

Dinámica de Interacciones Moleculares, Nanoplateformas y Bio-estructuras: perspectivas de lo fundamental en el diseño y síntesis para el desarrollo de aplicaciones y métodos

Dynamics of Molecules, Nano-platforms and Biostructure interactions: perspectives from fundamentals in the design and Synthesis towards applications and methods

Gomez Palacios, Luna R.¹; Bracamonte, Guillermo^{1,2}

¹ Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Centro Laser y Departamento de Química Orgánica. Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC). Argentina

² University of Victoria (UVic). Department of Chemistry. Canada

DOI: <https://doi.org/10.59872/icu.v8i10.472>

Correo de correspondencia: guillermobracquemont@gmail.com

Recepción: 15/12/2023; Aceptación: 26/08/2024;

Publicación: 29/08/2024

Palabras claves: Dinámica molecular; Nano-agregados; Nanoensambles; Nano-Biocompositos; Métodos Óptico

Keywords: *Molecular Dynamics; Nanoaggregates; Nanoassemblies; Nano-Bio composites; Optical methods.*

Resumen

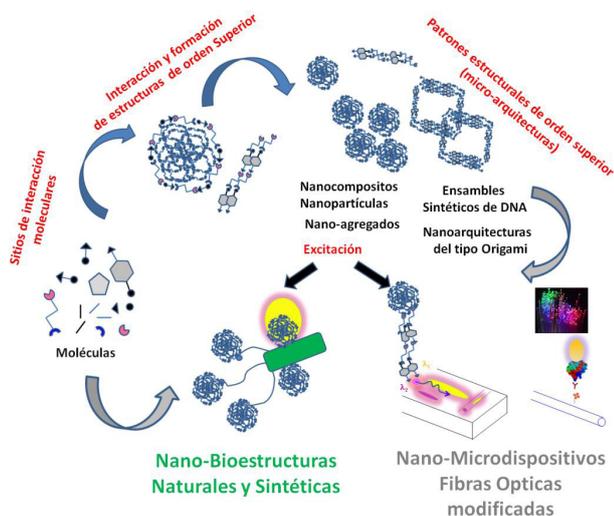
En este artículo se discute la dinámica de interacciones moleculares, de nanopartículas y bio-estructuras en base a fuerzas de interacción no-covalentes. En este sentido se desarrolló la participación de simples interacciones no-covalentes a partir de átomos, grupos funcionales de moléculas individuales y densidades electrónicas generadas por variaciones en las estructuras químicas involucradas. Estas interacciones pueden trascender sobre nanosuperficies de manera de producir variables estados de agregación y generación de nuevas nanoestructuras. De manera similar, la constitución química de bio-superficies controla las interacciones de estructuras biológicas en la micro-escala. Al igual que la interacción de moléculas individuales sobre biomembranas activan cascadas de señales y modificaciones estructurales con impacto en dimensiones superiores a la nano-, y microescala con impacto en el normal funcionamiento de células y órganos biológicos. Es por ello que en base al diseño y síntesis de estructuras químicas con propiedades electrónicas definidas permiten la construcción de bloques individuales constituyentes de estructuras químicas de orden superior tales como nanopartículas y nano-bioestructuras con alto potencial impacto en biotecnología.

Debido a la importancia de mencionadas interacciones a diferentes escalas y dimensiones se presentaron las principales técnicas y métodos para el estudio de su dinámica. Así, se discutieron métodos espectroscópicos estáticos y resueltos en el tiempo, métodos en flujo, microscopía y diagnóstico por imágenes, láseres pulsados, entre otras técnicas de avanzada actualmente en desarrollo. Además, se discutieron brevemente las principales estrategias y métodos para el diseño y síntesis de: i) nuevas moléculas, super-moléculas, agregados moleculares, complejos supramoleculares y sistemas supramoleculares; ii) nanopartículas, nanocompositos, y nanomateriales con diferentes nanoarquitecturas; y iii) bio-estructuras naturales y sintéticas modificadas, etc.

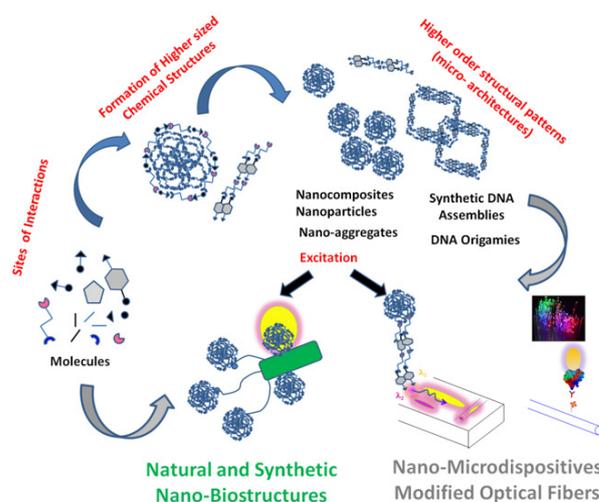
La discusión de las diferentes temáticas fue en función del control de los principales parámetros a tener en cuenta para la fabricación de sistemas fotónicos, nanofotónicos, biofotónicos y su incorporación en dispositivos portátiles tales como microprocesadores o chips. Finalmente, perspectivas futuras y estado del arte fueron expuestas.

Resumen gráfico

Graphical abstract



Dinámica de Moléculas hacia Nano-, y Microestructuras



Dynamics from molecules to Nano-, And Micro-structures

Abstract

Teaching activities undertaken by universities can contribute to the achievement of the Sustainable Development Goals (SDGs). These activities can enhance knowledge and capacity development, providing students and university staff with the skills and attitudes needed to address the complex Sustainable Development challenges articulated in the 2030 Agenda.

Addressing the SDGs requires that teaching activities incorporate these concepts into teaching and learning processes, and discuss the interactions between the different goals and their targets.

The National University of Moreno (UNM) included in its Strategic Guidelines for Scientific Research and Technological Development for the period 2022/2027, the 17 SDGs as an essential framework for the orientation of the university's research and development activities.

In order to design strategies that support the implementation of the SDGs, it is necessary to know the current situation. Therefore, this paper presents the results of the diagnosis carried out at UNM as part of the research project «Sustainable Development Goals at the UNM: diagnosis, awareness and prospective», regarding teaching in relation to the SDGs, in order to propose lines of action.

Introducción

Mediante la dinámica de reacciones químicas, moléculas, supra-moléculas y nanoagregados se puede seguir el desarrollo de la formación de nuevas moléculas en tiempo real, al igual que sus posteriores interacciones entre ellas para la generación de estructuras de mayores dimensiones. De esta manera se puede realizar el seguimiento de la formación de nanopartículas, nanoagregados, nanogeles, micropartículas y sistemas organizados. Para ello, existen diferentes métodos espectroscópicos estáticos y resueltos en el tiempo en base a la interacción de variables de energías y longitudes de onda con los componentes de la dispersión coloidal o material sólido en estudio. Por ejemplo, pueden mencionarse Resonancia Magnética Nuclear (NMR, del Inglés *Nuclear Magnetic Resonance*), Métodos espectroscópicos clásicos Infrarrojo (IR, Absorbancia, Raman, Fluorescencia, etc.), Experimentos de saltos de temperatura, Fotólisis Láser de alta resolución (del Inglés, *Laser Flash Photolysis*), Fluorescencia Resuelta en el tiempo (Conteo del decaimiento de Fotones en el tiempo, del Inglés *Single Photon counting experiments*), Correlación de Fluorescencia (FCS, del Inglés *Fluorescence Correlation Spectroscopy*), y Experimentos de Flujos detenidos (del Inglés, *Stopped-Flow*) (Pace, *et al*; 2008), etc. Además, otros métodos en Flujo tales como Nanofluídica y Microfluídica (NFL, MFL del Inglés *Nanofluidics, Microfluidics*) (Salinas, *et al*; 2019), Espectroscopia Incrementada de Raman (SERS, del Inglés *Surface-Enhanced Raman Spectroscopy*), LSPRS (del Inglés *Localized surface plasmon resonance spectroscopy*), (Purwidyant, *et al*; 2019) Microscopía Láser y diagnóstico por imágenes (LFM, del Inglés *Laser Fluorescence Microscopy*) (Rioux, *et al*; 2017), Láseres pulsados (PL, del Inglés *Pulsed Lasers*) (Berezin, *et al*; 2010), entre otras técnicas de avanzada actualmente en desarrollo tal como Microscopía de Imágenes de Fluorescencia Resueltas en el tiempo (FLIM, del Inglés *Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy*) con la incorporación de Nano-Óptica (Ouellet, *et al*; 2014, Tardif, *et al*; 2019).

Es importante destacar que las dimensiones moleculares son menores al nanómetro (nm) en el intervalo de longitudes de los Angstrom (Å). Como ejemplo, se puede mencionar a una molécula de benceno con un diámetro aproximado de 0.4-0.3 nm o 4-3 Å. De esta manera, a partir de diferentes dimensiones de estructuras químicas pueden ocurrir interacciones específicas a partir de átomos, grupos funcionales orgánicos, y sitios o dominios electrónicos particulares. Los grupos orgánicos poseen variadas densidades electrónicas y correspondientes afinidades las cuales definen interacciones y reactividades. Siendo esto muy importante para el encuentro inter-molecular y formación de ensamblajes. Así, puede modificarse la estructura química tridimensional y formar nuevas estructuras tales como ensamblajes moleculares y formación de nanoagregados, entre otras nanoarquitecturas las cuales pueden trascender hasta la microescala.

En este sentido, en esta comunicación se expondrán y discutirán ejemplos de estudios realizados en esta temática relacionados con nuevas perspectivas en química supramolecular desde un enfoque multidisciplinario desde la Fotónica, Nanofotónica y Biofotónica, e igualmente mostrando tendencias a la transferencia de nuevas tecnologías, temas los cuales el autor desarrolla actualmente. En ese contexto se muestran avances desde su estadía de investigación postdoctoral en la Universidad de Victoria, ubicada en la Isla de Vancouver, en la provincia de la Colombia Británica, en Canadá, al igual que en otras Universidades.

Consideraciones experimentales y metodologías asociadas al desarrollo de sistemas Nanosupramoleculares

Para el desarrollo Nanoquímica y Química Supramolecular es importante destacar la utilización de diferentes consideraciones experimentales y metodologías las cuales permiten el desarrollo de las investigaciones. Las síntesis de receptores fueron realizadas según metodologías de Química Orgánica (Smith, *et al*; 2010) y Supramolecular (Gale, *et al*; 2012). Diferentes fuentes de literatura reconocidas en mencionadas áreas fueron utilizadas para adaptar, modificar, y proponer nuevas estrategias sintéticas según el diseño de la estructura química deseada. Otros métodos han sido utilizados los cuales pueden encontrarse según interés en cada uno de los trabajos mostrados; tal como el método de síntesis de denominado de ultra-dilución para macrociclos como los calixarenos. Este método se desarrolla modulando la cantidad de encuentros de especies monoméricas mediante el control de la concentración de los monómeros, temperatura, y agitación. Los Métodos de Bioconjugación (Hermanson, *et al*; 2010) fueron aplicados para el diseño y síntesis de estructuras híbridas entre moléculas (In den Kirschen, *et al*; 2021), sistemas supramoleculares, supra-moléculas y bioestructuras de diferentes dimensiones y composiciones (Ju Chen, *et al*; 2012). Los mismos fueron desarrollados en diferentes solventes y mediante la aplicación de variadas reacciones de Química Orgánica. Para el desarrollo y adaptación de reacciones de bioconjugación se controlaron concentraciones de las bioestructuras a ser unidas covalentemente y no-covalentemente considerando interacciones entre ellas y disponibilidad del centro activo a reaccionar. Este centro activo puede tener en general carácter de donador de electrones o tomador. Y su disponibilidad, aun pudiendo ser muy reactivos ambos, pueden ser dependientes del medioambiente molecular e interacciones entre ellos lo cual pueda dificultar físicamente al acceso y contacto de los reactantes.

Las Nanoplatasformas y Nanoagregados fueron sintetizados mediante el uso de interacciones no covalentes entre especies químicas con diferentes propiedades y densidades electrónicas. Estas proveyeron los respectivos ensamblajes necesarios para formar variadas estructuras (He, *et al*; 2020). De esta manera se utilizaron, por ejemplo: i) Interacciones de Van der Waals o dispersiones de London, ii) interacciones polares, iii) interacciones iónicas, iv) puentes de hidrógeno, v) efecto hidrofóbico, vi) complejos supramoleculares, vii) interacciones complementarias de ADN; viii) interacciones del tipo anti-cuerpo-antígeno, ix) otras.

Para cada una de las interacciones mencionadas se deben controlar sitios activos de interacción, medio, temperatura, agitación, tiempo de reacción, y materiales volumétricos y no volumétricos en muchos casos modificados con agentes desactivadores de interacciones con superficies de contacto. Estas metodologías son descriptas en las referencias en cada uno de los trabajos mostrados.

En los casos necesarios fueron aplicadas metodologías de modificaciones químicas de Nano-superficies en dispersiones coloidales al igual que sobre superficies de mayores dimensiones (Goetz, *et al*; 2020) De esta manera se controlaron las interacciones entre nanopartículas de diferentes composiciones (Mallinson, *et al*; 2019).

La manipulación de coloides en el caso de las nanopartículas, siempre se consideró dispersiones homogéneas en todas las reacciones. Para ello, en todos los casos las condiciones fueran evaluadas previamente mediante microscopía y mediciones de dinámica de duz dispersada.

Para la caracterización de los sistemas organizados y nanoestructuras se utilizaron diferentes técnicas espectroscópicas clásicas al igual técnicas y métodos avanzados para el estudio de la Dinámica Supramolecular e interacciones desde moléculas hacia la formación de nanoestructuras (Bohne, *et al*; 2012, 2014).

Desarrollo de Sistemas Nano-Supramoleculares: estudio de sus Dinámicas de Interacciones

En base a síntesis y modificaciones de sistemas estudiados acompañados con una discusión de la literatura suplementaria, en la presente sección se mostrarán diferentes ejemplos de sistemas Nano-supramoleculares y estudios de sus dinámicas y aplicaciones.

Interacciones no-covalentes químicas y físicas

Referido a las interacciones no-covalentes (Lehn *et al*; 1988; Anslyn, *et al*; 2007), pueden mencionarse diferentes tipos dependiendo de los elementos y grupos funcionales interactuantes. Así, pueden mencionarse las fuerzas de Van der Waals, interacciones polares, iónicas, electrónicas del tipo conjugación π - π , ion- π (Anstoter, *et al*; 2019), puentes de hidrógeno y otros efectos tales como efecto de solventes e hidrofóbico (Sánchez-Iglesias, *et al*; 2012).

En base a estas interacciones no-covalentes pueden dirigirse condiciones de manera de obtenerse Nanoagregados y Nanoestructuras con diferentes dimensiones, las cuales posteriormente, dependiendo de su modificación química superficial, dimensiones y medio circundante pueden interactuar no-covalentemente con diferentes tipos de fuerzas para continuar la formación de estructuras Nano-agregadas de mayores dimensiones. Las mismas pueden ser formadas en dispersión coloidal y sobre superficies con diferentes objetivos de estudio y potenciales aplicaciones dependiendo de las propiedades físicas y químicas generadas.

Desde el punto de vista molecular, existe un ejemplo práctico de la Industria Petroquímica, el cual está relacionado con la precipitación de subproductos en el proceso de refinamiento del petróleo. Estos compuestos químicos son llamados Asfaltenos, los cuales son formados por una gran variedad de moléculas orgánicas altamente conjugadas. En base a interacciones π - π inter-moleculares pueden formarse desde Nano-agregados moleculares hasta visibles precipitados en escala de trabajo de experimentos y manipulaciones de laboratorio. Sin embargo, lo que aparenta macroscópicamente un gran sólido amorfo tiene origen en la escala molecular a partir de interacciones de campos electromagnéticos generados por anillos de benceno conjugados. Es decir, entidades moleculares con diámetros menores a 1 nm producen precipitados macroscópicos en base a interacciones no covalentes las cuales pueden modificarse según las condiciones del medio circundante. De esta manera la dinámica de estos sistemas demostró ser lo suficientemente sensible como para ser afectada por modificaciones de la temperatura. De esta manera se determinaron diferentes cinéticas dependiendo de la temperatura del estudio las cuales produjeron variables dimensiones de agregados moleculares observados mediante Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM, por sus siglas en inglés) (Maqbool, *et al*; 2011). Además, debido al fuerte carácter apolar de las moléculas consideradas como el Asfalteno, mediante la incorporación de pequeñas moléculas apolares tal como el tolueno, se pudo hacer variar los tiempos de decaimientos del estado excitado mediante emisión fluorescente al igual que su comportamiento de agregación (Ting, *et al*; 2014). Es por ello que es importante destacar la importancia e impacto de las interacciones no-covalentes las cuales llegan a generar problemas industriales a una macroescala.

Además, desde las interacciones moleculares en diferentes medios biológicos, de similar manera puede demostrarse la importancia de la dinámica de interacción con sus correspondientes bioimplicancias. Por ejemplo, el agregado de sales biliares. En este sentido puede discutirse sobre los principales sitios de interacción en sales en base a un estudio de la desactivación del estado de excitación de moléculas reporteras fluorescentes. Los Fluoróforos incorporados mostraron diferentes comportamientos dependiendo del estado de agregación de las estructuras en estudio (Ju, *et al*; 1996). Esta desactivación del estado excitado fue explicada mediante un mecanismo no-radiativo mediante la reabsorción de energía de fluorescencia. De esta manera, se demostró la importancia de las interacciones no covalentes y formación de agregados de sales mediante su interacción con dominios de mayor densidad electrónica encontrados en las estructuras orgánicas cercanas. A partir de ello, se generó una consecuente discusión sobre el impacto en la salud de personas según su alimentación y

condiciones del medio generados a escala molecular. En este sentido, posteriormente se estudió el efecto de la polaridad de solventes y su viscosidad sobre la fuerza de interacción de las moléculas huésped dentro de agregados de sales biliares (Yihwa, *et al*; 2019).

De manera de comprender las mencionadas interacciones no-covalentes se puede discutir el ejemplo de la encapsulación molecular de pireno en supraestructuras cavitando. Estas estructuras supramoleculares son formadas por octa-ácidos (Figura 1) unidos circularmente, lo cual genera una nanocavidad con la capacidad actuar como receptor molecular. Las estructuras químicas involucradas en la cavidad permitieron incorporar moléculas altamente conjugadas electrónicamente. Es así que este estudio reveló la formación del complejo con estequiometría huésped-receptor 1:1 en tiempos del orden de los milisegundos (< 1 msec.), y la incorporación de un segundo cavitando para formar un complejo ternario con estequiometría 1:2 en tiempos del orden de los segundos (2-3 seg.). Así, se obtuvo un complejo ternario con alta estabilidad con una dinámica de formación contemplando dos etapas, siendo la segunda mayor en 5 órdenes de magnitud con respecto a la primera etapa relacionada con la velocidad más lenta (Bohne, *et al*; 2012).

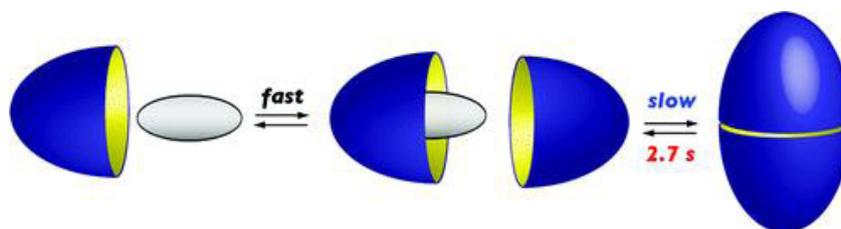


Figura 1. Esquema de formación de un complejo huésped-receptor con estequiometría 1:2, el cual consta de una etapa rápida de formación de un complejo binario 1:1 y una segunda etapa de formación lenta. Publicado con permiso de los autores: C. Bohne *et al.* 2012, *J. Am. Chem. Soc.*, ACS.

De igual manera se puede mencionar la dinámica molecular a partir de la simulación teórica de diversos sistemas complejos, los cuales finalizan en estudios de interacciones de sitios activos individuales y su contribución en una suma de efectos con un consecuente impacto a una mayor escala. Se puede mencionar el ejemplo de agregación de proteínas dependiendo de su formación molecular intrínseca y medio circundante. En este contexto, fue simulado el entorno de una interacción de un residuo triptófano con una bóveda receptora conformada por residuos de aminoácidos circundantes tales como tirosina y fenilalanina. La simulación fue realizada mediante cálculos de dinámica molecular, de los cuales se obtuvo un parámetro de Energía superficial denominado Dinámica molecular de intercambio de réplicas (REMD, del inglés *Replica Exchange Molecular Dynamics*) (Beom, *et al*; 2016). Esto le permitió mediante las correlaciones de energías superficiales y distancias espaciadoras entre las diferentes especies químicas interactuantes, conocer acerca de los sitios específicos en donde interacciona el triptófano. Es así que se puede circunscribir dominios receptores en donde el mencionado aminoácido actúa como huésped. De esta forma se realizó un análisis del efecto de la variación de la temperatura, en el intervalo de valores entre los 0 grados Kelvin y aumentando hacia temperaturas mayores en donde se produce la aglomeración de la proteína y desnaturalización de la misma (Figura 2) (Kozuch, *et al*; 2019). Así, se discutieron interesantes cuestiones relacionadas con las interacciones hidrofílicas e hidrofóbicas de los diferentes interactuantes para el plegado del complejo interproteico. A temperaturas intermedias se logró el estado plegado (F, del Inglés *Folded*, ver Figura 2); mientras que a temperaturas más bajas y altas se obtuvieron estructuras desplegadas (U_C y U_H , del Inglés *Cold and Hot Unfolded*, ver Figura 2).

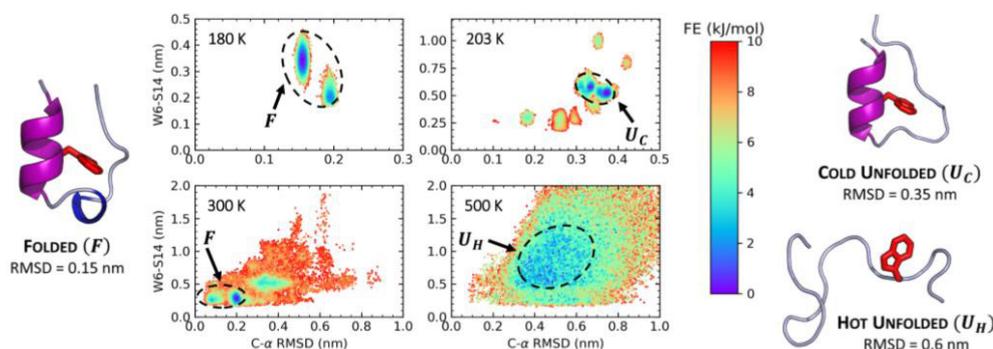


Figura 2. Correlaciones de energías superficiales y distancias espaciadoras entre los diferentes residuos de aminoácidos interactuantes y el huésped triptófano en una proteína a diferentes temperaturas: 180 K, 203 K, 300 K, y 500 K. Inserción de figuras en la izquierda y derecha corresponden a las conformaciones denominadas como **F** (del Inglés *Folded*); mientras que a temperaturas más bajas y altas se obtuvieron estructuras desplegadas U_C y U_H , (del Inglés «Cold» y «Hot» *Unfolded*). Publicado con permiso de los autores: P. G. Debendetti *et al.* 2019, *J. of Chem. Phys.*, ACS.

Además, en el Área de la Química de Dispersiones Coloidales se debe destacar la influencia de las dimensiones de las estructuras químicas, nanopartículas y nanoagregados en la formación de agregados de mayores dimensiones en base a la relación de fuerza de interacción y masas de las mismas (Figura 3). En este sentido puede mencionarse el coeficiente de Hamaker, el cual relaciona las fuerzas de Van der Waals y dimensiones superficiales de las nanoestructuras interactuantes (Donaldson, *et al*; 2008). El cual es muy importante tener en cuenta y controlar dependiendo de las propiedades deseadas de las dispersiones coloidales. Por ejemplo, se puede tener el interés de disminuir interacciones para obtener Nanopartículas individuales con aplicaciones basadas en la modificación de Nanoplateformas (Hendrik Spille, *et al*; 2012) para ser incorporadas y seguidas en medios biológicos. Es así que su utilización como entidades individuales con sus respectivas propiedades asociadas son muy importantes debido a una rápida detección y diferenciación con el medio circundante. Estas propiedades pueden ser variadas, tales como ópticas, electrónicas y cuánticas, las cuales pueden ser modificadas por el desarrollo de agregados. Es por ello que favoreciendo sus interacciones se pueden formar agregados de Nanopartículas las cuales generan nuevas propiedades y coloraciones dependiendo de los diferentes componentes constitutivos. Se puede mencionar como ejemplos, los nano-resonadores plasmónicos (Yazdi, *et al*; 2016) siendo estos con impacto inclusive en el desarrollo de superficies inteligentes y activas Opto-electrónicamente. Así, es posible diseñar aplicaciones tecnológicas tal como dispositivos Fotónicos (Di Bartolo, *et al*; 2017).

Además, de similar manera las interacciones y su dinámica pueden tener interés de la generación de nano-bioestructuras con potenciales aplicaciones en nano-biofotónica, biología sintética y biotecnología (Guo, *et al*; 2020).

Es por ello que en una primera etapa es de vital importancia el diseño y síntesis de moléculas utilizadas con conectores o sitios de interacción para la generación de las primeras estructuras químicas modificadas covalentemente y no-covalentes. Por ejemplo, la obtención de nanoagregados de variables dimensiones (Figura 3.i) según el medio e intrínseca composición, ensamblajes moleculares, y estructuras aptaméricas del tipo de cadenas cortas de ADN, naturales o sintéticas, etc. (Figura 3.ii) pueden ser consideradas dentro de una amplia gama de posibilidades con impacto desde la ciencia fundamental hacia ciencias de la vida aplicada. Las mencionadas estructuras, dependiendo de sus dimensiones, modificaciones químicas superficiales, y parámetros recientemente discutidos, pueden continuar interactuando y así generar ensamblajes de mayores dimensiones. Estas estructuras pueden ser del tipo de estructuras Origami, y variados Bio-ensamblajes considerando una mayor jerarquía en su arquitectura y función biológica, tales como organismos unicelulares, virus, células, entre otras, etc. (Figura 3.iii y iv)).

A partir del control del ensamble molecular se pueden modificar superficies confiriéndoles una funcionalidad determinada. De esta manera se pueden fabricar superficies funcionalizadas y microdispositivos.

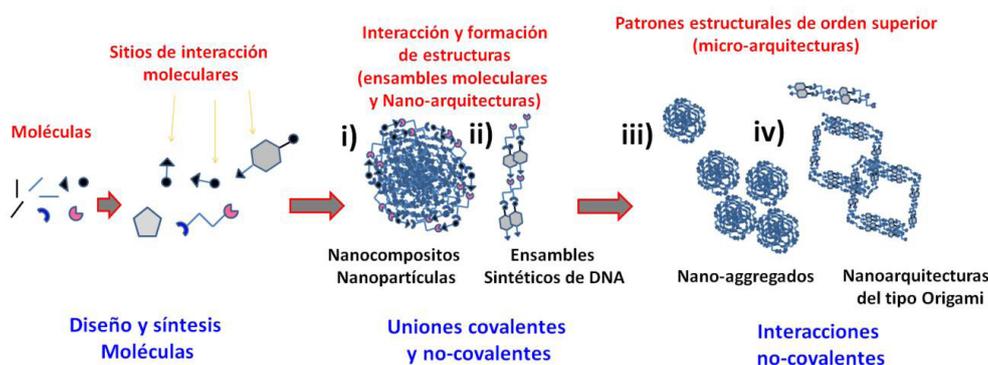


Figura 3. Esquema de Dinámica de interacciones covalentes y no-covalentes para la formación de i) variables dimensiones y formas de nanoestructuras, ii) interacciones de Nanoagregados, y iv) Nanoestructuras moleculares de mayores dimensiones del tipo Origamis de DNA, y otras micro-estructuras. Publicado con permiso del autor A. G. Bracamonte *et al.* 2020.

Por otra parte, no solamente se debe considerar las interacciones químicas covalentes y no covalentes, sino que también se debe contemplar interacciones físicas de manera de conferirles propiedades particulares. A modo de ejemplo, si bien esta temática es muy amplia, en esta comunicación se menciona la incorporación de materiales plasmónicos. Es así como mediante la incorporación de nanomateriales con diferentes propiedades se pueden generar nanomateriales híbridos y metamateriales, los cuales poseerán diferentes propiedades y funcionalidades respecto a los componentes constitutivos por separado. Estas nuevas propiedades serán producidas en base a interacciones físicas de propiedades tales como campos electromagnéticos de alta energía en el llamado campo cercano producido en los alrededores de nanopartículas metálicas. Estos campos electromagnéticos generados se encuentran en distancias en el orden de los nm. Es por ello, que para la incorporación de nanomateriales es muy importante el control de espaciadores entre los diferentes elementos de los nanocompositos. Es allí, en donde el control molecular con la incorporación de espaciadores moleculares de diferentes longitudes, y espaciadores poliméricos pueden aportar a la fabricación de los mencionados. Además, de igual manera posterior a la obtención de nanopartículas individuales, la interacción entre ellas puede influenciar las propiedades finales. Es por ello que todos los anteriores parámetros y variables discutidas deben ser considerados para el diseño y control de las mismas.

De esta forma, complejos supramoleculares con una sonda fluorescente láser (conocidas en Inglés tal como moléculas del tipo «Laser dyes») llamada Rodamina B (RhB) puede mostrar emisiones disminuidas mediante un mecanismo de desactivación no-radiativo (Figura 4. Imagen inserta i)), mientras que si el complejo está unido covalente a una nanoplateforma de oro con un diámetro de 40-50 nm su emisión es estabilizada e incrementada. Este incremento puede variar dependiendo del grado de agregación de las nanoplateformas (Figura 4. Imagen inserta ii)). Así, se pudo determinar diferentes valores de incrementos en el intervalo de porcentajes de 25-24 % para nanopartículas individuales modificadas, siendo estos valores incrementados hasta intervalos de valores porcentuales de 200-300 % en presencia de nanoagregados (Bracamonte, *et al*; 2019).

Estas observaciones fueron explicadas en base a las interacciones de propiedades Plasmónicas Exaltadas (EP del Inglés, *Enhanced Plasmonics*) acopladas al fenómeno de Fluorescencia Incrementada por la presencia del Metal (MEF, del Inglés *Metal Enhanced Fluorescence*) (Boudreau, *et al*;2019). Para que mencionadas interacciones ocurran es necesaria la cercanía espacial de los Plasmones y la Resonancia entre ellos. Solamente así pueden interactuar con mayor energía de excitación sobre las moléculas reportadores en los complejos supramoleculares, lo cual genera los fenómenos EP-MEF acoplados con un consecuente incremento de la intensidad de emisión.

Es allí, en donde las metodologías de síntesis y modificación del medio controlan el estado de agregación, dimensiones, número de núcleos metálicos interactuantes, distancias entre ellos, etc. De igual manera su interacción con otros materiales, moléculas reportadoras y propiedades físicas. La combinación puede variar en gran medida según el material diseñado, propiedades finales estudiadas o evaluadas y funcionalidades.

Finalmente, en este sentido es importante discutir que en las interacciones físicas tal como las mostradas, al igual que otras, es necesario controlar distancias e interacciones covalentes y no-covalentes. Para ello es importante la correcta selección y diseño de moléculas las cuales pueden ser agentes soporte y espaciadores entre sistemas o fenómenos físicos interactuantes.

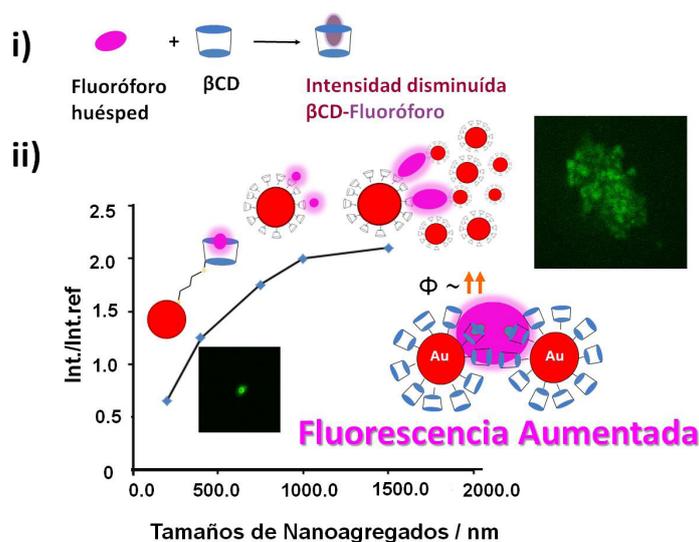


Figura 4. Esquema de dinámica de interacciones no-covalentes e interacciones físicas: i) Formación de complejo Huésped-Receptor Supramolecular entre un Fluoróforo y el macrociclo BCD. La formación del complejo desactiva el estado excitado de la molécula fluorescente mediante un mecanismo no-radiativo. ii) Efecto de la formación de nanoagregados de variables dimensiones sobre el incremento de la emisión (Int./Int.ref.= relación de intensidades de emisión de fluorescencia entre los nanoagregados y complejos supramoleculares en ausencia de BCD (Las Nanoimágenes en ausencia del sistema receptor generaron emisiones inestables con el paso del tiempo y de baja intensidad tal como la señal del fondo). Las imágenes insertadas corresponden a fotos de Microscopía Láser de Fluorescencia en los diferentes estados de agregación. Publicado con permiso del autor: A. G. Bracamonte *et al.* 2019, *Microchemical J.*, Elsevier.

Así, la modificación de Nano-superficies, e interacciones entre materiales Nano-estructurados, Metamateriales, entre otros son muy importantes en las propiedades Físicas finales. Es allí en donde la Química de Coloides toma un rol muy importante para la fabricación de nuevos Nanocompositos y materiales.

Diseño y síntesis de moléculas, Nanoagregados, Nanogeles, y Nanocompositos

El diseño, síntesis y modificación de nuevas moléculas con aplicaciones específicas es uno de los más grandes desafíos que los químicos deben afrontar de manera de dar solución a un determinado problema. Esta necesidad no solo puede estar relacionada con un inconveniente o mejora necesaria en un material ya conocido, sino también para la generación de nuevos materiales con funcionalidades específicas según demanda de un mercado. Es así que en la actualidad existen diferentes áreas

de la ciencia en donde se requieren materiales con determinadas propiedades funcionales. De esta manera, nuevas áreas de investigación en el área de materiales han sido iniciadas tal como por ejemplo la de metamateriales.

En este contexto, dentro de las diferentes ramas de la síntesis química podemos mencionar en particular la química Supramolecular mediante la Síntesis de una amplia variedad de sistemas Supramoleculares los cuales han sido agraciados con el Premio Nobel en Química en dos oportunidades por respectivos desarrollos (Lehn *et al*; 1987, Sauvage, *et al*; 2016), Sin embargo, actualmente continúa existiendo una amplia variedad de potenciales desarrollos no reportados al momento, de los cuales es importante destacar la participación de las interacciones no covalentes en diferentes desarrollos de alto impacto en el actual mercado. Por ejemplo, se puede mencionar el desarrollo de nuevos fármacos con alta especificidad, obtención de moléculas coadyuvantes usadas en vacunas, desarrollos de interacciones de anticuerpo y antígenos, detección química, entre otras (Ottl, *et al*; 2019, Dai, *et al*; 2020, Premkumar, *et al*; 2019).

Es así, que es importante mencionar y discutir ejemplos en base a la formación de complejos «huésped:receptor» mediante la incorporación de diferentes moléculas en el interior de estructuras químicas llamadas Macrociclos supramoleculares. En este contexto, se puede mencionar variadas estructuras tales como; i) oligómeros cíclicos de pequeñas moléculas monoméricas de glicol-urilos llamados Cucurbit[n]urilos (CB con n=número variable de moléculas de glicolurilo); y ii) Ciclodextrinas (CD) en base a la formación de oligómeros cíclicos de α -D-glucosas, entre otras.

La síntesis de CB y el estudio de la interacción han sido descriptos en literatura, mostrando una fuerte interacción con sustratos orgánicos, cadenas hidrocarbonadas principalmente con grupos aminos protonados (Jansen, *et al*;2001, Mock, *et al*; 1986) con respecto a CD. Debido a la gran abundancia de estos tipos de compuestos orgánicos en los sistemas biológicos; el estudio de (Talotta *et al*, 1985), demostró que estos receptores acoplados a nanopartículas tienen una gran importancia en los últimos años.

Para los CB, la incorporación de grupos funcionales es posible mediante tres posibles vías en la síntesis de los n homólogos de CB correspondientes (Figura 5) (Cragg, *et al*; 2005). La primera, es mediante la condensación de monómeros de glicourilos sustituidos en las posiciones de los carbonos metilénicos con el formaldehído para obtener los correspondientes derivados con sustituyentes en las posiciones ecuatoriales de los metilenos cabeza de puente (Figura 5.a). 2) La segunda, mediante la condensación del glicourilos con moléculas de aldehído, tal como trifluoroacetaldehído, quien introduciría el grupo sustituyente en el metileno puente (Figura 5.b). 3) Otra posibilidad, es la introducción directa de sustituyentes en los metilenos puentes. Las síntesis propuestas se pueden realizar realizando modificando los procedimientos correspondientes de literatura en cada caso (Figura 5.c).

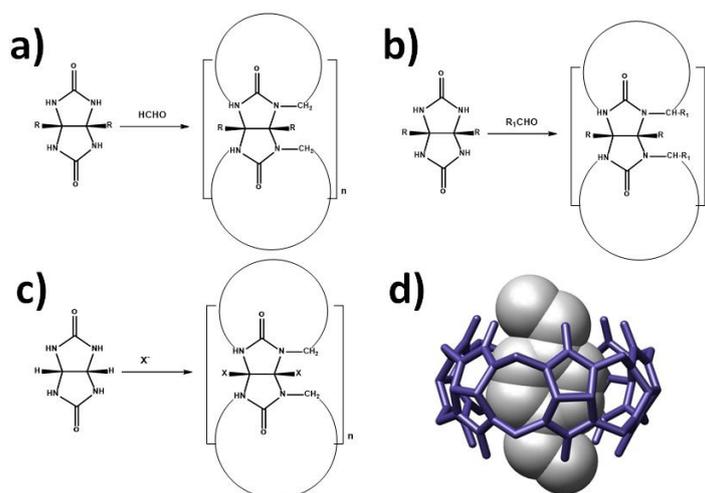


Figura 5. Esquemas de síntesis de CB: a) vía de síntesis mediante el uso de formaldehído, b) vía de síntesis mediante la utilización de otros aldehídos, c) vía de síntesis mediante otro tipo de moléculas conectoras (x), d) Complejo huésped receptor del p-xilileno diamonio con el cucurbit[6]urilo. Publicado con permiso de los autores: P. J. Cragg, Wiley & Sons 2005; and A. Wade *et al*. 1984, *Acta Crystallogr B*, Elsevier.

Es importante mencionar la característica particular que les confieren los grupos carbonilos ubicados en las dos entradas a la cavidad de los CB, relacionada con la capacidad de interactuar y formar complejos del tipo huésped-receptor con moléculas cargadas positivamente, tal como para el complejo huésped receptor del p-xilileno, diamonio con el cucurbit[6]urilo (Figure 5.d) (Wade, *et al*; 1984).

Además, los complejos huésped-receptor Supramoleculares pueden interactuar con Bioestructuras tales como proteínas. De esta manera, fue estudiada la formación de complejos ternarios de Cucurbit[7]urilos, naranja de de Acridina y albúmina sérica humana (HSA). Es importante destacar que la dimensión del macrociclo demostró tener influencia en la formación de los complejos formados según correspondencia de las dimensiones entre los pares huésped-receptor, interacciones involucradas y efectos del medio (Bohne *et al*; 2015).

Estos conjugados Bio-Supramoleculares en base a complejos huésped-receptor con macrociclos de variables dimensiones, como los Cucurbiturilos y moléculas fotosensibilizadoras, fueron utilizados para tratamientos fotodinámicos. De esta manera se demostraron diferentes efectos de foto-oxidación sobre la proteína de HSA en base a la modificación de los complejos ternarios Bio-supramoleculares (Bohne, *et al*; 2017). Así, por ejemplo complejos ternarios de Cucurbit[7]urilos con naranja de Acridina mostraron mayores rendimientos en la foto-oxidación de mencionada proteína. Aquí, cabe destacar que la tercera contraparte en el complejo es la estructura biológica sobre la cual se activa el efecto deseado según necesidad. Y este efecto es mayor en comparación a la aplicación de otros complejos huésped-receptor tal como con Cucurbit[8]urilos los cuales no formaron complejos ternarios (Figura 6).

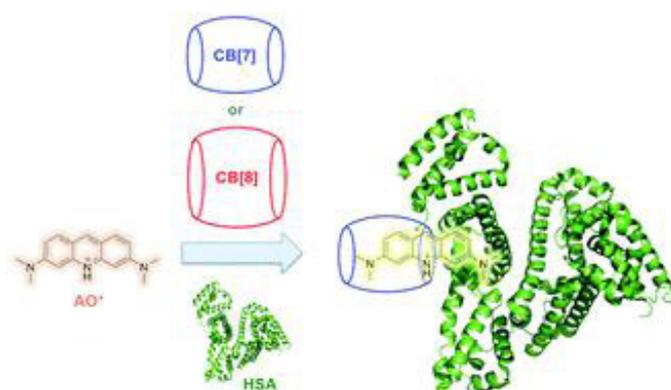


Figura 6. Esquemas de interacciones de Cucurbit [7]urilos (CB[7]) y Cucurbit [8]urilos (CB[8]). Publicado con permiso de los autores: D. Fuentealba-C. Bohne *et al.* 2017, *Physical Chemistry Chemical Physics*, RSC.

Esta temática posee alto interés e impacto en el campo de ciencias de la vida, en donde la combinación de sistemas supramoleculares sintéticos con Biomoléculas y Bioestructuras puede generar Supra-Bioestructuras con nuevas propiedades, aplicaciones y funcionalidades. En este sentido, se pueden mencionar desde pequeñas moléculas Biocompatibles hasta Biomoléculas tales como Neurotransmisores y estructuras químicas Biológicas tales como aminoácidos, péptidos, etc., y Bioestructuras de mayores dimensiones, como por ejemplo enzimas, anticuerpos, organismos unicelulares, algas, bacterias, Virus, etc. De esta manera la Bioconjugación permitirá la adición de nuevas funcionalidades, como por ejemplo, la adición de sitios de interacción, modificación de polaridad e interacción con su medio, incorporación de nuevos sitios de unión covalentes, generación de Nano-reactores, sitios de catálisis, y adición de nuevas propiedades ópticas, etc.

Además, en base a interacciones no covalentes generadas por los grupos carbonilos de los CB puede mencionarse la formación de geles supramoleculares, los cuales poseen propiedades particulares debido a la capacidad adicional de formación de complejos de inclusión de moléculas. Estos sistemas pueden mostrar interesantes comportamientos en su dinámica de interacciones dependiendo de las condiciones de formación al igual que mediante la variación de diferentes moléculas huésped (Bohne, *et al*; 2014).

Por otra parte, la síntesis de CDs son obtenidas mediante métodos enzimáticos con buenos grados de pureza. Debido a su estructura química en base a moléculas de glucosa, estos macrociclos pueden ser modificados mediante reacciones de química orgánica, y algunas reacciones específicas para azúcares. Es así que pueden realizarse diferentes modificaciones químicas según las reactividades de sus grupos hidroxilos. La glucopiranososa o glucosa posee grupos hidroxilos en las posiciones 2 y 3, y un hidroxilo primario en la posición 6; siendo este el más nucleófilo y reactivo (Rauf Khan, *et al*; 1988). Las reacciones de derivatización pueden ser variadas tales como la incorporación de cadenas alquil-amino, grupos aldehídos, carboxílicos, etc., de manera poder unir covalentemente fluoróforos, cadenas alquílicas, otros grupos supramoleculares, etc. (Figura 7).

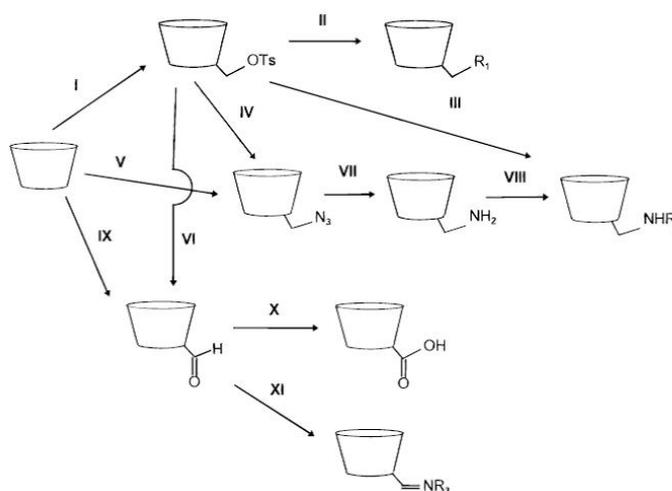


Figura 7. Esquemas de síntesis de CD modificadas per-sustituidas en el grupo oxidrilo ubicado en la posición del Carbono 6 del monómero de glucosa. Publicado con permiso de los autores: V. T. D'Souza et al. 1998, Chem. Rev., RSC.

De esta manera, por ejemplo se puede mencionar la formación de Nano-agregados Supramoleculares Fluorescentes en base a BCD modificadas (BCD corresponde a oligómeros cíclicos de 7 unidades de glucosa) (Figura 4). La estrategia utilizada fue mediante la síntesis de BCD modificadas con grupos tosilos los cuales actuaron como grupos activantes para la reacción nucleofílica con 1, 3, propil, di-tiol y posterior entrecruzamiento (Figura 8.a). Así, mediante Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM) se observaron nano-agregados de variables dimensiones (Figura 8.b). Las imágenes generadas fueron con bajo contraste con respecto a otros materiales electro-densos tales como formados por metales. Sin embargo, se comprobó la formación de Nano-agregados. Estos Nano-agregados, mostraron la capacidad de formar complejos de inclusión con diferentes moléculas fluorescentes reportadoras debido a la presencia de los macrociclos de BCD entrecruzados.

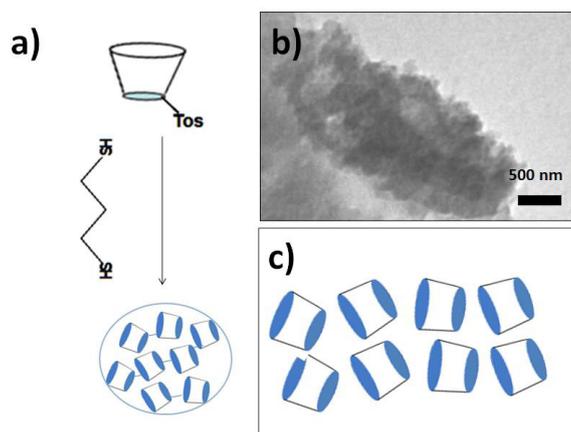


Figura 8. Esquemas de síntesis de Nanoagregados Supramoleculares para la complejación de moléculas Orgánicas: a) entrecruzamiento de BCD modificadas en el oxidrilo ubicado en el carbono 6 con grupos tosilos para la reacción con moléculas nucleofílicas di-funcionales tales como alcanos de corta longitud di-tiolados, b) Microscopía de Transferencia Electrónica (TEM) de Nano-agregados en base a BCD entrecruzadas, c) representación de moléculas entrecruzadas las cuales contienen Nano-cavidades con dimensiones menores a 1 nm. Publicado con permiso del autor: A. G. Bracamonte et al. 2019, Microchemical J., Elsevier.

Las dimensiones de las BCD son menores a 1 nm, lo cual permite incorporar reducidas dimensiones moleculares tales como grupos fenilos y derivados. Además, es importante destacar que dependiendo de la longitud de los espaciadores entrecruzantes pueden obtenerse variables grados de porosidad de la Nano-arquitectura (Figura 8.c) lo cual puede variar el acceso de moléculas huéspedes con diferentes aplicaciones. Se pueden mencionar, fármacos, marcadores

fluorescentes, moléculas orgánicas foto-receptoras, etc., los cuales serán protegidos por un entorno apolar con respecto a un exterior hidrofílico debido a la presencia de grupos hidroxilos.

En el contexto de desarrollar diferentes Nano-arquitecturas Luminiscentes en todo el intervalo de longitudes de ondas del espectro Electromagnético se estudió el marcado Fluorescente de los Nano-agregados Supramoleculares obtenidos. En particular, el interés se concentró en la generación de Nano-imágenes para el desarrollo posterior de nuevos marcadores Fluorescentes con anticuerpos con variables dimensiones en la Nano-escala.

Los diferentes Nano-agregados Supramoleculares obtenidos, tal como por ejemplo con BCD y 1, 3, propanoditiol, fueron complejados con Eosina y Lucifer Amarillo. El reportador fluorescente Eosina, es un fluoróforo que posee un buen rendimiento cuántico utilizado para el bio-marcado; mientras que Lucifer Amarillo es un agente de contraste utilizado en Medicina de Precisión para la generación de imágenes de alta definición tal como en operaciones quirúrgicas (Alander, *et al*; 2012). Además, debido a la necesidad de métodos analíticos más rápidos, eficientes, con mayor capacidad de colecta de datos en base a diagnóstico por imágenes en tiempo real se evaluaron las Nanoarquitecturas obtenidas en un sistema en Flujo acoplado a Láseres de diferentes longitudes de onda según necesidad, y a una cámara en línea para la generación de imágenes y colecta de videos. Es importante mencionar que el sistema en Flujo y sistema Óptico acoplado de reducidas dimensiones fue desarrollado por el Grupo de Investigación del Profesor Denis Boudreau, del Centro de Óptica y Fotónica Láser y Departamento de Química, de la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Universidad Laval, Quebec, en Canadá (Brouard, *et al*; 2011).

Es así que fue posible detectar variables dimensiones de Nanoagregados en tiempo real en Flujo continuo. A partir de videos grabados se logró una mayor cantidad de información colectada de diferentes eventos Luminiscentes en movimiento. De los mismos, se pudo diferenciar: a) emisiones, b) dimensiones, c) velocidad y d) trayectoria dependiendo de sus características, e) dinámica de interacciones con otras partículas, f) dinámica supramolecular en base a variabilidad de emisiones en el tiempo de la Nano-plataforma, g) frecuencia de detección, evaluación de fotoblanqueo, h) evaluación de efectos de protección del estado excitado, i) entre otras, j) dependiendo de los componentes ópticos incorporados, al igual que según k) los programas de análisis utilizados.

Por ejemplo, en base a las diferencias estructurales e interacciones de los Fluoróforos Eosina y Lucifer Amarillo con los receptores incorporados en los Nano-agregados fue posible resolver y correlacionar diferentes frecuencias de detección de los Nano-agregados y relaciones de intensidades entre las Nano-plataformas y señales de fondo en sus alrededores (Bracamonte, *et al*; 2011). Así, para Eosina fue obtenida una mayor frecuencia de detección (Figura 9.a) en comparación a Lucifer Amarillo (Figura 9.b). Además, las Nano-plataformas modificadas con Eosina mostraron mayor emisión acompañadas con menor señal de fondo; mientras que las modificadas con Lucifer Amarillo mostraron una mayor señal de fondo. Estas observaciones se correlacionaron con las fuerzas de interacciones involucradas en la formación de complejos según sus estructuras. Estos resultados fueron obtenidos mediante la Colaboración en progreso con el Grupo del Profesor Denis Boudreau (Universidad Laval, Canadá). Igualmente, quedan pendientes estudios a realizar con otras Nanoarquitecturas tales como Nano-agregados y Nano-geles en base a los macrociclos CBs sintetizados en el Grupo de la Profesora Cornelia Bohne (Universidad de Victoria, Canadá).

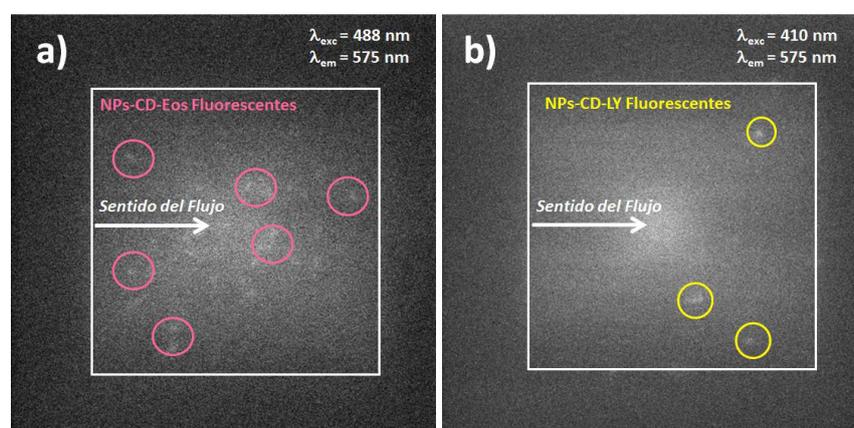


Figura 9. Detección en Flujo mediante Imágenes de Nano-agregados supramoleculares fluorescentes: a) molécula fluorescente reportadora acomplejada correspondiente a Eosina, y b) Lucifer-Amarillo. Sistema en Flujo Óptico concebido por D. Boudreau *et al*. Publicado con permiso de los autores: A.G. Bracamonte-D. Boudreau *et al*. 2011, CSC, Canadian society for chemistry 2011.

En este previo ejemplo se mostró la importancia de las interacciones huésped receptor sobre Nano-agregados Supramoleculares en sistemas en flujo. Es también importante mencionar el desarrollo de Instrumentación con diferentes sistemas de detección. En esta Área de Investigación igualmente relacionada con el desarrollo de Nano-plataformas, se puede destacar los desarrollos y patentes de diferentes Invencciones por parte del grupo del Profesor Denis Boudreau (Universidad Laval, Canadá). Por ejemplo: a) el desarrollo de un dispositivo capilar modificado químicamente para variables funcionalizaciones y aplicaciones (Boudreau, *et al*; 2018), b) de un sistema óptico portátil para mediciones en campo en base a dispersión de la Luz (<https://www.fsg.ulaval.ca>, 2010), y c) recientemente el desarrollo de un dispositivo Plasmónico miniaturizado en base a la dispersión de luz incrementada (SERS, del Inglés «Surface Enhanced Raman Scattering»)¹, el cual ha sido aplicado a la detección específica del Coronavirus. En este dispositivo las interacciones específicas mediante la utilización de anticuerpos fueron las principales fuerzas no-covalentes que permitieron la captura, e interacción con propiedades físicas tal como la dispersión de la luz sobre una superficie modificada en la técnica de detección SERS (<https://www.fsg.ulaval.ca>, 2022).

Por último, es importante destacar igualmente la importancia de las interacciones no covalentes en el diseño de nuevos Nanocompositos y Nanomateriales funcionalizados. Por ejemplo, en el diseño de Nanopartículas semiconductoras (P1) de Lantánidos ($\text{NaYF}_4:\text{ErYb}$) cubiertas con multi-coberturas de diferentes polaridades (Bohne *et al*; 2018) (Figura 10). Las Nanopartículas P1 de $\text{NaYF}_4:\text{ErYb}$ poseen características apolares, razón por la cual interaccionan con solventes orgánicos. Así, de esta manera son disueltas para una primera cobertura de oleato (la especie básica del ácido oleico), la cual le confiere mayores características polares e interacción con medios acuosos.

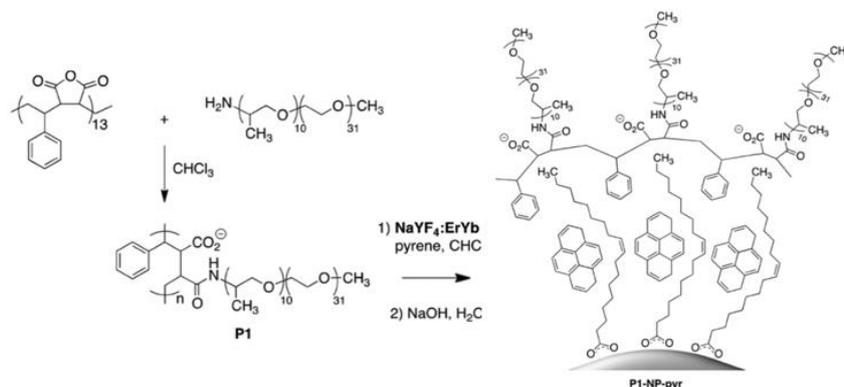


Figura 10. Síntesis de Nanoensamblados de Nanopartículas de Lantánidos ($\text{NaYF}_4:\text{ErYb}$) con Multi-coberturas moleculares, poliméricas, e incorporación de Pireno (pyr) como molécula Fluorescente reportadora. Publicado con permiso de los autores: C. Bohne *et al.* 2018, ACS Omega ACS.

Posteriormente, los espacios apolares inter-moleculares de las cadenas de ácido oleico, permitieron la incorporación de moléculas Reportadoras Fluorescentes de Pireno. Luego, las Nanopartículas modificadas con Pireno fueron modificadas con una segunda cobertura polimérica de Poliestireno (PET)-co-anhídrido maleico sustituido con cadenas de Polietilenglicol (PEG) (Figura 10) mediante interacciones no-covalentes. De esta manera se obtuvo una Nanopartícula Semiconductoras modificada con diferentes polaridades, funcionalidades y sitios de interacción, las cuales muestran potenciales aplicaciones como Foto-Nano-catalizadores y Bio-reactores.

Para resumir, en esta sección brevemente se mostró cómo pueden diseñarse moléculas y estructuras de mayores dimensiones en base a reacciones química orgánica con impacto en al área de nuevos Nano-materiales con consecuentes potenciales aplicaciones en corriente desarrollo. Además, su dinámica de interacción con su medio mediante un seguimiento en flujo acoplado a un sistema óptico para la generación de imágenes. De esta manera mediante los mencionados experimentos se mostró la potencialidad de una amplia variedad de posibles estudios e intereses en diferentes áreas de la ciencia. Es allí en donde se puede destacar la versatilidad de los nanomateriales diseñados, al igual que su incorporación no tan solo en nuevos arreglos ópticos e instrumentación, sino también en diferentes Instrumentos avanzados, los cuales llegan a ser accesibles e inclusive llamados estándares en diferentes laboratorios. Sin embargo, es de destacar la capacidad de vinculación y transferencia de nuevas tecnologías, las cuales son incorporadas en el mercado, a partir del control en la nano-escala hasta la fabricación y el ensamblaje de dispositivos funcionales.

¹ Y. Yu, T.-H. Xiao, Y. Wu, W. Li, Q.-G. Zeng, L. Long, Z.-Y. Li (2020) Roadmap for single-molecule surface-enhanced Raman spectroscopy, *Advanced Photonics*, 014002, 2, 1, 1-20.

Discusión y conclusiones

A lo largo de esta comunicación se planteó el diseño de moléculas con diferentes grupos orgánicos funcionales, los cuales pueden actuar como especies químicas constituyentes de estructuras de mayor complejidad. Estas moléculas pueden ser consideradas como bloques de construcción de estructuras químicas de mayor orden en 3 dimensiones. Además, la utilización de supra-moléculas, receptores supramoleculares con la formación de complejos del tipo huésped-receptor, y biomoléculas funcionales tales como péptidos, oligosacáridos, enzimas, anticuerpos y antígenos. Uno de los ejemplos de mayor auge en este momento es la síntesis de Nanoplateformas, Nanoestructuras Cargo y Nano-emisores en base a Nanoagregados moleculares y Biomoleculares, Nanopartículas Supramoleculares, Nanoagregados en base a ADN, y estructuras Origami.

Además, las mencionadas Nanoarquitecturas pueden ser modificadas químicamente con diferentes grupos funcionales igualmente, de manera de controlar sus interacciones. Es así que aparece nuevamente la posibilidad de controlar interacciones covalentes y no-covalentes para las formaciones de agregados de mayores dimensiones. De esta manera se realiza una fabricación de materiales a partir de interacciones moleculares con las incorporaciones de variadas propiedades en las diferentes escalas, las cuales pueden trascender en propiedades visibles, fácilmente palpables, y cuantificables. En este sentido, lo más importante es controlar la materia y su constitución con propiedades finales, las cuales sean requeridas según el estudio, análisis o aplicación de interés a desarrollar. Esto aparentemente aparenta ser sencillo conociendo algunas pocas variables conocidas; sin embargo, continúa siendo un desafío el diseño de nuevos materiales para el estudio de interacciones de la materia y generación de nuevas propiedades, siendo esto parte de la ciencia fundamental. Pero este desafío no finaliza en el estudio de las nuevas propiedades de los materiales desarrollados, sino que es el punto de partida para el diseño de futuras aplicaciones según necesidades en diferentes áreas de la ciencia.

Las perspectivas futuras actualmente muestran un gran potencial hacia la investigación y desarrollo en ciencias de los materiales funcionales, inteligentes y con respuestas controladas en base a estímulos específicos. Variados estímulos pueden ser utilizados tales como ópticos, electrónicos, cuánticos, modificaciones del medio circundante, térmicos, electromagnéticos, etc. De igual manera la biotecnología con la incorporación de bioestructuras posee un alto impacto. Es allí en donde la bioconjugación tiene una importante función, la cual no debe minimizarse, sino al contrario darle una importancia mediante el desarrollo de estudios para un posterior planteo de desarrollos en biotecnología. Es también de gran interés el desarrollo de materiales inteligentes en nanomedicina y ciencias de la vida.

Por otra parte, es de alto impacto el desarrollo de nuevos materiales funcionales en nanotecnología, en donde es necesario controlar propiedades y modos de aplicación o conjugación con otros materiales de manera de conferirle nuevas propiedades.

Agradecimientos

Se agradece a la Profesora Cornelia Bohne, de la Universidad de Victoria (UVic), Columbia Británica, Canadá, por la oportunidad de experiencia Posdoctoral relacionada con el Diseño, Síntesis y Dinámica de sistemas Supramoleculares. Al igual que por el trabajo en colaboración realizado durante esa estadía con el sector Industrial Petroquímico «Oil Alberta», Alberta, Canadá. Además, se agradece el trabajo en colaboración con el Grupo de Investigación del Profesor Denis Boudreau del Centro de Óptica y Fotónica Laser (COPL), Universidad Laval (ULaval), Québec, Canadá, en relación con la caracterización de Nanomateriales ópticamente activos en sistemas en Flujo. Igualmente, con la incorporación del Grupo del Profesor Jesse Greener, en la temática de Sistemas Microfluídicos, de la misma Universidad. Finalmente agradecer a las diferentes Organizaciones las cuales subvencionan los diferentes trabajos de Investigación y Desarrollo. Es importante mencionar, la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Córdoba, Argentina (SECyT-UNC), el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la Agencia Canadiense de Investigación (NRC, del inglés *National Research Council of Canada*), Petroquímica Oil Alberta (OA), y Fondos de Investigación para Ciencia y Nanotecnología de Quebec, Canadá (FRQNT, del francés, *Fonds de recherche du Québec - Nature et technologies*). Además, agradecimientos especiales por la reciente colaboración en progreso al Investigador y Profesor Enrique Garcia - Quismondo del Electrochemical Processes Unit, IMDEA Energy, Mostoles, Madrid, España.

Referencias Bibliográficas

- Alander, J, T, Kaartinen, I, Laakso, A, Patila, T, Spillmann, T, Tuchin, V, Venermo, M, Valisuo, V (2012) A review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery, *International Journal of Biomedical Imaging*, Hindawi Publishing Corp. 2012, 940585, 1-26. doi:10.1155/2012/940585
- Anslyn, E V (2007) Supramolecular analytical chemistry, *J. Org. Chem.*, vol. 72, 687-699.
- Anstoter et al. (2019) Measuring anion- π interactions, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 141, 6132,1-4
- Beom Kima, S, Palmer J C, Debenedetti, P (2016) Computational investigation of cold denaturation in the Trp-cage mini-protein, *PNAS*, vol 113, 32, 8991-8996.
- Berezin, M Y, Achilefu, S (2010) Fluorescence Lifetime Measurements and Biological Imaging, *Chem. Rev.*, vol. 110, 2641-2684.
- Bohne, C (2014) Supramolecular dynamics, *Chem. Soc. Rev.*, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 43, 4037-4050.
- Boudreau D, Bracamonte, A G (2019) Ultraluminiscent sub-wavelength nanoparticles base on Metal Enhanced Fluorescence and Enhanced Plasmonics, Bitácora digital Journal. Open call, 10° Ed., *Faculty of Chem. Sc. (UNC)*, vol. 6, 10, 1-32. ISSN: 2344-9144 (<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/Bitacora/issue/view/2180>)
- Boudreau et al. (2018) Patterned Capillary Device and Process for fabricating Thereof, United States Patent, Patent No US 10,094,762 B2, Date of Patent Oct. 9, 1-22.
- Bracamonte, A G, Brouard, D, Magnan, F, L.-Viger, M, Boudreau, D (201) Supramolecular Chemistry Applied to nanosensor design based on metal enhanced fluorescence, Laval Univ., Canada, CSC, *Canadian society for chemistry 2011*, 5-9 June, Toronto, Canada (IN8 510d).
- Brouard, D, Lessard Viger, M, Bracamonte, A G, Boudreau, D (2011) Label-free biosensing based on multilayer fluorescent nanocomposites and a cationic polymeric transducer, *ACS Nano*, vol. 5, 1888-1896.
- Cáceres, J, Robinson-Duggon, J, Tapia, A, Paiva, C., Gómez, M, Bohne, C, Fuentealba, D (2017) Photochemical behavior of biosupramolecular assemblies of photosensitizers, cucurbit[nurils and albumins, *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 19, 3, 2574-2582.
- Cragg, P J, *A Practical Guide to Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd (2005) ISBN: 0-470-86653-5.
- D. J. Kozuch, .F. H. Stillinger, P. G. Debenedetti (2019) Low temperature protein refolding suggested by molecular simulation, *J. Chem. Phys.*, vol. 151, 185101, 1-7.
- Dai, W, Zhang, B, Ming Jiang, X, Su, H, Li, J, Zhao, Y, Xie, X, Jin, Z, Peng, J, Liu, F, Li, C, Li, Y, Bai, F, Wang, H, Cheng, X, Cen, X, Hu, S, Yang, X, Wang, J, Liu, X, Xiao, G, Jiang, H., Rao, Z, -Ke Zhang, L, Xu, Y, Yang, H, H. Liu (2020) Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease, *Science* 10.1126/science.abb4489, 1-10.
- Di Bartolo, B, et al (2017) *Nano-Optics: Principles Enabling Basic Research and Applications*, Springer Science+Business Media Dordrecht 2017 (eds.), NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics, DOI 10.1007/978-94-024-0850-8_28.
- Donaldson, E C, Alam, W. (2008) CHAPTER 2 - Surface Forces, Wettability, Elsevier, 57-119.
- Frantz Le Dévédec, Denis Fuentealba, S. Strandman, C. Bohne, X. X. Zhu (2012), Aggregation Behavior of Pegylated Bile Acid Derivatives, *Langmuir* 28, 37, 1 13431-13440.
- G. Thalmer M. Silva, K. M. da Silva, C. P. Silva, A. Clara B. Rodrigues, J. Oake, M. H. Gehlen, C. Bohne, F. H. Quina, Highly fluorescent hybrid pigments from anthocyanin- and red wine pyranoanthocyanin analogs adsorbed on sepiolite clay, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 18 (2019)1750-1760.
- Gale, P A Steel, J. W (2012) *Supramolecular Chemistry. From Molecules to Nanomaterials*, Wiley, ISBN: 978-0-470-74640-0
- Goetz, S, Bauch, M, Dimopoulos, T, Trassi, S (2020) Ultrathin sputter deposited plasmonic silver nanostructures, *Nanoscale Adv.*, vol. 2, 869-877.
- He, H, Erik Ostwaldt, J, Hirschhäuser, C, Schmuck, C, Niemeyer, J (2020) Dual pH-Induced Reversible Self-Assembly of Gold Nanoparticles by Surface Functionalization with Zwitterionic Ligands, *Small*, vol. 16, 2001044, 1-7.
- Hendrik Spille, J, Kaminski, T, Königshoven, H-P, Kubitscheck, U, (2012) Dynamic three-dimensional tracking of single fluorescent nanoparticles deep inside living tissue, *Optics Express*, vol. 20, 18, 19697-19707.
- Hermanson, G. T (2010) *Bioconjugate Techniques*, 2nd Edition, Pierce Biotechnology, Thermo Fischer Scientific, Rockford, Illinois, USA, Elsevier, ISBN: 978-12-37501-3.
- In den Kirschen, O W, Hutchinson, W, Guillermo Bracamonte, A (2021) Conjugation Reactions of Hybrid Organosilanes for Nanoparticles and surface modifications, *J. Chem. Res. Adv. (JCRA)*, vol. 2, 1, 6-15.
- Jansen, K, Buschmann, H J, Wego, A, Dopp, D, Mayer, C, Drexler, H J, Holdt, H J, Schollmeyer, E (2001) *J. Of Inclusion Phenom. and Macrocyclic Chem.*, vol 39, 375-363.
- JGuo, Z. Richardson, J. J., Kong, B. Liang, K (2020) Nanobiohybrids: Materials approaches for bioaugmentation, *Sci. Adv.*, vol. 6: eaaz0330, 1-16.
- Ju Chen, K, Garcia, M A, Wang, H, Rong Tseng, H (2012) Chapter 5. Supramolecular Nanoparticles for Molecular Diagnostics and Therapeutics, *Supramolecular Chemistry. From Molecules to Nanomaterials*, Editors P. A. Gale, J. W. Steel, Wiley ISBN: 978-0-470-74640-0
- Ju, C, Bohne, C (1996) Probing Bile salt aggregate by Fluorescence Quenching, *Photochemistry and Photobiology*, vol. 63, 1, 60-67.
- Lehn J M (1987) *Supramolecular Chemistry, Scope and perspectives: Molecules, Supermolecules and Molecular devices*; Nobel lecture, Dec. 8, Chemistry, 1-2.

- Lehn, J M (1988) Supramolecular chemistry—scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel Lecture), *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*; vol. 2, 71, 89-112.
- Mallinson, J B, Shirai, S, Acharya, S K, Bose, S K, Galli, E, Brown, S A (2019) Avalanches and criticality in self-organized nanoscale networks, *Sci Advances*, vol. 5: eaaw8438, 1-7.
- Maqbool, T, Srikiratiwong, P, Scoot Fogler, H (2011) Effect of Temperature on the precipitation kinetics of asphaltenes, *Energy Fuels*, vol. 25, 694-700.
- Ottl, J, Leder, L, Schaefer, JVS, Dumelin, C E (2019) Encoded Library Technologies as Integrated Lead Finding Platforms for Drug Discovery, *Molecules*, vol. 24, 1629, 1-22.
- Ouellet S, Boudreau, D (2014) Thesis: Développement d'une plateforme de microscopie en imagerie de fluorescence en temps de vie (FLIM) et de nanoparticules plasmoniques fluorescentes, Laval University, Québec, Canada, 1-327.
- Pace, T C S, Bohne, C, (2008) Dynamics of Guest binding to supramolecular systems: techniques and selected examples, *Advances in Physical Organic Chemistry*, vol. 42, 167-223.
- Premkumar, L, Segovia-Chumbez, B, Jadi, R, Martinez, D R, Raut, R (2020) The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients, *Science Immunology*, vol 5, 48, eabc8413, 1-5.
- Purwidyantri, A, Hsu CH, Yang CM, Prabowo, BA, Tian, YC, Lai, C S (2019) Plasmonic nanomaterial structuring for SERS enhancement, *RSC Adv.*, vol. 9, 4982-4992.
- Rauf Khan, A, Forgo, P, Stine, K J, D'Souza, VT (1988) *Chem. Rev.*, 98, 1977-1996.
- Rioux, M, Gontero, D, Veglia, AV, Guillermo Bracamonte, A, Boudreau, D (2017) Synthesis of Ultraluminiscent gold core-shell Nanoparticles as Nanomaging Platforms for Biosensing applications based on Metal enhanced fluorescence, *RSC Adv.*, vol. 7, 10252-10258.
- Salinas C, Bracamonte, A G (2019) From Microfluidics to Nanofluidics and signal Wave-guiding for Nanophotonics, Biophotonics resolution and Drug Delivery, *Frontiers in Drug, Chemistry and Clinical Research*, vol. 2, 1-6.
- Sánchez-Iglesias, A, Grzelczak, M, Altantzis, T, Goris, B, Pérez-Juste, J, Bals, S, Van Tendeloo, G, Donaldson, SH Jr, Chmelka, B. F., Israelachvili, J, Liz-Marzán, L M (2012) Hydrophobic Interactions Modulate Self-Assembly of Nanoparticles, *ACS Nano*, vol. 6, 12, 11059-11065.
- Sauvage, J P, Soddart, J F, Feringa, B L (2016) The Nobel Prize in Chemistry 2016, For the design and Synthesis of Molecular Machines, Press Release, The Royal Swedish Academy of Sciences, 5 Oct., 1-2.
- Scholtbach, K, Venegas, I, Bohne, C, Fuentealba (2015) D, Time-resolved fluorescence anisotropy as a tool to study guest-cucurbit[*n*]uril-protein ternary supramolecular interactions, vol. 4, 14, 842-852.
- Shan, S O, Hersschlag, D (1996) The change in hydrogen bond strength accompanying charge rearrangement: Implications for enzymatic catalysis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 93, 14474-14479.
- Smith, M B (2001) *Compendium of Organic Synthetic Methods*, 9, Wiley ISBNs: 0471-14579-3 (Hardback), 0-471-22822-2 (Electronic).
- Tang, S, Santos de Oliveira, C, Sonntag, G, Gibb, C L D, Gibb, b c, Bohne, C (2012) Dynamics of a Supramolecular Capsule Assembly with Pyrene, *J. Am. Chem. Soc.*, vol 134, 12 (2012) 5544-5547.
- Tardif, C, Nadeau, G, Labrecque, S, Côté, D, Lavoie-Cardinal, F, De Koninck, FP (2019) Fluorescence lifetime imaging nanoscopy for measuring Förster resonance energy transfer in cellular nanodomains, *Neurophoton.* 6, 1, 015002, 1-16.
- Ting, H., Zhang, Rui L, Li, Z, Yang, Z, Xing Yin, C, Murray Gray, R, Bohne, C (2014) Evaluating steady-state and time-resolved fluorescence as a tool to study the behavior of asphaltene in toluene, *Photochem. Photobiol. Sci.*, vol. 13, 917-928.
- Veglia, A V, Bracamonte, A G (2019) β -Cyclodextrin grafted gold nanoparticles with short molecular spacers applied for nanosensors based on plasmonic effects, *Microchem J.*, vol. 148, 277-284.
- Wade, F A (1984) Structures of the p-xylylenediammonium chloride and calcium hydrogensulfate adducts of the cavitand 'cucurbituril, C36H36N24O12, *Acta Crystallogr B.*, vol. 40, 4, 382-387.
- Wu, T, Oake, J, Liu, Z, Bohne, C, Branda, N, I, R (2018) Probing the Microenvironments in a Polymer-Wrapped Core-Shell Nanoassembly Using Pyrene Chromophores, *ACS Omega*, vol. 3, 7673-7680.
- Yazdi, S, Daniel, J R, Large, N, Schatz, G C, Boudreau, D Ringe, E (2016) Reversible Shape and Plasmon Tuning in Hollow Ag-Au Nanorods, *Nano Lett.*, vol. 16, 6939-6945.
- Yihwa, C, Bohne, C (2007) Effect of Solvent Polarity and Viscosity on the guest binding Dynamics with Bile Salts Aggregates, *Photochemistry and Photobiology*, vol. 83, 494-502.
- Yu, Y, Xiao, T H, Wu, Y, Li, W, Zeng, Q, G, Long, L, Li, Z (2020) Roadmap for single-molecule surface-enhanced Raman spectroscopy, *Advanced Photonics*, 014002, vol. 2, 1, 1-20.