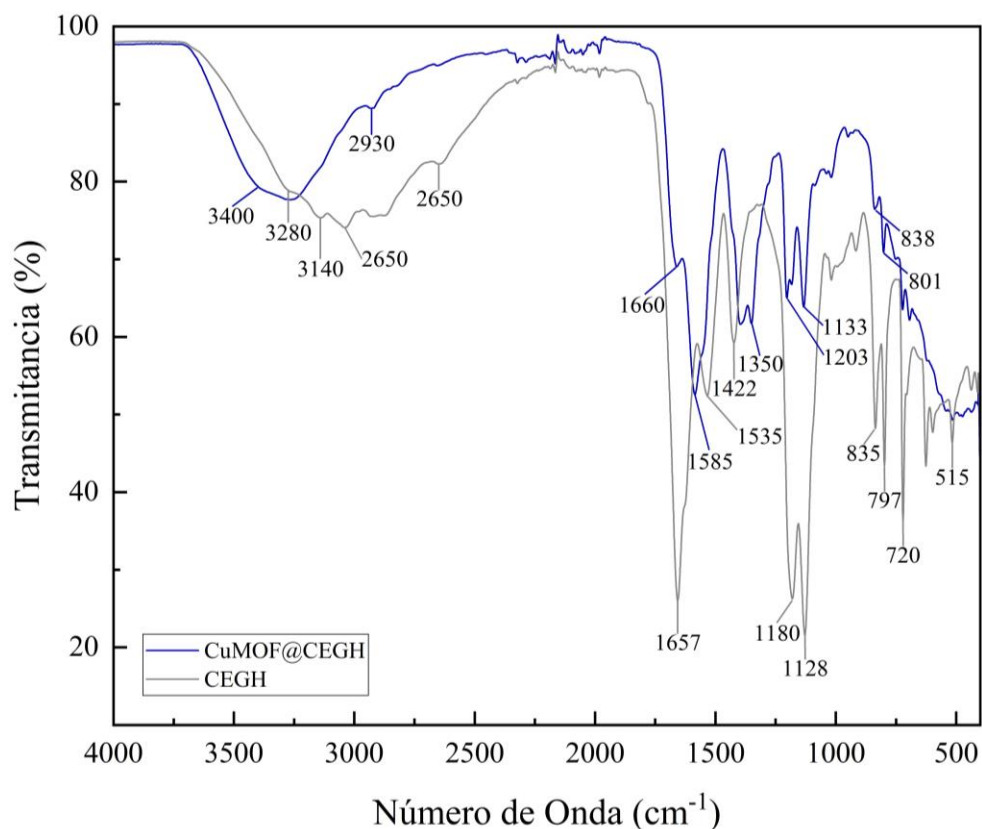
##### 3.2.1 Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

**CuMOF@CEGH:** Se realizó el análisis por FT-IR del péptido sintético con secuencia Cys-Glu-Gly-His (CEGH) y el CuMOF@CEGH obtenido de la síntesis solvotérmica. En los espectros FT-IR para el péptido CEGH (línea gris) y el CuMOF@CEGH (línea azul) se evidenció la desaparición de la banda a  $2650\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace S-H del péptido y un desplazamiento de las bandas entre  $3350\text{ cm}^{-1}$  y  $3240\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la tensión de los enlaces N-H, estas dos diferencias infieren la coordinación del ion metálico Cu (II) con los grupos tiol y amino presentes en el péptido CEGH, donde se ha encontrado anteriormente evidencia de la

coordinación del Cu (II) con el grupo imidazol de la histidina. Adicionalmente en el espectro del CuMOF@CEGH se encuentran las bandas del espectro del péptido CEGH correspondientes a los enlaces C=O ( $1657\text{ cm}^{-1}$ ), N=C ( $1422\text{ cm}^{-1}$ ) y estiramiento asimétrico del enlace N-H ( $1128\text{ cm}^{-1}$ ), indicando que los enlaces en la estructura del péptido se mantienen en el MOF (Figura 4).

#### Figura 4

*Análisis por FT-IR del CuMOF@CEGH*

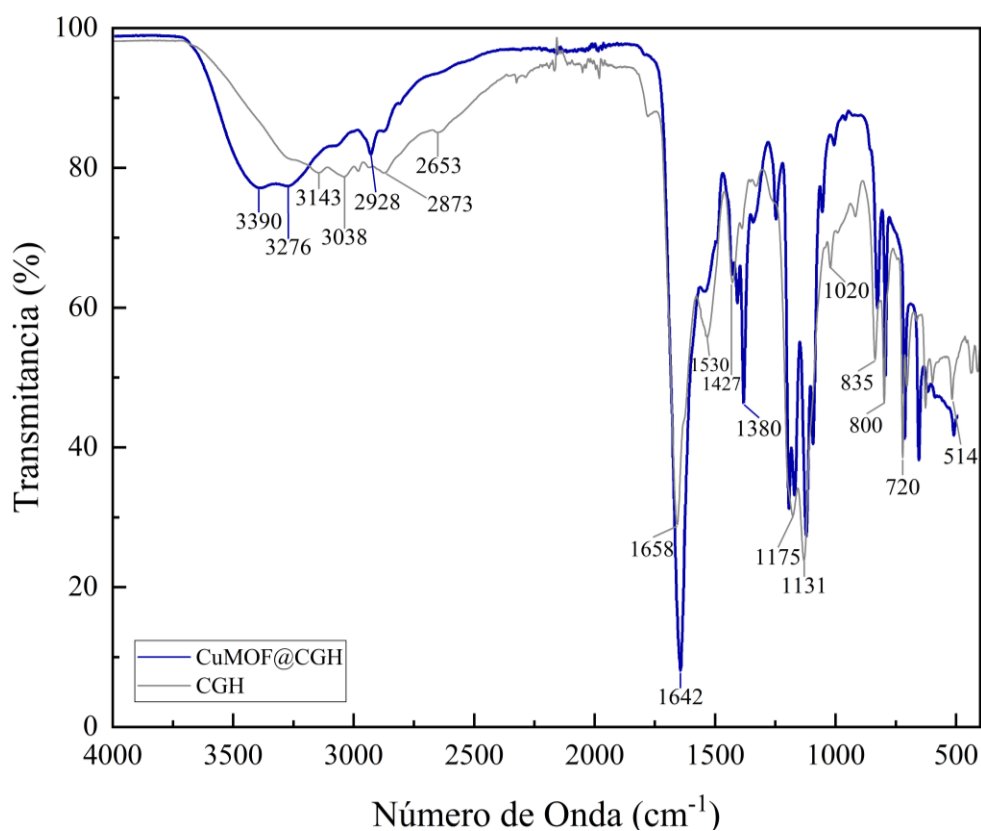


**CuMOF@CGH:** El CuMOF@CGH fue sintetizado usando como ligando orgánico el péptido sintético con secuencia Cys-Gly-His (CGH). Se realizó el análisis por FT-IR del péptido CGH y del CuMOF@CGH obtenido de la síntesis solvotérmica. En los espectros FT-IR para el péptido CGH (línea gris) y el CuMOF@CGH (línea azul) se evidenció la desaparición de la banda a  $2653\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace S-H del péptido y un desplazamiento de las bandas a  $3270\text{ cm}^{-1}$  y  $3143\text{ cm}^{-1}$  de la tensión de los enlaces N-H, estas dos diferencias infieren la coordinación

del ion metálico Cu (II) con los grupos tiol e imidazol presentes en el péptido CGH y el ensanchamiento de la banda a  $3400\text{ cm}^{-1}$  en el espectro del CuMOF@CGH puede corresponder a la presencia de agua en la muestra debida a absorción de humedad. Adicionalmente en el espectro del CuMOF@CGH se encuentran las bandas correspondientes a los enlaces C=O ( $1658\text{ cm}^{-1}$ ), N=C ( $1427\text{ cm}^{-1}$ ) y estiramiento asimétrico del enlace N-H ( $1131\text{ cm}^{-1}$ ) del espectro del péptido CGH, indicando que los enlaces en la estructura del péptido se mantienen en el MOF (Figura 5).

**Figura 5**

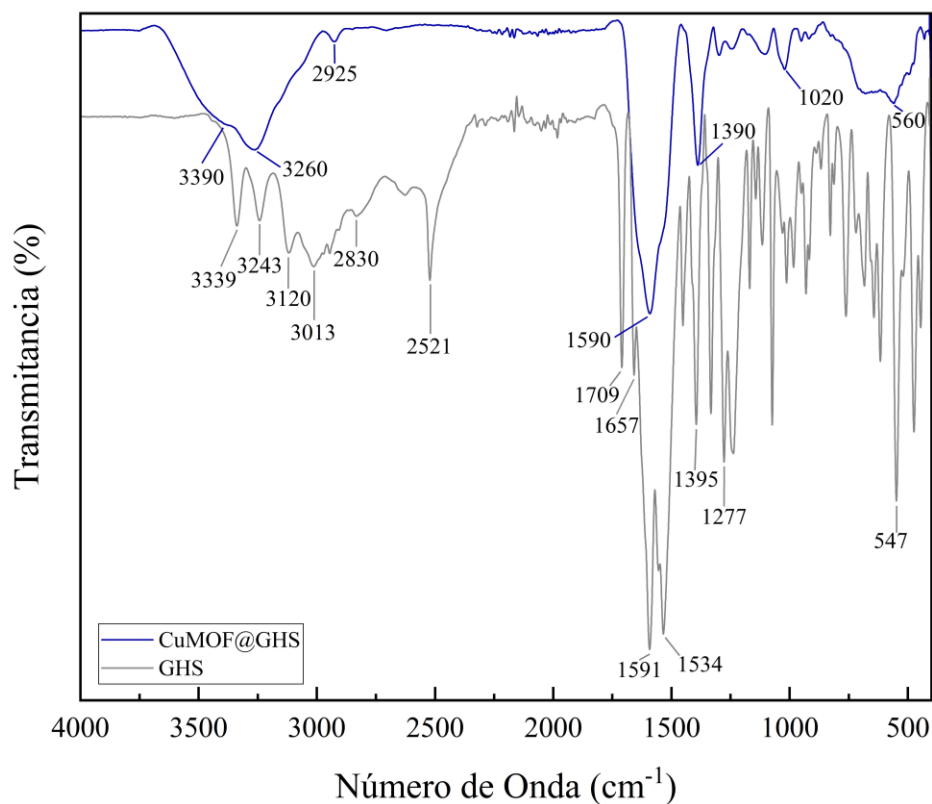
*Análisis por FT-IR del CuMOF@CGH*



**CuMOF@GHS:** El CuMOF@GHS fue sintetizado usando como ligando orgánico el péptido sintético comercial glutatión (GHS) con secuencia de aminoácidos  $\gamma$ -L-Glu-L-Cys-Gly; de la reacción se obtuvo un producto sólido café como se muestra en la Figura 3. Los espectros

FT-IR del péptido GHS (línea gris) y del CuMOF@GHS (líneas azul) se muestran en la Figura 6 y se evidenció la desaparición de la banda a  $2521\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace S-H del péptido debido a la desprotonación y formación del enlace de coordinación entre el grupo tiol y los átomos de Cu(II), además del desplazamiento de las bandas a  $3339\text{ cm}^{-1}$  y  $3243\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la tensión de los enlaces N-H en el péptido, con la aparición de una banda ancha en el espectro del MOF a  $3260\text{ cm}^{-1}$ , estas dos diferencias permiten afirmar la formación de enlaces de coordinación del ion metálico Cu (II) con los grupos tiol y amino presentes en el péptido GHS.

Adicionalmente se encuentran las bandas correspondientes a los enlaces C=O de los grupos carboxilo, en el GHS aparece a  $1709\text{ cm}^{-1}$  debido al grupo carboxilo, donde en el MOF el corrimiento de las bandas puede corresponder a la formación de enlaces de coordinación con el Cu(II) o formación de puentes de hidrógeno con otras moléculas del GHS ( $1590\text{ cm}^{-1}$  y  $1527\text{ cm}^{-1}$ ). Finalmente, se destaca que a partir de las síntesis **C** y **D** se obtuvo un sólido café oscuro donde sus espectros FT-IR presentan una gran similitud, indicando que las condiciones de síntesis propuestas permiten obtener estructuras similares (Ver Apéndice Figura A-1)

**Figura 6***Análisis por FT-IR del CuMOF@GHS*

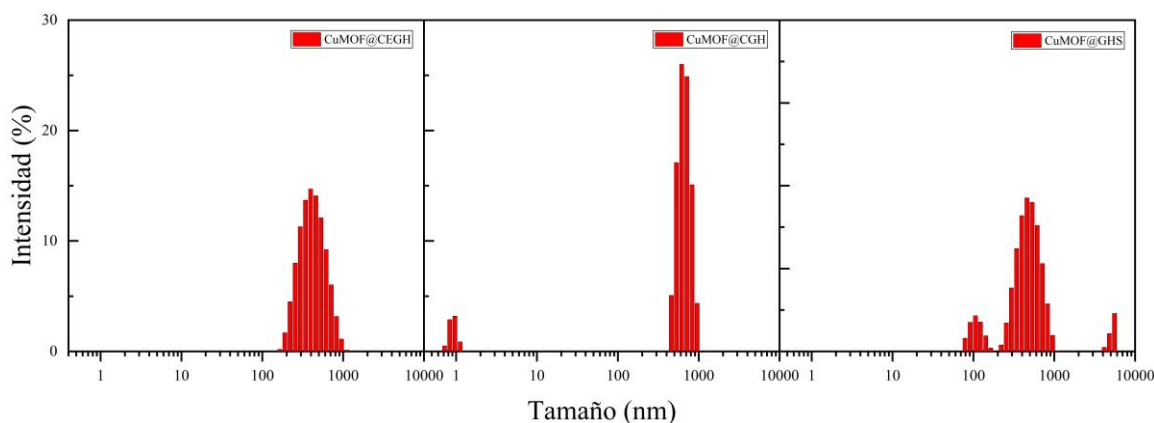
### 3.2.2 Dispersión dinámica de la luz (DLS)

En la Figura 7 se muestra el histograma del análisis por DLS donde se encontró para el CuMOF@CEGH un diámetro hidrodinámico promedio de partícula de 382,3 nm con un índice de polidispersión de 0,129 (Figura 7-izquierda), mostrando una distribución monomodal indicando una tendencia en el tamaño de partícula entre 100 y 900 nm. Para el CuMOF@CGH el análisis por DLS muestra un diámetro hidrodinámico promedio de partícula de 983,5 nm con un índice de polidispersión de 0,674 (Figura 7-centro), y evidencia una distribución bimodal con tamaños de partícula de baja intensidad alrededor de 1nm y de alta intensidad entre 500 y 900 nm. Finalmente, para el CuMOF@GHS a partir del análisis por DLS se encontró un diámetro hidrodinámico promedio de partícula de 448,7 nm con un índice de polidispersión de 0,408 (Figura 7- derecha),

se evidencia una gran variedad en la distribución de tamaños de partícula, donde los de menor intensidad se encuentran alrededor de 100 nm, los de mayor intensidad entre 200 y 900 nm, adicionalmente se observan diámetros de hasta 5500 nm, estas variaciones indican la aglomeración del material en el medio.

### Figura 7

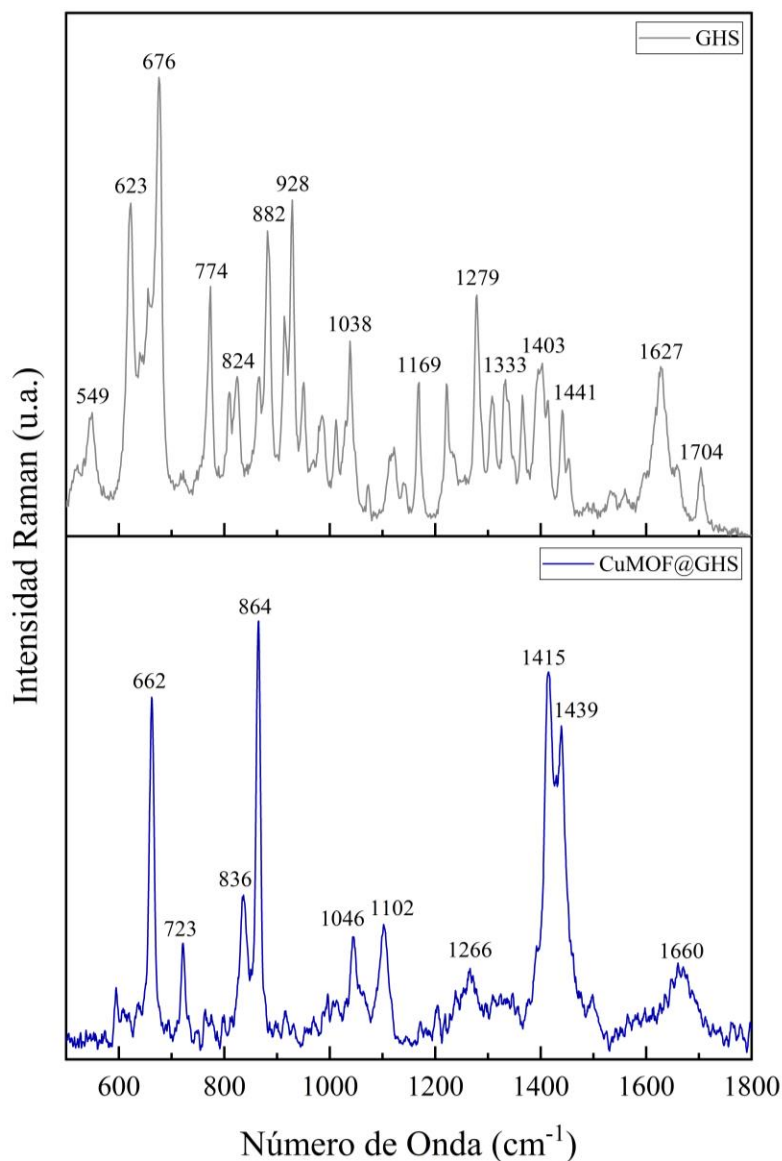
*Análisis por DLS de los MOFs*



*Nota.* Histograma de distribución de tamaño por medio de DLS de los MOFs, CuMOF@CEGH, CuMOF@CGH y CuMOF@GHS usando agua Tipo I como dispersante.

### 3.2.3 Espectroscopía Raman del CuMOF@GHS

En la Figura 8 se muestra el análisis por Raman del CuMOF@GHS y del GHS. En el espectro del GHS, las bandas  $676\text{ cm}^{-1}$  y  $774\text{ cm}^{-1}$  corresponden a las vibraciones de estiramiento del enlace C-S presente en la cisteína del GHS, el grupo amida de la glicina aparece a  $790\text{ cm}^{-1}$ , así mismo una banda característica del GHS se encuentra a  $1169\text{ cm}^{-1}$  y el estiramiento C-C y C-N aparece a  $1038\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro del CuMOF@GHS se evidencia el corrimiento de algunas bandas, con la disminución de intensidad en la banda característica del GHS, el estiramiento C-C y C-N  $1102$ , las amidas primarias aparecen a  $1660\text{ cm}^{-1}$  y las terciarias a  $1266\text{ cm}^{-1}$ .

**Figura 8***Análisis por Raman del CuMOF@GHS*

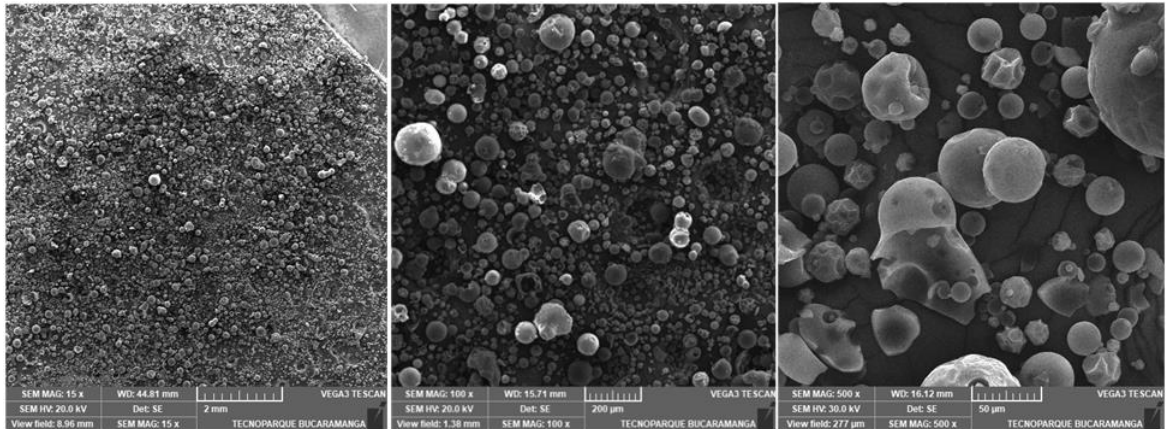
### 3.2.4 Microscopía electrónica de barrido (SEM) del CuMOF@GHS

Para observar la morfología del CuMOF@GHS obtenido de la síntesis solvotérmica se empleó microscopía electrónica de barrido SEM, donde las micrografías (Figura 9) muestran la formación de estructuras esféricas irregulares hendidas con diámetros aproximados entre 50  $\mu\text{m}$  y

120  $\mu\text{m}$ , esta morfología se puede atribuir a la aglomeración de cristales y la formación de poros, donde a partir del análisis por DLS se observó una menor distribución del diámetro de las partículas del material.

### Figura 9

*Micrografías SEM del CuMOF@GHS*



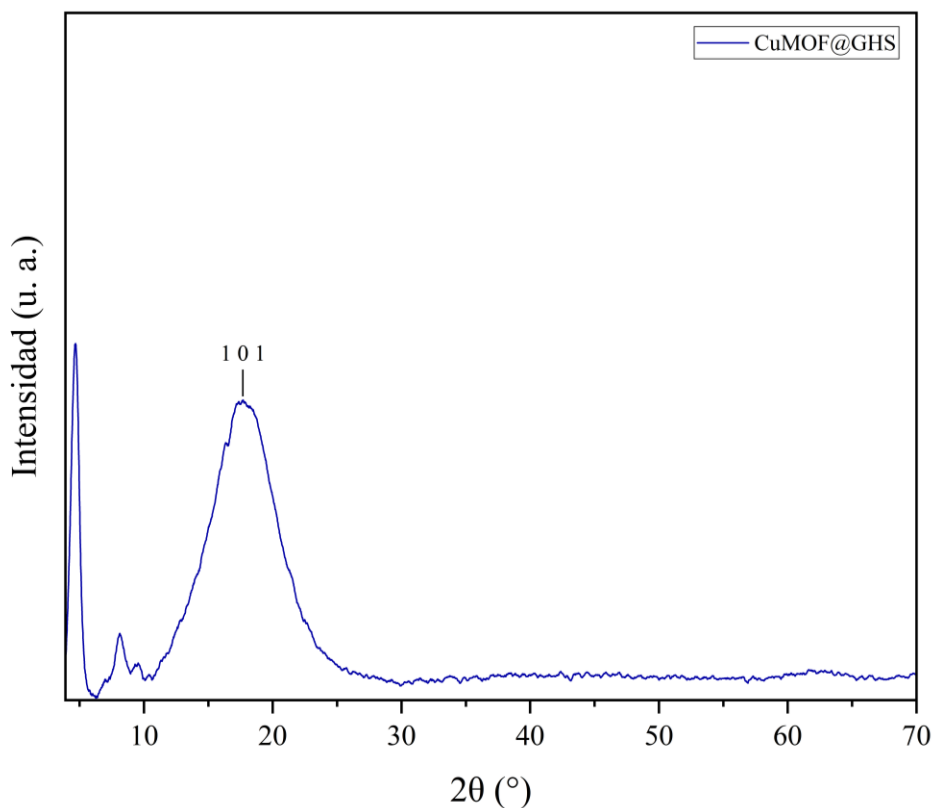
*Nota.* Micrografías SEM tomadas en el SENA Tecnoparque Bucaramanga, objetivo 15X, 100X, 500X del CuMOF@GHS a 2 mm, 200  $\mu\text{m}$  y 50  $\mu\text{m}$  de izquierda a derecha respectivamente.

#### 3.2.5 Difracción de rayos X de polvo (PXRD) del CuMOF@GHS

A partir del análisis por difracción de rayos X en la Figura 10 empleando el software DIFFRAC.SUITE EVA se identificó que el  $2\theta = 17,18^\circ$  corresponde al plano cristalino (101) del compuesto  $\text{Cu}_4\text{O}_3$  con sistema cristalino tetraédrico. Esta información se debe complementar con otro análisis por DRXP usando mayor cantidad de muestra que permita superar la limitación debida al uso del soporte de parafina y así confirmar la cristalinidad del material, identificando el sistema cristalino del MOF, además de permitir la construcción de la estructura tridimensional a partir de la distribución de los átomos en la celda unidad.

**Figura 10**

*Análisis por PXRD de polvo del CuMOF@GHS*



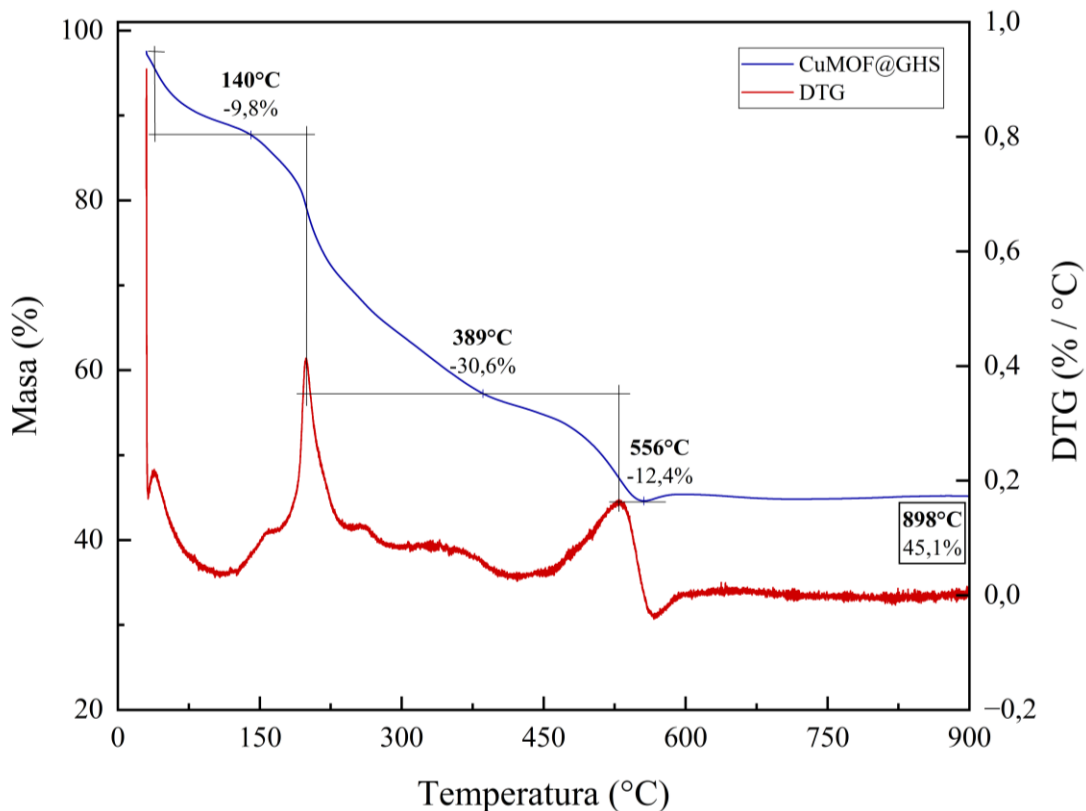
### ***3.2.6 Análisis termogravimétrico del CuMOF@GHS.***

El análisis termogravimétrico se realizó a una muestra de 1,319 mg de CuMOF@GHS seco como se observa en la Figura 11, donde se evidenció una pérdida de masa del 9,8% correspondiente al agua presente en la muestra debido a la humedad del ambiente, seguido de la pérdida de masa del 43% debida a la descomposición del péptido y al colapso de la estructura del MOF que va hasta los 556°C, esta temperatura de descomposición es consistente con otras investigaciones (Jones, 2020; Zhou, 2022). El análisis termogravimétrico del péptido GHS indica que se descompone hasta un 64,6% a 560°C (Ver Apéndice Figura A-2) y permite comparar su resistencia a la degradación térmica con respecto al MOF, estos se diferencian notablemente al superar esta temperatura, donde el péptido GHS continúa su descomposición alrededor de 900°C y el CuMOF@GHS mantiene

cerca del 45% de la masa, ya que luego de la pirólisis de ligando, el metal permanece hasta los 900°C debido a la ausencia de oxígeno; un cambio en la atmósfera del análisis permitiría observar el comportamiento del residuo metálico al superar los 600°C.

**Figura 11**

*Análisis TGA del CuMOF@GHS*



#### 4. Conclusiones

Se demostró que a partir de la síntesis solvotérmica y usando como ligandos péptidos sintéticos, se obtuvo un sólido estable y poroso con características fisicoquímicas que se asemejan a las de un MOF. El denominado CuMOF@GHS presentó características fisicoquímicas que muestran su potencial uso en estudios de aplicaciones biomédicas.

Se evidenció mediante las técnicas analíticas de FT-IR y Raman que los grupos funcionales como el tiol (SH), amino (NH<sub>2</sub>), imidazol y carboxilo, presentes en la estructura primaria de los péptidos GHS, CEGH y CGH sufrieron cambios notables durante el proceso de síntesis, debidos a la formación de enlaces de coordinación entre los iones Cu(II) y los péptidos.

Se mostró a partir de las micrografías SEM la formación de poros o cavidades en la morfología del CuMOF@GHS. La estructura exhibe aglomeración en forma de esferas irregulares hendidas con radios de hasta 120  $\mu\text{m}$  y distribución de tamaños entre 100 y 500 nm de las partículas suspendidas en agua Tipo I. Estas características resaltan su potencial para la encapsulación de otras moléculas en los poros del MOF.

El análisis por PXRD del CuMOF@GHS, indica la posible formación de una estructura cristalina tetraédrica a partir de la identificación del plano cristalino (101), conformado por enlaces de coordinación principalmente con átomos de oxígeno.

Se comprobó la estabilidad térmica del CuMOF@GHS mediante el análisis termogravimétrico, donde el péptido y los iones de cobre mantienen la estabilidad estructural del MOF a una temperatura superior a los 140°C, apropiada para el estudio del MOF en aplicaciones biomédicas.

## 5. Recomendaciones

El uso de biomoléculas como ligandos orgánicos otorga biocompatibilidad a los MOFs para su uso en diversas aplicaciones biomédicas. Como plataformas de entrega de fármacos, estos materiales permitirían superar los desafíos como el control en la velocidad y eficiencia de liberación de fármacos (Kaur, 2020; Sattar & Athar, 2017). Además, estos nuevos MOFs adoptarían la actividad antibacteriana debida a la presencia de los péptidos, así como la posible liberación de iones metálicos de los MOFs, exhibiendo una inhibición importante en el crecimiento bacteriano y de otros microorganismos (Duan, 2019; Yan, 2022).

## 6. Divulgación de los resultados

Los resultados de este trabajo se presentaron en el XIX Congreso Colombiano de Química realizado del 2 al 6 de octubre de 2024 en la ciudad de Bogotá D.C. en modalidad oral y hacen parte de la elaboración de un artículo científico del grupo de investigación LEAM.

## Referencias Bibliográficas

- Anderson, S. L., & Stylianou, K. C. (2017). Biologically derived metal organic frameworks. *Coordination Chemistry Reviews*, 349, 102–128. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.07.012>
- Andre, V., Ferreira da Silva, A. R., Fernandes, A., Frade, R., Garcia, C., Rijo, P., M Antunes, A. M., Rocha, J., & Duarte, M. T. (2019). Mg-and Mn-MOFs Boost the Antibiotic Activity of Nalidixic Acid. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2(6), 2347–2354. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00046>
- Bhardwaj, N., Bhardwaj, S. K., Mehta, J., Kim, K.-H., & Deep, A. (2017). MOF–Bacteriophage Biosensor for Highly Sensitive and Specific Detection of Staphylococcus aureus. *ACS Applied Materials and Interfaces*. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b07818>
- Bhattacharjee, S. (2016). DLS and zeta potential - What they are and what they are not? En *Journal of Controlled Release* (Vol. 235, pp. 337–351). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.017>
- Bitzer, J., & Kleist, W. (2019). Synthetic Strategies and Structural Arrangements of Isorecticular Mixed-Component Metal–Organic Frameworks. *Chemistry - A European Journal*, 25(8), 1866–1882. <https://doi.org/10.1002/chem.201803887>
- Cai, H., Huang, Y. L., & Li, D. (2019). Biological metal–organic frameworks: Structures, host–guest chemistry and bio-applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 378, 207–221. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.12.003>
- Coluccia, M., Parisse, V., Guglielmi, P., Giannini, G., & Secci, D. (2022). Metal-organic frameworks (MOFs) as biomolecules drug delivery systems for anticancer purposes.

*European Journal of Medicinal Chemistry*, 244.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114801>

Cun, J.-E., Fan, X., Pan, Q., Gao, W., Luo, K., He, B., & Pu, Y. (2022). Copper-based metal–organic frameworks for biomedical applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 305, 102686. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102686>

Ding, M., Liu, W., & Gref, R. (2022). Nanoscale MOFs: From synthesis to drug delivery and theranostics applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 190. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114496>

Duan, W., Zhao, Z., An, H., Zhang, Z., Cheng, P., Chen, Y., & Huang, H. (2019). State-of-the-Art and Prospects of Biomolecules: Incorporation in Functional Metal–Organic Frameworks. *Topics in Current Chemistry*, 377(6). <https://doi.org/10.1007/s41061-019-0258-z>

Gandara-Loe, J., Ortuno-Lizarán, I., Fernández-Sánchez, L., Alió, J. L., Cuenca, N., Vega-Estrada, A., & Silvestre-Albero, J. (2019). Metal-Organic Frameworks as Drug Delivery Platforms for Ocular Therapeutics. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 11(2), 1924–1931. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b20222>

Gulati, S. (2022). Metal-Organic Frameworks (MOFs) as Catalysts. En *Metal-Organic Frameworks (MOFs) as Catalysts*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-7959-9>

Guo, C., Cheng, F., Liang, G., Zhang, S., Jia, Q., He, L., Duan, S., Fu, Y., Zhang, Z., & Du, M. (2022). Copper-based polymer-metal-organic framework embedded with Ag nanoparticles: Long-acting and intelligent antibacterial activity and accelerated wound healing. *Chemical Engineering Journal*, 435, 134915. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.134915>

- Horcajada, P., Gref, R., Baati, T., Allan, P. K., Maurin, G., Couvreur, P., Erard F Erey, G., Morris, R. E., & Serre, C. (2012). Metal-Organic Frameworks in Biomedicine. *Chem. Rev.*, *112*(2), 1232–1268. <https://doi.org/10.1021/cr200256v>
- Imaz, I., Rubio-Martínez, M., An, J., Solé-Font, I., Rosi, N. L., & Maspoch, D. (2011). Metal-biomolecule frameworks (MBioFs). *Chemical Communications*, *47*(26), 7287–7302. <https://doi.org/10.1039/c1cc11202c>
- Jones, W. M., Tapia, J. B., Tuttle, R. R., & Reynolds, M. M. (2020). Thermogravimetric Analysis and Mass Spectrometry Allow for Determination of Chemisorbed Reaction Products on Metal Organic Frameworks. *Langmuir*, *36*(14), 3903–3911. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c00158>
- Kaur, N., Tiwari, P., Kapoor, K. S., Saini, A. K., Sharma, V., & Mobin, S. M. (2020). Metal-organic framework based antibiotic release and antimicrobial response: An overview. *CrystEngComm*, *22*(44), 7513–7527. <https://doi.org/10.1039/d0ce01215g>
- Martí-Gastaldo, C., Warren, J. E., Stylianou, K. C., Flack, N. L. O., & Rosseinsky, M. J. (2012). Enhanced Stability in Rigid Peptide-Based Porous Materials. *Angewandte Chemie International Edition*, *51*(44), 11044–11048. <https://doi.org/10.1002/anie.201203929>
- Masoomi, M. Y., Morsali, A., Dhakshinamoorthy, A., & Garcia, H. (2019). Mixed-Metal MOFs: Unique Opportunities in Metal–Organic Framework (MOF) Functionality and Design. *Angewandte Chemie - International Edition*, *58*(43), 15188–15205. <https://doi.org/10.1002/anie.201902229>
- Pearson, R. G. (2005). Chemical hardness and density functional theory. *J. Chem. Sci*, *117*(5), 369–377.

- Rabone, J., Yue, Y.-F., Chong, S. Y., Stylianou, K. C., Bacsá, J., Bradshaw, D., Darling, G. R., Berry, N. G., Khimiyak, Y. Z., Ganin, A. Y., Wiper, P., Claridge, J. B., & Rosseinsky, M. J. (2010). An Adaptable Peptide-Based Porous Material. *Science*, *329*(5995), 1053–1057. <https://doi.org/10.1126/science.1190672>
- Raptopoulou, C. P. (2021). Metal-organic frameworks: Synthetic methods and potential applications. *Materials*, *14*(2), 1–32. <https://doi.org/10.3390/ma14020310>
- Sattar, T., & Athar, M. (2017). Hydrothermal Synthesis and Characterization of Copper Glycinate (Bio-MOF-29) and Its in Vitro Drugs Adsorption Studies. *Open Journal of Inorganic Chemistry*, *07*(02), 17–27. <https://doi.org/10.4236/ojic.2017.72002>
- Schnitzer, T., Paenurk, E., Trapp, N., Gershoni-Poranne, R., & Wennemers, H. (2021). Peptide–Metal Frameworks with Metal Strings Guided by Dispersion Interactions. *Journal of the American Chemical Society*, *143*(2), 644–648. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c11793>
- Sun, C. Y., Qin, C., Wang, X. L., & Su, Z. M. (2013). Metal-organic frameworks as potential drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, *10*(1), 89–101. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.741583>
- Tajahmadi, S., Molavi, H., Ahmadijokani, F., Shamloo, A., Shojaei, A., Sharifzadeh, M., Rezakazemi, M., Fatehizadeh, A., Aminabhavi, T. M., & Arjmand, M. (2023). Metal-organic frameworks: A promising option for the diagnosis and treatment of Alzheimer’s disease. *Journal of Controlled Release*, *353*, 1–29. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.11.002>
- Wu, M. X., & Yang, Y. W. (2017). Metal–Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy. *Advanced Materials*, *29*(23). <https://doi.org/10.1002/adma.201606134>

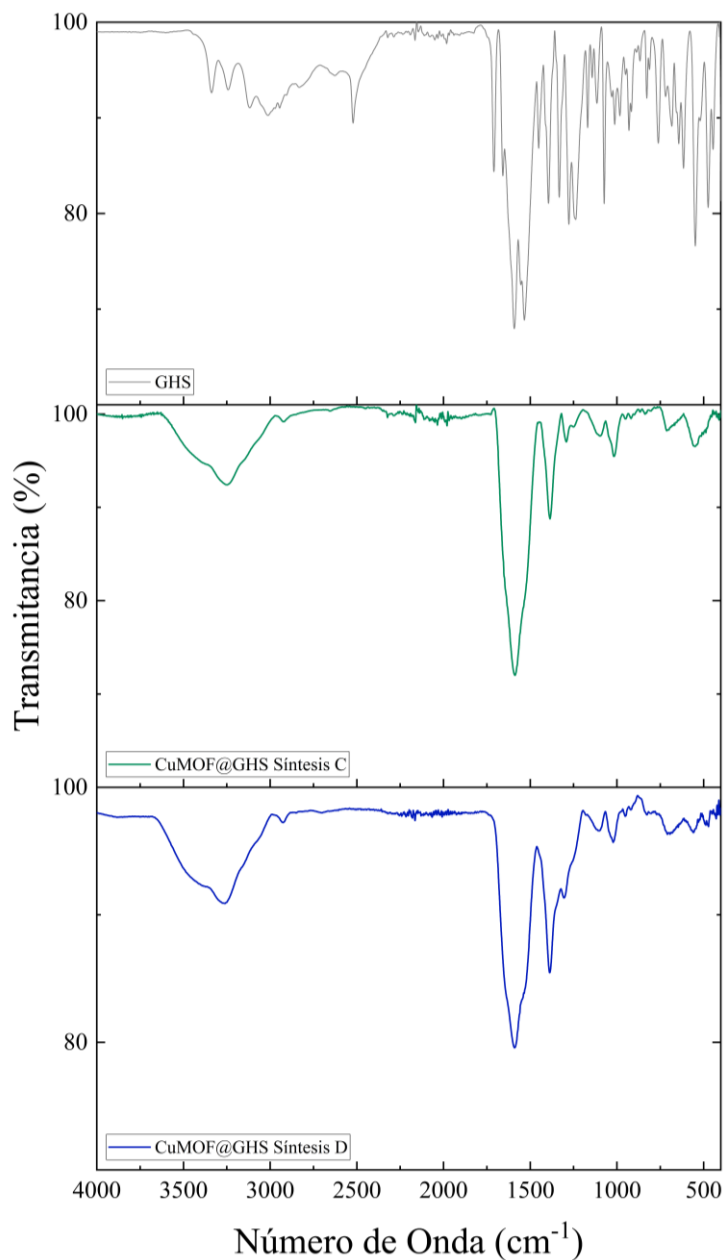
- Yan, L., Gopal, A., Kashif, S., Hazelton, P., Lan, M., Zhang, W., & Chen, X. (2022). Metal organic frameworks for antibacterial applications. *Chemical Engineering Journal*, 435, 134975. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.134975>
- Yuan, S., Feng, L., Wang, K., Pang, J., Bosch, M., Lollar, C., Sun, Y., Qin, J., Yang, X., Zhang, P., Wang, Q., Zou, L., Zhang, Y., Zhang, L., Fang, Y., Li, J., & Zhou, H. C. (2018). Stable Metal–Organic Frameworks: Design, Synthesis, and Applications. *Advanced Materials*, 30(37). <https://doi.org/10.1002/adma.201704303>
- Zhou, Y., Zheng, B., Lang, L. M., Liu, G. X., & Xia, X. H. (2022). Bioinspired Fabrication of Two-Dimensional Metal–Organic Framework-Based Nanozyme for Sensitive Colorimetric Detection of Glutathione. *ACS Applied Nano Materials*, 5(12), 18761–18769. <https://doi.org/10.1021/acsanm.2c04533>

## Apéndice

## Apéndice A. Gráficas de caracterización fisicoquímica de los MOFs.

## Figura A-1

Análisis FT-IR de los CuMOF@GHS obtenidos y el espectro del péptido GHS.



*Nota.* Se realizaron dos síntesis para la obtención del CuMOF@GHS, denominadas C y D, empleando las cantidades mencionadas en la Tabla 2.

Figura A-2

*Análisis por TGA del péptido GHS*