Capítulo 1

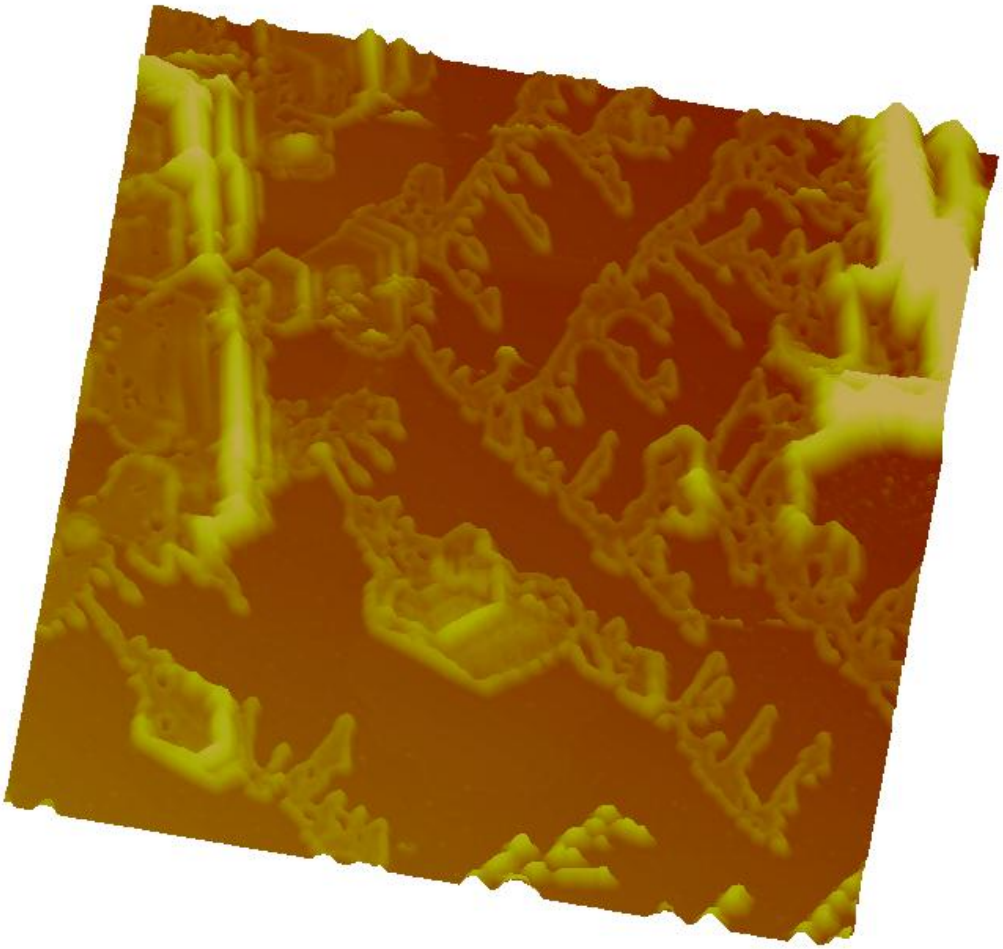
Introducción general

Se comentan los conceptos clave sobre los cuales se fundamenta este trabajo de Tesis así como también se indican la motivación y los objetivos a seguir.

"*I would like to describe a field, in which little has been done, but in which an enormous amount can be done in principle*."

There's Plenty of Room at the bottom - Richard P. Feynman

("Quisiera describir un campo, en el cual se ha hecho poco, pero en el que en principio se puede hacer una enorme cantidad.")



"Close to the edge"

Yes (1972)

1.1 Nanociencia y nanotecnología

La ciencia y la tecnología de los objetos de la nanoescala (nanopartículas, capas finas y monomoleculares, fibras delgadas, etc.) fueron materia de estudio mucho tiempo antes de la instauración de los términos "nanociencia" y "nanotecnología", que surgieron recién a mediados de la década del '70.[1] A modo de ejemplo, el desarrollo y manipulación de metales y aleaciones durante siglos involucró tratamientos mecánicos y de calor, generando propiedades especiales de resistencia debido a la formación de nanoestructuras.[2] Si bien antiguamente los artesanos metalúrgicos buscaban mejorar sus productos a base de prueba y error, ciertamente podían reproducir sus resultados, constituyendo una verdadera tecnología. Por otro lado, las primeras nociones de la ciencia en la nanoescala pueden relacionarse con los experimentos de Michael Faraday sobre las propiedades ópticas del oro coloidal, en los cuales relaciona los fenómenos observados con el tamaño del material.[3]

Hoy en día, el término *nanociencia* se utiliza para describir los campos interdisciplinarios de la ciencia que se dedican al estudio de fenómenos y estructuras que sólo aparecen a escala nanométrica. La diversidad de aplicaciones y la complejidad de los problemas abordados implican la participación de físicos, químicos, biólogos, bioquímicos, farmacéuticos y representantes de otras disciplinas. La nanociencia, entonces, consiste en el estudio de materiales y sistemas cuyas dimensiones se encuentran entre 1 y 100 nm en, al menos, una dirección. Las propiedades de los sistemas nanoscópicos están relacionadas con su composición y estructura particular. Por esta razón, la *nanotecnología* involucra el desarrollo y la fabricación de estos nuevos materiales y dispositivos para un gran rango de aplicaciones como la conversión de energía, el almacenamiento de información, el desarrollo de dispositivos electrónicos avanzados, la selección de drogas, y en sensores químico/biológicos.[4]

La primera mención de algunos de los conceptos característicos de la nanotecnología tuvo lugar en "*There's plenty of room at the bottom*" ("Hay mucho lugar en el fondo"), una charla dada por el físico Richard Feynman en la American Physical Society en un encuentro en Caltech el 29 de diciembre de 1959. Feynman describió allí un proceso mediante el cual la habilidad de manipular átomos y moléculas individuales sería desarrollado, notando que al cambiar de escala variaría la magnitud de varios fenómenos físicos: la gravedad sería menos

importante, la tensión superficial y las fuerzas de Van der Waals serían más importantes, etc.[5] Las nanopartículas tienen capacidades muy diferentes a sus contrapartes macroscópicas. El oro, por ejemplo, que es químicamente inerte en escalas normales, puede ser un potente catalizador en la nanoescala.

Sin embargo, al plantear esta visionaria propuesta el principal interrogante era cómo lograr la manipulación, o bien, cómo controlar la organización de los átomos y moléculas en la preparación de nuevos materiales y dispositivos. En este sentido, la biología constituyó una fuente de inspiración: las células y sus componentes se construyen por autoorganización y autoensamblado de biomoléculas como fosfolípidos, proteínas, bases nitrogenadas, etc.[6] Es decir, se puede encontrar un vínculo entre los fenómenos estudiados en sistemas biológicos y los aprovechados en nanotecnología, ya que la célula, la unidad fundamental de la vida, es esencialmente, desde un punto de vista, una colección de sofisticadas nanomáquinas.[7]

A su vez, el desarrollo de las nuevas herramientas nanocientíficas ha tenido un enorme impacto en el conocimiento de la biología, la biotecnología y la medicina.[8] De la misma manera, la comprensión de la biología con la ayuda de la nanotecnología posibilitaría la producción de materiales biomiméticos con arquitectura a nanoescala. Siendo los nanomateriales y los materiales biológicos, como los anticuerpos y las proteínas, de dimensiones comparables, se facilita el uso de los primeros para aplicaciones en biología y medicina. Los nanomateriales y nanodispositivos están siendo desarrollados de modo tal que posean características de diseño controladas a nivel molecular y tengan el potencial de interactuar directamente con las células y las macromoléculas.

Las propiedades de los componentes de dimensiones nanométricas deben ser trasladadas a la dimensión de los dispositivos para su utilización. Uno de los pasos clave para ello es sintetizar las nanoestructuras con diseños de redes bidimensionales (2D), redes tridimensionales (3D) o estructuras jerárquicas más complejas; o bien ensamblar componentes preformados a nanoescala en estructuras utilizables. Como método de síntesis de sistemas nanoestructurados, el uso de interacciones no covalentes (fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógeno, electrostáticas, fuerzas capilares e interacciones π-π) entre los componentes ofrece una ruta simple y eficiente. Así, el autoensamblado ha surgido como una de las estrategias más prometedoras para sintetizar una gran variedad de

nanoestructuras debido a que facilita uno de los pasos más difíciles en la nanofabricación, aquellos que involucran la modificación de estructura a nivel atómico, usando las técnicas de síntesis química que han sido altamente desarrolladas. Además, se pueden incorporar estructuras biológicas directamente como componentes del sistema y como las estructuras formadas son estables, tienden a estar libres de defectos y a autorrepararse.

1.2 Sistemas biomiméticos

El estudio y la comprensión de los procesos que ocurren en los seres vivos ha llamado la atención desde el punto de vista tecnológico debido a la especificidad y eficiencia con la que se llevan a cabo.[9, 10] De este modo, se busca diseñar sistemas en los cuales se imita un aspecto beneficioso de un proceso o sistema biológico. Así, el término "biomimética" fue sugerido por Otto Schmitt, fundador del campo de la ingeniería biomédica, para describir la transferencia de ideas desde la biología hacia la tecnología. Más tarde, Janine Benyus publicó "*Biomimicry: Innovation Inspired by Nature*" ("Biomimetismo: Innovación inspirada en la Naturaleza") redefiniendo el término como "una nueva ciencia que estudia los modelos de la naturaleza y luego los imita o se inspira en estos diseños y procesos para resolver problemas humanos".[11]

Las células están construidas a partir de macromoléculas y ensamblados supramoleculares. Tanto la arquitectura intracelular como las interacciones entre células están basadas en nanoestructuras, las cuales constituyen materiales altamente inteligentes.[12] Entre algunos de los aspectos clave presentes en los sistemas vivos, que surgen de su diseño, se encuentran la multifuncionalidad, la organización jerárquica, la adaptabilidad, la fiabilidad, la autorregulación y la autorreparación.[13] Estas características han sido logradas a través de los procesos evolutivos, los cuales tienen lugar a escala molecular.[13] Por lo tanto, el diseño de sistemas biomiméticos está relacionado tanto con la comprensión de las mecanismos que operan a esta escala como con la configuración de los bloques arquitectónicos empleados por la naturaleza. Así, las actividades de investigación en esta área son también de carácter interdisciplinario e involucran la combinación de físicos, químicos, biólogos moleculares y bioingenieros.[12]

Los campos en los que se aplican actualmente conceptos de biomimetismo son diversos e incluyen el desarrollo de nuevos materiales, el almacenamiento de información, la producción de energía, la medicina, la farmacología y los sistemas sensores/reporteros.[10, 12, 13] En particular, son de gran interés los procesos y sistemas asociados con las membranas celulares tales como la capacidad de barrera, transporte activo y pasivo, canales, receptores, motores moleculares, cadena transportadora de electrones y procesos de adhesión y fusión.[12] Debido a la estabilidad y a la capacidad de autorreparación de las bicapas lipídicas, se han construido distintos modelos de membranas biomiméticas, en las cuales se emplean componentes de origen biológico o sintético, y donde es posible tener un completo control del sistema.[12, 13]

Dentro de las ramas surgidas por bioinspiración, los biosensores constituyen uno de los ejemplos más exitosos, ya que combinan la selectividad del componente biológico con el poder de procesamiento de la microelectrónica moderna y la optoelectrónica. De esta manera, ofrecen una herramienta analítica con aplicaciones en medicina, medio ambiente y la industria de alimentos.

Los biosensores consisten en sistemas de bio-reconocimiento, típicamente enzimas o proteínas de unión, tales como los anticuerpos, los cuales se inmovilizan en la superficie de transductores fisicoquímicos.[14] Las interacciones específicas entre el analito y la capa de bio-reconocimiento producen un cambio fisicoquímico que es detectado y medido mediante el transductor.[14] Los transductores varían de acuerdo al parámetro elegido para las medidas, pudiendo ser electroquímicos (potenciométricos o amperométricos), ópticos, mecánicos o por cambios térmicos o de masa.[15]

Entre los ejemplos más difundidos en esta área se encuentra el biosensor amperométrico de glucosa, desarrollado por Leland C. Clark,[16] el cual permite medir en el acto la concentración sanguínea de glucosa mediante la extracción de una pequeña gota de sangre sin necesidad de purificación. El principio de reconocimiento en este caso es la enzima glucosa oxidasa inmovilizada en una matriz polimérica en contacto con un electrodo de Pt.[17]

1.3 Objetivo de esta tesis

Este trabajo de Tesis se enfoca en la construcción de sistemas biomiméticos inspirados en las membranas biológicas mediante estrategias basadas en el empleo de monocapas autoensambladas de alcanotioles sobre oro. La caracterización de estos sistemas se realiza a través de un enfoque transdisciplinario, con el empleo de múltiples técnicas relacionadas con la fisicoquímica de superficies e interfaces (STM, AFM, XPS, SERS, técnicas electroquímicas y balanza de Langmuir-Blodgett) y la utilización de sondas moleculares (Azul de Metileno y Flavina-Adenina Dinucleótido).

La necesidad del desarrollo de este tipo de sistemas es evidente debido al gran número de áreas de investigación en los cuales se estudian procesos que tienen lugar en las membranas, siendo imprescindible la disponibilidad de sistemas biofísicos modelo. A su vez, estos sistemas, siendo estables y reproducibles, ofrecen una plataforma tecnológica con potenciales aplicaciones en detección electroquímica y óptica.

1.4 Referencias

1. Sandhu, A. (2006) Who invented nano?, *Nat Nano 1*, 87-87.
2. Reibold, M.; Paufler, P.; Levin, A. A.; Kochmann, W.; Patzke, N.; Meyer, D. C. (2006) Materials: Carbon nanotubes in an ancient Damascus sabre, *Nature 444*, 286-286.
3. Faraday, M. (1857) The Bakerian Lecture: Experimental Relations of Gold (and Other Metals) to Light, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London 147*, 145-181.
4. Timp, G. (1999) *Nanotechnology*, Springer-Verlag, New York.
5. Feynman, R. (1960) There's plenty of room at the bottom, *Engineering & Science 23*.
6. Hamilton, T. D.; MacGillivray, L. R. (2004) Self-Assembly in Biochemistry, Taylor & Francis.
7. Whitesides, G. M.; Grzybowski, B. (2002) Self-assembly at all scales, *Science 295*, 2418-2421.
8. Kumar, C. S. S. R.; Hormes, J.; Leuschner, C. (2005) *Nanofabrication Towards Biomedical Applications: Techniques, Tools, Applications, and Impact*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
9. Bender, C. J. (2009) Chemical Evolution and Biomimetic Chemistry, in *Chemical Evolution II: From the Origins of Life to Modern Society*, pp 313-331, American Chemical Society.
10. Yahya, H. (2007) *Biomimetics: Technology imitates Nature*, Global Publishing.
11. Benyus, J. M. (1997) Biomimicry: Innovation Inspired by Nature, William Morrow & Company, Inc., New York.
12. Lipowsky, R. (2001) Biomimetic Materials and Transport Systems, in *European White Book on Fundamental Research in Materials Science* (Rühle, M., Ed.), pp 78-82, Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart.

13. Fisher, R. J. (2000) Biomimetic Systems, in *The Biomedical Engineering Handbook* (Bronzino, J. D., Ed.) 2nd ed., CRC Press LLC, Boca Raton.
14. Turner, A. P. F.; Karube, I.; Wilson, G. S. (1987) *Biosensors: Fundamentals and Applications*, Oxford University Press, Oxford.
15. Buck, R. P. (2000) Bioanalytic Sensors, in *The Biomedical Engineering Handbook* (Bronzino, J. D., Ed.) 2nd ed., CRC Press LLC, Boca Raton.
16. Clark Jr., L. C. (1956) Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 2*, 41-48.
17. Wilson, G. S.; Hu, Y. (2000) Enzyme-Based Biosensors for in Vivo Measurements, *Chemical Reviews 100*, 2693-2704.