

BIONANOTECNOLOGÍA Y NANOBIOLOGÍA: CÓMO APROVECHAR EL MICROCOSMOS

Rojo Domínguez A, et al

Avance científico y tecnológico.

El desarrollo de la ciencia y la tecnología ha inducido grandes revoluciones que afectan la forma y calidad de vida de los seres humanos. Así fueron en su momento los efectos de los descubrimientos del fuego y de la rueda, además de la agricultura y del uso de la deshidratación o de los condimentos para la conservación de alimentos. Ya de manera más reciente, la revolución industrial, y en el siglo XX el uso extendido de la electricidad, el acelerado progreso de la medicina y el desarrollo de la electrónica y la computación, han producido generaciones más longevas y con personas acostumbradas a los estímulos multimedia incluso desde antes de su nacimiento. Son generaciones con nuevos valores y expectativas, además de depender de las tecnologías de la información como nunca antes se había visto y como nunca se hubiera podido prever. En cada uno de los grandes cambios que la humanidad ha vivido subyace la retroalimentación entre la creación y acumulación del conocimiento, que se produce por la labor continua de la ciencia básica, y la aplicación tecnológica de ese conocimiento para la innovación, mejora y diseño de satisfactores.

Interdisciplina y globalización.

En sus etapas tempranas la ciencia se veía de forma integral, como la descripción de la naturaleza o de la realidad, y las personas dedicadas a ella tenían una visión panorámica, como *naturalistas*. Sin embargo, la acumulación del conocimiento obligó a clasificarlo y por tanto los nuevos científicos tuvieron que compartimentalizarse en una disciplina, un campo al cual dedicarse y especializarse; por ejemplo, el estudio de los seres vivos, la descripción de cambios relacionados con objetos y energía, el estudio de las transformaciones de la materia y el modelado de la realidad, dando origen respectivamente a la *biología*, la *física*, la *química* y las *matemáticas*. Con la especialización se ganó la posibilidad de adquirir un conocimiento más profundo y detallado, pero menos general, perdiéndose en consecuencia algunos vínculos con los otros campos de estudio. Cada una de estas disciplinas evolucionó de manera relativamente independiente hasta que, paradójicamente, la subsiguiente acumulación de

conocimiento restableció puentes entre ellas, dando origen primero a la multidisciplinaria y luego a la interdisciplinaria. Además de la acumulación de conocimiento, a este proceso de cerrar brechas entre los enfoques tradicionales contribuyó también la necesidad de enfrentar nuevos retos y resolver problemas cada vez de mayor envergadura, de tal forma que un enfoque disciplinar no era suficiente. El proceso derivó en la aparición de nuevas áreas, entre otras, el estudio de la química de los seres vivos, o *bioquímica*, y el estudio de la base teórica de las transformaciones de la materia o *fisicoquímica*. En el mundo actual, la interdisciplinaria puede verse también como una consecuencia de dos tipos de globalización; por una parte, la del acceso a los medios de comunicación que permite conocer los avances de grupos de investigación en el instante mismo de ser publicados electrónicamente, e incluso de colaborar con colegas de casi cualquier parte del mundo.

Por otra parte, existe una presión globalizadora de disciplinas en donde la competencia por lograr evaluaciones favorables para publicar resultados, indispensable para la propia supervivencia de la ciencia y de quien la realiza, exige de forma cada vez más insistente el abordaje desde múltiples campos, técnicas o enfoques. Actualmente empiezan a incorporarse a las evaluaciones los aspectos de ética y de sustentabilidad, los cuales imponen además la inclusión de nuevas ramas del pensamiento a los trabajos científicos y tecnológicos. Los argumentos anteriores, demuestran la necesidad de invertir la pirámide del conocimiento. Hasta el momento, sólo cuando los estudiantes llegan a estudios de posgrado comienzan aprender las interrelaciones entre las distintas áreas del conocimiento. Al revertir la pirámide, y que el aprendizaje de las interrelaciones de la ciencia comience desde niveles de educación más básicos, permitirá una visión más holística y deductiva, y preparará mejor a los estudiantes para los nuevos retos que presentan áreas como la *nanotecnología* (Roco, 2003a).

Y ahora, la mirada se dirige al microcosmos.

En este proceso evolutivo ha surgido la búsqueda de la comprensión y aprovechamiento de los materiales y de las propiedades que ellos despliegan a escalas pequeñas de tamaño. Hace prácticamente 50 años, el científico norteamericano Richard Feynman, ganador del premio Nobel de física en 1965, acuñó una frase que se ha hecho clásica

“There’s plenty of room at the bottom”. Ésta fue el título de su conferencia dictada el 29 de diciembre de 1959 (Feynman, 1960) en el Instituto de Tecnología de California (Caltech), y en el contexto en que fue descrita por él mismo puede ser traducida de forma libre como, “hay un gran espacio de posibilidades en el microcosmos”. En esa conferencia Feynman propuso un par de retos con un premio de mil dólares cada uno a la primera persona que demostrara lograrlos. Estos retos tenían que ver con la comprensión de los fenómenos que ya se anticipaban en la nanoescala –ver más adelante–, y tenían la intención de estimular el desarrollo de la tecnología necesaria. El primer reto era construir un motor eléctrico controlado desde el exterior que pudiera caber en un pequeño cubo de 1/64 de pulgada por lado; el segundo, consistía en escribir la página completa de un libro a escala de 1/25,000, que es la reducción necesaria para escribir en la cabeza de un alfiler el equivalente a la Enciclopedia Británica, unos 40 millones de palabras. Ambos premios ya fueron entregados, el primero en 1960 a un ingeniero británico que no requirió el desarrollo de técnicas nuevas, pues la reducción de tamaño propuesta pudo alcanzarse con los métodos ya conocidos en la época. Cumplir con el segundo reto requirió del transcurso de más de 25 años, cuando un estudiante de posgrado de la Universidad de Stanford, Tom Newman, escribió la primera página de un cuento de Charles Dickens, esta vez sí desarrollando y utilizando una nueva tecnología, los rayos de electrones para microlitografía (Foresight Institute, 2009).

Nanotecnología.

A pesar de que se dice que el éxito tiene muchos padres y el fracaso es huérfano, mucha gente coincide que la citada conferencia fue la primera de un nuevo campo, llamado *nanotecnología*, producto del desarrollo de la ciencia para estudiar y manipular la materia a escala de tamaño del orden de millonésimas de milímetro, o nanómetros. El prefijo *nano* viene de la palabra griega para enano, o muy pequeño, y en ciencia se utiliza justamente para designar a la milmillonésima parte de algo, o 10^{-9} . El campo de la nanotecnología, que etimológicamente sería el estudio de las habilidades para manejar y transformar lo pequeño, viene del proceso de interdisciplina descrito arriba, donde el reto tecnológico de la manipulación y conocimiento de los materiales a una escala de tamaño donde ni el mejor microscopio óptico permite ver (tienen un límite de

resolución de cientos de nanómetros) y que ha requerido el desarrollo de nuevos microscopios, que utilizan justamente haces o rayos de electrones en lugar de luz, para observar los objetos de “tamaño nano”. Es importante hacer notar que los materiales nanométricos presentan características nuevas o mejoradas respecto a otros sistemas, y que estos cambios y propiedades sorprendentes se generan justamente debido a su escala nanométrica. Así, no se trata sólo de hacer cosas pequeñas o de ahorrar espacio, sino de entender y aprovechar el cúmulo de oportunidades y nuevas características que los objetos producen en la escala de tamaño desde pocos nanómetros hasta algunos cientos de ellos.

En la nueva disciplina de la nanotecnología convergen la fisicoquímica, la física y la electrónica como herramientas de los exploradores del espacio interior. Una herramienta adicional a los microscopios electrónicos son los de fuerza atómica, donde una aguja muy fina soportada en una pequeña palanca se mueve rasante a escasa distancia de una superficie. Los átomos y moléculas de esta superficie atraen a la punta en función de su proximidad a ella y de la propia naturaleza de cada uno de ellos. La fuerza de atracción es medida por el movimiento de la palanca que es amplificado por un rayo láser y un juego de espejos (Muller, 2008). La representación gráfica de esa fuerza durante un barrido sobre la superficie se convierte en una imagen de la misma. De manera complementaria, el mismo dispositivo tecnológico permite no sólo “ver” –o en una mejor descripción “tocar”– y hacernos una idea del contorno de la superficie, sino que también permite manipular los objetos a escala minúscula. De esta manera es posible utilizarla de manera inversa para a su vez aplicar con la punta fuerzas que comprimen y estiran moléculas (Ng, 2005) o para mover átomos de un sitio a otro con extraordinaria precisión. Claramente la nanotecnología es al mismo tiempo un resultado de la investigación científica y herramienta de la misma ciencia para generar nuevo conocimiento. También representa el camino a una nueva revolución científica que alterará nuevamente el bienestar, futuro y condiciones de vida de las generaciones por venir.

Las propiedades de las biomoléculas y su aportación a la nanotecnología.

Miremos un momento hacia una escala ligeramente más pequeña y sesgada al ámbito de interés de la química: las moléculas. Éstas son las constituyentes de la gran mayoría de las sustancias y están formadas por átomos en proporciones definidas que se encuentran enlazados entre sí. Por ejemplo el agua, es una molécula formada por un átomo de oxígeno y dos de hidrógeno unidos en forma de V, y con dimensiones del orden de décimas de nanómetro. Moléculas más grandes, como las del alcohol común o de la glucosa, rebasan ya un nanómetro y están formadas por 9 y 24 átomos, respectivamente. En los seres vivos, aparte del agua, las moléculas más abundantes son las proteínas, éstas son llamadas macromoléculas pues en contraste con las mencionadas anteriormente, están formadas por varios miles de átomos. En general, ellas se doblan sobre sí mismas de forma muy precisa, en un proceso llamado plegamiento. La forma final orienta algunos átomos o grupos de ellos en posiciones especiales sobre su superficie. Esa constelación de átomos es la responsable de que una proteína distinga, atraiga y se una a otras moléculas para orquestar el complejo proceso de la bioquímica que sustenta la vida (Gómez-Zaleta *et al.*, 2008).

A pesar de los esfuerzos humanos, no ha sido posible reproducir las capacidades que tienen las proteínas, y en general las biomoléculas. Se han podido modificar algunas de ellas para darles mayor estabilidad en medios no naturales, o para alterar una propiedad en particular, pero no se ha podido diseñar una proteína sin semejanza a las ya conocidas y que rivalice en sus cualidades (Rojo-Domínguez, 2007). Y no es una tarea fácil, las proteínas son capaces de reconocer a otra molécula de entre una enorme variedad de ellas, algunas con diferencias apenas sutiles. También son capaces de plegarse a ellas mismas, o de auxiliar a otras a plegarse a velocidades sorprendentes y necesarias para estar listas en los tiempos que los procesos biológicos demandan. Tal vez aún más asombroso es el hecho de que algunas tienen la capacidad de acelerar la velocidad de reacciones químicas en factores de cientos de miles de veces e incluso de decenas de millones, en condiciones tan suaves de temperatura y presión como el interior de nosotros mismos. Ese medio contrasta mucho con las condiciones de reactores industriales, donde a pesar de tener condiciones extremas que favorecen las transformaciones, no se logra ni cercanamente la eficiencia de las proteínas. Además, esa velocidad es regulada a través del control que ejercen las concentraciones de otras

especies químicas que también son reconocidas por las proteínas, produciendo circuitos o mallas de interacciones con comunicación química. Podemos decir que la nanotecnología más antigua es la que dio sustento a la vida, aún a la más primitiva, pues los procesos biológicos se encuentran gobernados por nanomáquinas moleculares extraordinariamente sofisticadas y precisas: las proteínas y conjuntos de ellas asociadas.

La nueva revolución interdisciplinaria.

De acuerdo con lo mencionado al final del párrafo anterior, no es extraño que dentro del campo de la nanotecnología se tome en cuenta la estructura y el funcionamiento de las biomoléculas para aprender de ellas y adaptar ese conocimiento a los dispositivos nanométricos. Así podemos acuñar por una parte, una palabra de varias sílabas y cuatro raíces, *bionanotecnología*, donde se manifiesta el apoyo de las ciencias biológicas y bioquímicas para impulsar el desarrollo de la manipulación de la materia a escala nanométrica. Pero tenemos también la contribución alterna, cómo el conocimiento y herramientas tecnológicas a esta escala pueden impulsar la calidad y crecimiento de las aplicaciones científicas a problemas farmacéuticos, biológicos y médicos (Jain, 2008), la *nanobiotecnología*. Esto no son sólo permutaciones de sílabas o aparentes juegos de raíces y palabras. Por el contrario, tienen mucha razón de ser, pues representan nuevas disciplinas, o mejor aún interdisciplinas, que permiten aprovechar ciencia y técnicas actuales ubicadas en la frontera del conocimiento para abordar retos causados por las revoluciones humanas anteriores: ambientes contaminados, carencias de alimentación y energía, longevidad y nuevas enfermedades, diagnóstico temprano, entre muchos otros.

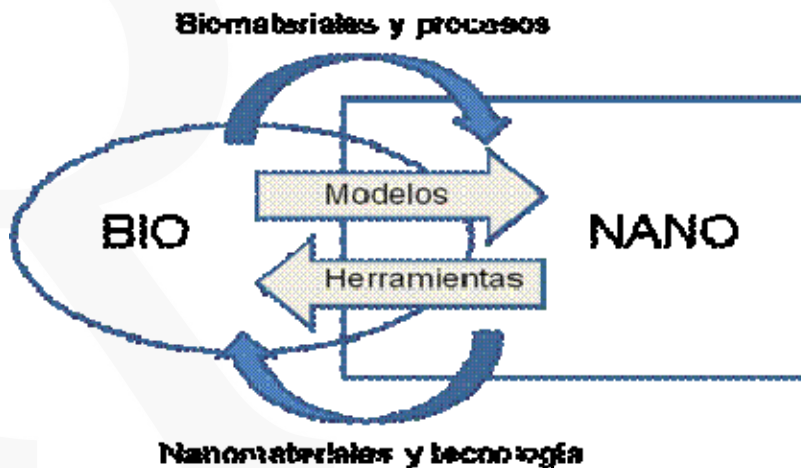


Diagrama que resume las interacciones entre las áreas biológicas y la nanotecnología. Modificado de Roco (2003b).

Nanomedicina.

El uso de dispositivos y conocimiento derivados de la nanotecnología para enfrentar problemas de interés médico es un campo de particular interés en la interdisciplina con las áreas biológicas. Los avances que ya están sucediendo o que se esperan obtener pronto en el campo de la nanomedicina (Riehemann *et al.*, 2009) incluyen terapias novedosas que atacan o reparan de manera selectiva a las células enfermas, identificándolas a través de un sensor, como sucede en el reconocimiento biomolecular. Una vez encontradas administran el fármaco que portan y regulan el nivel de esta sustancia de acuerdo con la respuesta fisiológica obtenida. De esta manera se evita dañar células sanas y reducir la posibilidad de sobredosis. Por otra parte, los diagnósticos basados en sistemas nanoestructurados permitirán reducir el costo de los mismos y aumentar su sensibilidad y precisión. Esto vislumbra el uso de nanosensores o medidores de los niveles de ciertas moléculas que ayuden al diagnóstico de una enfermedad. Existen ya actualmente materiales especiales embebidos en nanopartículas que permiten usarse como medios de contraste o selección específica de tejidos para ser observados por técnicas de radiación infrarroja o de resonancia magnética nuclear, generando una resolución y especificidad por regiones causantes de una patología particular, como el cáncer.

Algunas biomoléculas pueden ser de gran utilidad, como los anticuerpos diseñados para reconocer un blanco terapéutico (Juliano, 2007), sin embargo, no es fácil administrarlos a un paciente debido a que su cuerpo los puede destruir o bloquear antes de llegar a su destino. El diseño de portadores moleculares genera la posibilidad de combinar las ventajas de medicamentos macromoleculares con mecanismos novedosos de distribución (Belting y Wittrup, 2009). Estos mecanismos pueden incluir partículas de material polimérico biodegradable, nanopartículas cerámicas o bien de naturaleza metálica, entre otras (Yih y Al-Fandi, 2006) y son diseñadas para transportar ADN, proteínas y péptidos, así como agentes antitumorales y cualquier otro principio activo o molécula con potencial farmacológico. Un campo de gran éxito en esta estrategia se ha logrado en la mejora de tratamientos de terapia antiretroviral, muy empleada en la lucha contra el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) (Kingsley *et al.* 2006) y de otras infecciones virales. Finalmente, cabe destacar el uso combinado de medicamentos especializados, incluidos en una nanopartícula que permita transportarlos de manera no necesariamente selectiva a su destino, pero que porta además a una sustancia fotosensible que al recibir desde el exterior un tipo especial de luz libera o activa el medicamento (Berg *et al.*, 2007). La luz puede ser enfocada al sitio particular donde es necesaria, lográndose así, tratar exclusivamente esa región sin afectaciones importantes del resto del organismo del paciente.

Aplicaciones en otros campos.

De forma adicional, la nanobiotecnología permite producir nanomateriales que no sean rechazados por el organismo que los recibe, para cubrir y proteger prótesis y órganos artificiales, para construir biosensores que realicen análisis *in vivo* o en el tubo de ensayo e incluso en estudios de campo (Kumar, 2007). Dentro de los avances tecnológicos está la construcción de estructuras mixtas entre materiales inorgánicos y biomoléculas (como proteínas y ácidos nucleicos) así como con grupos funcionales relacionados con componentes de sistemas biológicos (Niemeyer y Mirkin, 2004). También existe un campo muy amplio de posibles aplicaciones de la nanotecnología en la agricultura y el área de los alimentos, por ejemplo la regulación de la liberación de nutrientes (Roco, 2003b). Por otra parte, la función de nanopartículas y otros dispositivos en la biorremediación de sustancias tóxicas, también ha rendido frutos, en

particular en el caso de la eliminación de metales pesados (Rajendran y Gunasekaran, 2007). Incluso, se han logrado construir nanodispositivos híbridos basados en el conocimiento de los biomotores caracterizados en bacterias y células de tejidos biológicos combinado con los métodos y materiales de la nanotecnología (Mirkin y Niemeyer, 2007).

Un ejemplo final de bionanotecnología, tiene que ver con la forma en que la elastina, una proteína estructural que entre otras funciones le da elasticidad a la piel, ha servido de inspiración para fabricar películas cuya porosidad responde a las condiciones del medio (Rodríguez-Cabello *et al.*, 2007). La elastina en sí misma responde a los cambios de temperatura, cambiando su conformación y la forma en que se unen sus moléculas unas con las otras. En una serie de experimentos se logró conocer qué sitios de la molécula de elastina permiten sustituir los componentes originales por otros, también de origen natural pero no observados en esta proteína. Con dicha información y utilizando la técnica cada vez más común de forzar a microorganismos a producir de forma artificial las proteínas que necesitamos, se generaron polímeros –moléculas muy largas y flexibles– tipo elastina pero introduciendo algunos componentes diferentes a los originales. Uno de estos nuevos componentes fue el ácido glutámico, que normalmente porta una carga eléctrica negativa pero que en condiciones del medio suficientemente ácidas la pierde. El polímero en condiciones ácidas puede formar una delgada capa impermeable, pero al perderse la acidez, los grupos provenientes del ácido glutámico readquieren su carga negativa. Dado que se encuentran colocados estratégicamente, los grupos cargados sufren repulsión con sus vecinos produciendo así poros en la película de tamaño muy regular, unos 70 nanómetros de diámetro y separados aproximadamente por 150 nanómetros, según se puede observar en fotos de la referencia de Rodríguez-Cabello y cols. (2007) obtenida por microscopía de fuerza atómica. Estos poros regulables pueden servir como materiales novedosos, compuertas, y una gran gama de aplicaciones. Se trata de un material inteligente que responde a las condiciones en las que se encuentra. Más aún, la inspiración en otros materiales biológicos diferentes a la elastina, la sustitución por otros grupos químicos o modificaciones en la posición y cantidad de las sustituciones permiten una perspectiva muy amplia de variaciones en este tipo de materiales y en sus usos potenciales. Esta modificación diseñada de materiales biológicos ha sido llamada ingeniería biomolecular.

Conclusiones.

Nuestra generación se enfrenta a un periodo de rápido cambio científico y tecnológico, donde con gran frecuencia hay nuevos dispositivos y técnicas o mejoras de ellas. Sin duda, dentro de los nuevos cambios podremos atestiguar los resultados de la combinación de las ciencias biológicas y la nanotecnología que ya impactan e impactarán aún más prácticamente todas las actividades humanas. Podemos prever que esta nueva revolución brindará beneficios en los aspectos farmacológicos, médicos, de materiales y de tecnologías de la información. Pero al igual que en otras épocas de cambios acelerados, no es posible anticipar todos los efectos en el nivel de vida y en la forma de vivir como sociedad ni las repercusiones a la salud de personas y ecosistemas. Cada nueva herramienta puede representar esperanza y amenaza. Sólo el conocimiento y las decisiones enteradas permitirán tomar las mejores decisiones.

Referencias

- Belting M, Wittrup A. (2009) “Developments in macromolecular drug delivery” en *Methods in Molecular Biology*. 480, 1-10.
<<http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-429-2>>
- Berg K, Folini M, Prasmickaite L, Selbo PK, Bonsted A, Engesaeter BØ, Zaffaroni N, Weyergang A, Dietze A, Maelandsmo GM, Wagner E, Norum OJ, Høgset A. (2007) “Photochemical internalization: a new tool for drug delivery” en *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 8 (6), 362-372.
<<http://www.benthamdirect.org/pages/content.php?CPB/2007/00000008/00000006/0008G.SGM>>
- Feynman R. (1960) “There’s a plenty of room at the bottom”. En *Engineering and Science*.
<<http://www.zyvex.com/nanotech/feynman.html>> [Consulta: marzo 2009]
- Foresight Institute. (2009)
<<http://www.foresight.org/grandprize.1.html>> [Consulta: marzo 2009]
- Gómez-Zaleta B, González-De la Rosa CH, Pérez-Hernández G, Beltrán HI, Aparicio F, Rojas-Hernández A, Rojo-Domínguez A. (2008). “Molecular speciation effect on docking and drug design. A computational study for mangiferin, a carbohydrate-polyphenol bioconjugate as a test case” en *Journal of the Mexican Chemical Society*. 52(1):77-86. <<http://www.jmcs.org.mx/index.php.52.1>>

Jain KK. (2008). "Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice" en *Medical Principles and Practice*. 17 (2), 89-101.
<<http://dx.doi.org/10.1159/000112961>>

Juliano R. (2007) "Challenges to macromolecular drug delivery" en *Biochemical Society Transactions*. 35 (1), 41-43.
<<http://www.biochemsoctrans.org/bst/035/0041/bst0350041.htm>>

Kingsley JD, Dou H, Morehead J, Rabinow B, Gendelman HE, Destache CJ. (2006) "Nanotechnology: a focus on nanoparticles as a drug delivery system" en *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 1 (3), 340-350.
<<http://dx.doi.org/10.1007/s11481-006-9032-4>>

Kumar, CSSR (2007). "Nanotechnologies for the life sciences: 10 volume set". John Wiley & Sons, Inc. Estados Unidos.
<<http://www.wiley-vch.de/books/info/ntls/>> [Consulta: marzo 2009]

Mirkin CA, Niemeyer CM. (2007). "Nanobiotechnology II. More concepts and applications". Wiley-VCH. Alemania.
<<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3527316736.html>>
[Consulta: marzo 2009]

Muller DJ. (2008). "AFM: a nanotool in membrane biology" en *Biochemistry*. 47(31):7986-98.
<<http://dx.doi.org/10.1021/bi800753x>>

Ng SP, Rounsevell RW, Steward A, Geierhaas CD, Williams PM, Paci E, Clarke J. (2005) "Mechanical unfolding of TNfn3: the unfolding pathway of a fnIII domain probed by protein engineering, AFM and MD simulation" en *Journal of Molecular Biology*. 350(4):776-89.
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2005.04.070>>

Niemeyer CM, Mirkin CA. (2004) "Nanobiotechnology: Concepts, applications and perspectives". John Wiley & Sons, Inc. Estados Unidos.
<<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3527306587.html>>
[Consulta: marzo 2009]

Rajendran P, Gunasekaran P. (2007). "Nanotechnology for Bioremediation of Heavy Metals" en *Environmental Bioremediation Technologies*. Springer. Berlin-Heidelberg.
<<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-34793-4>>

Riehemann K, Schneider SW, Luger TA, Godin B, Ferrari M, Fuchs H. (2009) "Nanomedicine--challenge and perspectives" en *Angewandte Chemie International Edition England*. 48 (5), 872-897.
<<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200802585>>

Roco MC. (2003a). "Converging science and technology at the nanoscale: opportunities for education and training" en *Nature Biotechnology*. 21(10), 1247-1249.
<<http://dx.doi.org/10.1038/nbt1003-1247>>

Roco MC (2003b) “Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine” en *Current Opinion in Biotechnology*. 14 (3), 337-346.
<[http://dx.doi.org/10.1016/S0958-1669\(03\)00068-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0958-1669(03)00068-5)>

Rodríguez-Cabello JC, Prieto S, Reguera J, Arias FJ, Ribeiro A. (2007). “Biofunctional design of elastin-like polymers for advanced applications in nanobiotechnology” en *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*, 18 (3), 269–286.
<<http://dx.doi.org/10.1163/156856207779996904>>

Rojo-Domínguez A. (2007). “Computational Analysis on Protein Structures” en *Advances in Protein Physical Chemistry* (E. García-Hernández and D. A. Fernández-Velasco, editores) Chapter 4. Research Signpost. Kerala, India. 51-69.
<<http://www.researchgate.net/publication/228211111>>
[Consulta: marzo 2009]

Yih TC, Al-Fandi M. (2006) “Engineered nanoparticles as precise drug delivery systems” en *Journal of Cell Biochemistry*. 97 (6), 1184-1190.
<<http://dx.doi.org/10.1002/jcb.20796>>

[Rojo Domínguez A, et al](#)