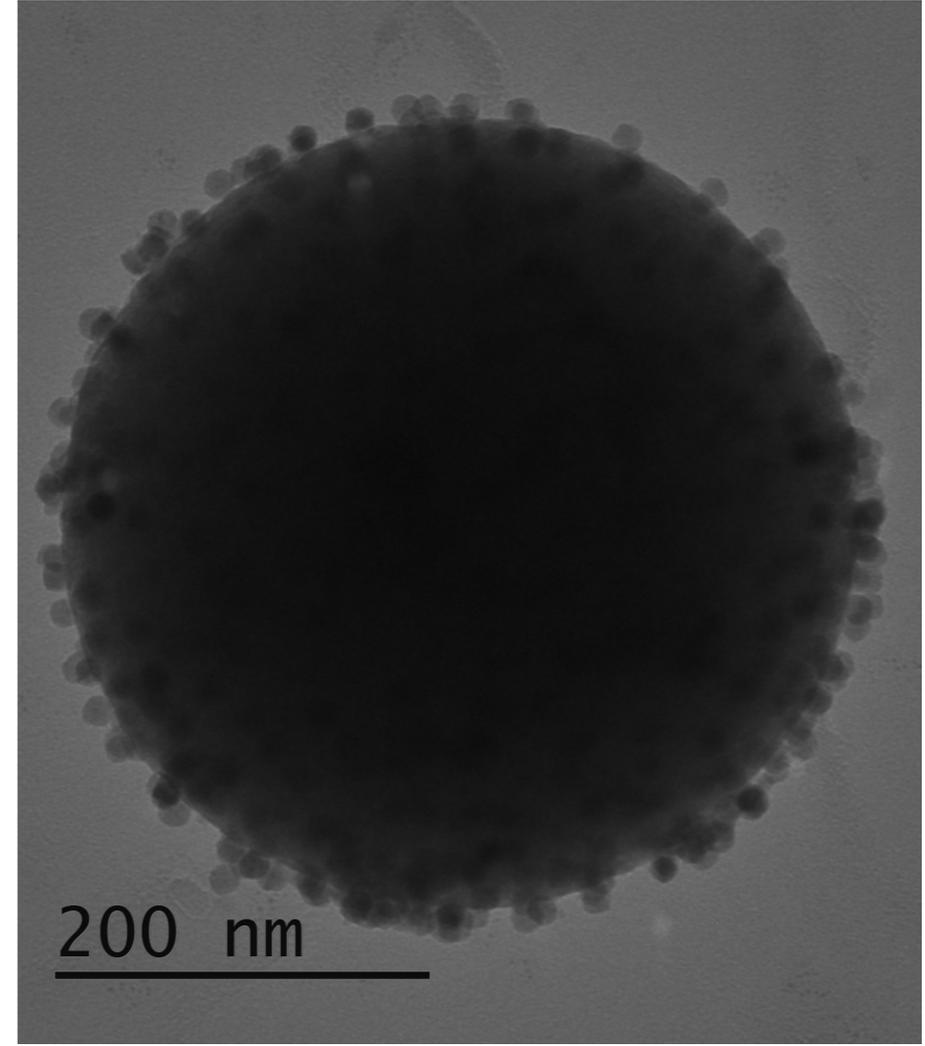
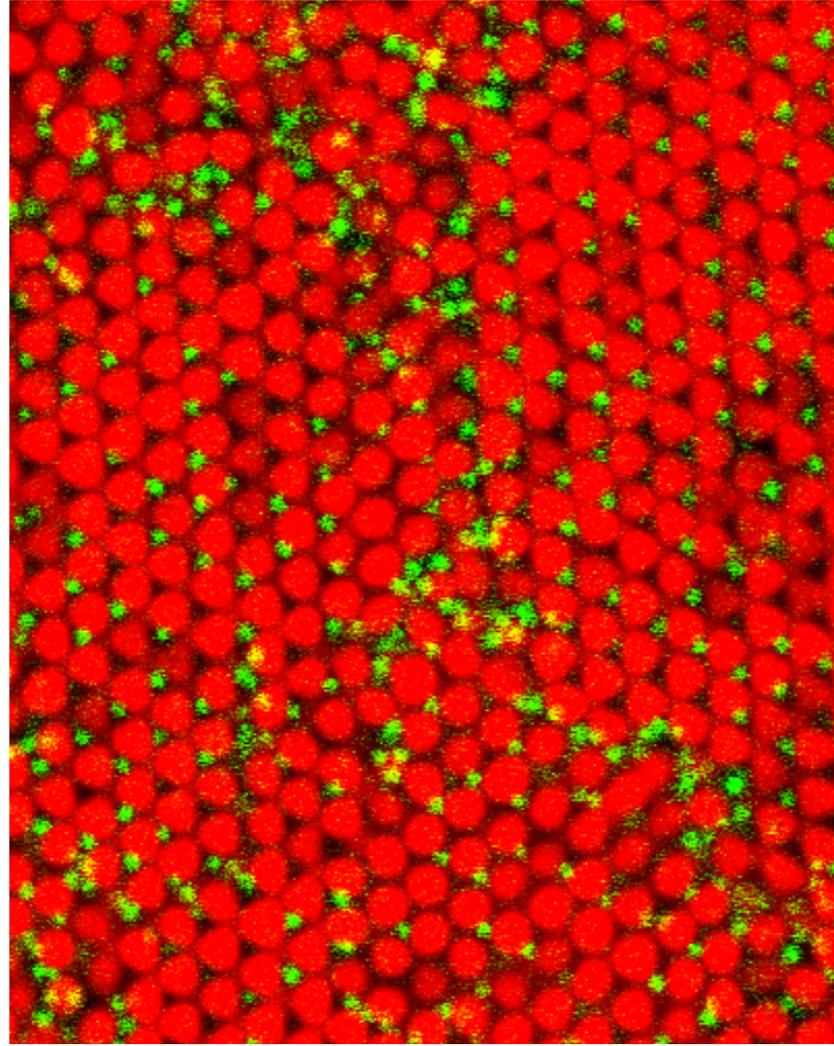
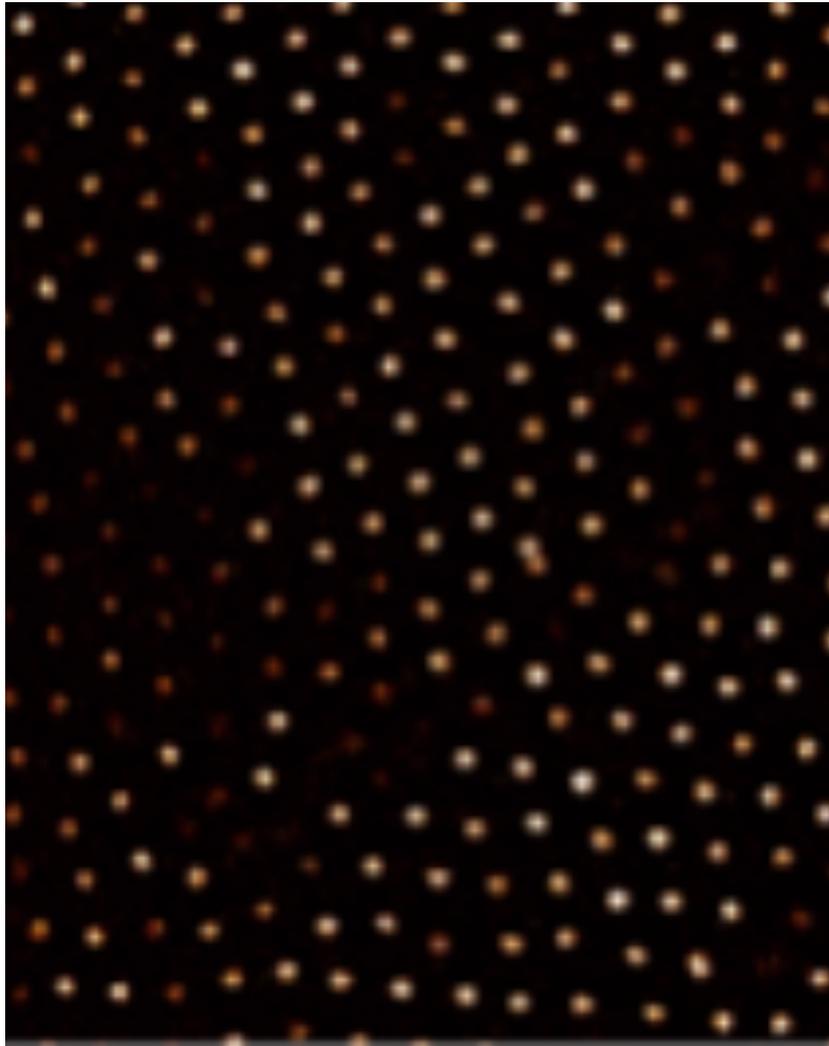
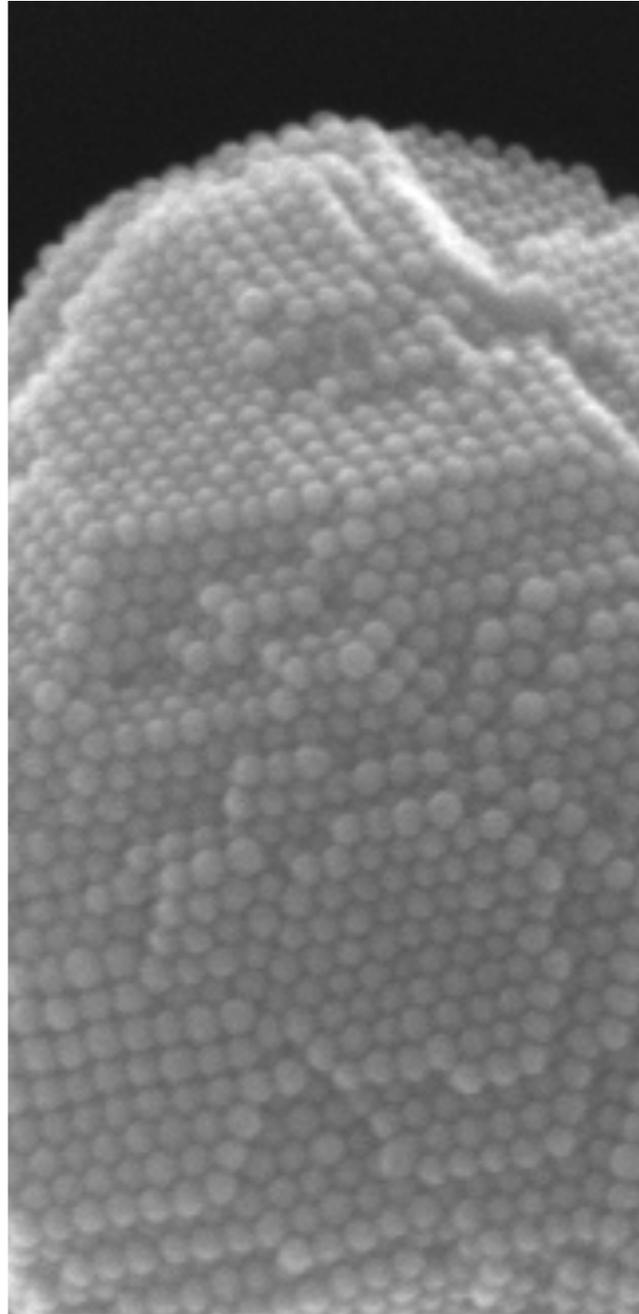
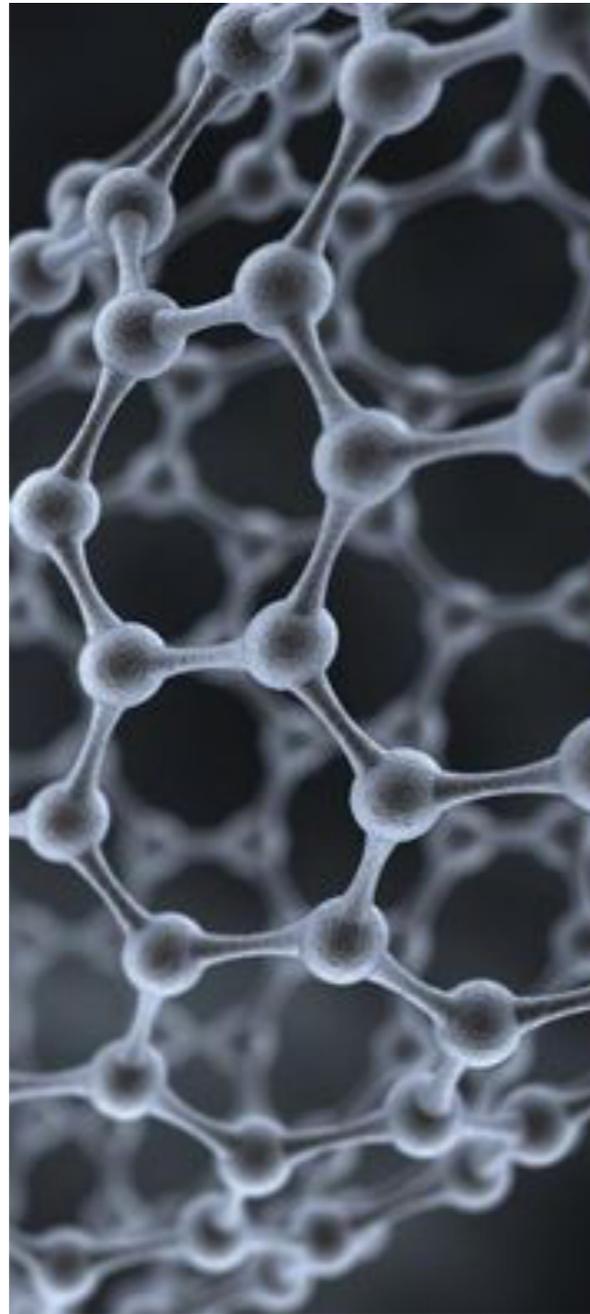


nanobiotecnología



Ioatzin Ríos de Anda
Universidad de Bristol



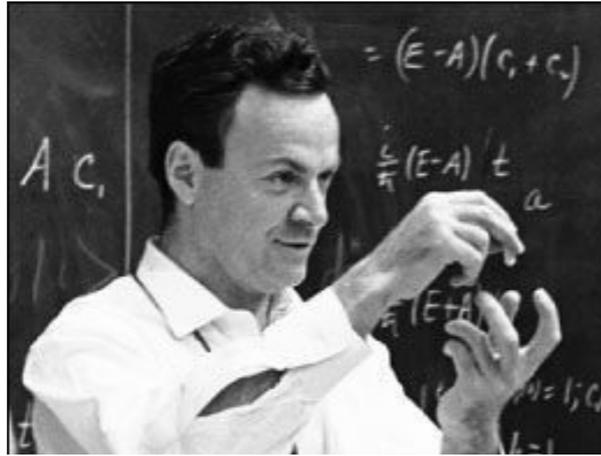
nano- tecnología

del prefijo griego ***nanos***, que significa "enano", usado para describir la **billonésima parte** (10^{-9}) de una unidad de medida

control, fabricación y manipulación de materiales (aislados o combinados) con dimensiones de 1 a 100 nm nanómetros

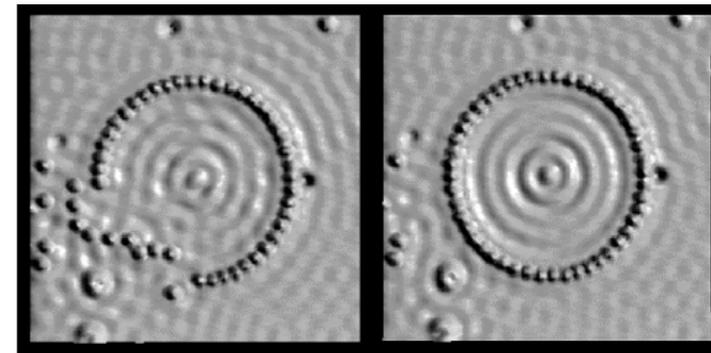


nanotecnología historia



concepto introducido por **Richard Feynman** en su seminario "*There's plenty of room at the bottom*" ("hay mucho espacio ahí abajo"), en 1959.

importantes avances en microscopía (**electrónica, tunelaje, fuerza atómica y confocal**) que permitieron la **visualización y manipulación de materia en la nanoescala**

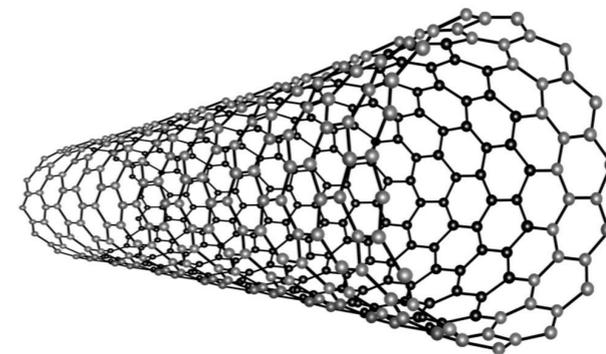


corral cuántico, IBM



descubrimiento del **fulereno**

descubrimiento de los **nanotubos de carbono**



nanotecnología

actualmente en números

**revistas
especializadas**

>100

~80K

publicaciones
en 2013

**de dólares
inversión
gubernamental y
privada**

**13-14
bn**

>12K

patentes
en 2006 registradas
por US, UE, Japón

se estiman 75bn USD para 2020

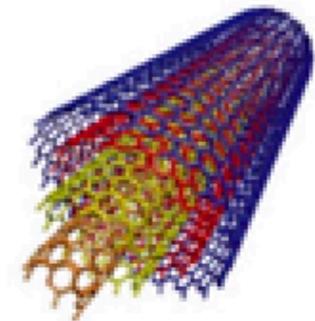
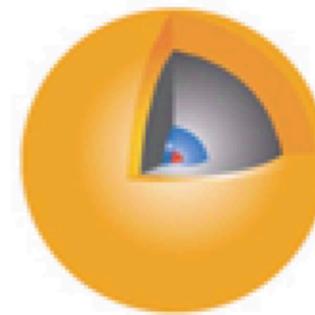
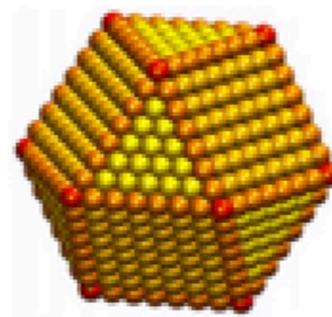
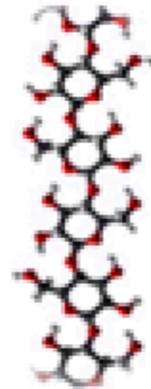
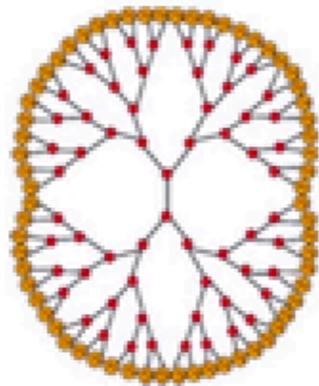
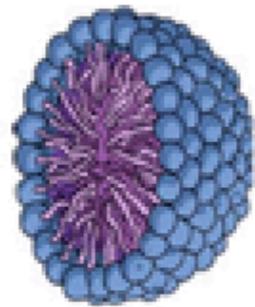
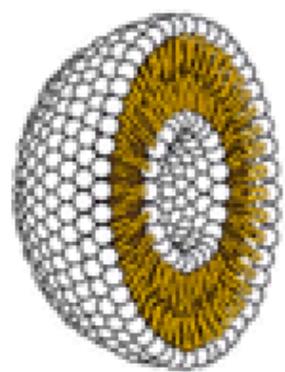
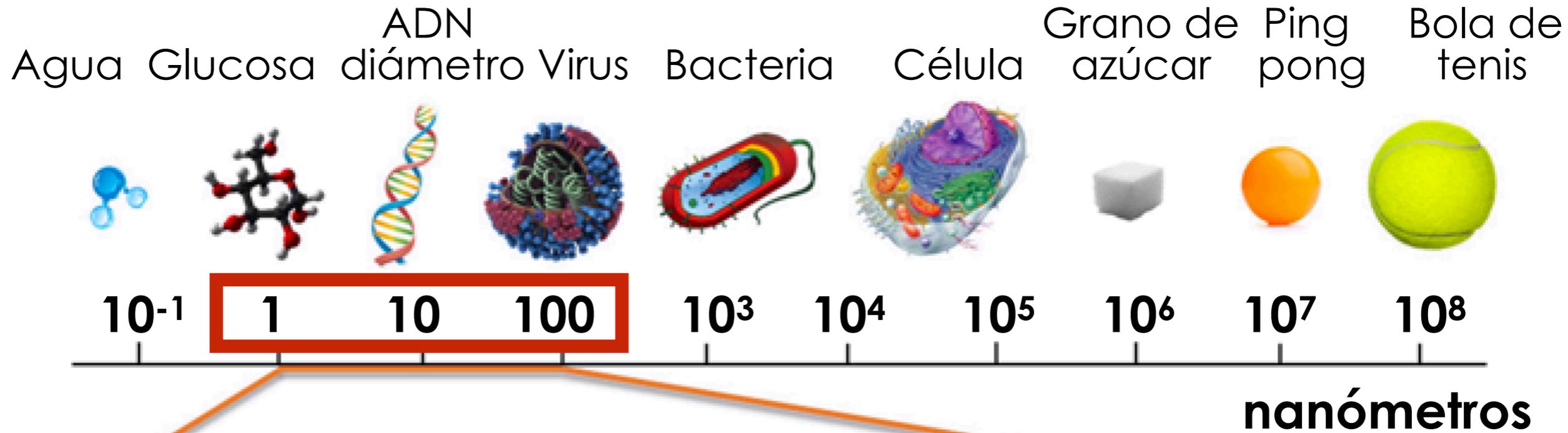
Ghosh and Krishnan, *Nature Nanotechnology*, 9:491, 2014

Chen, et al., *Nature Nanotechnology*, 3:123, 2008

https://www.nanowerk.com/nanotechnology/ten_things_you_should_know_6.php

nanoescala

1-100 nm en alguna de sus dimensiones



Liposomas

Micelas

Dendrímtero

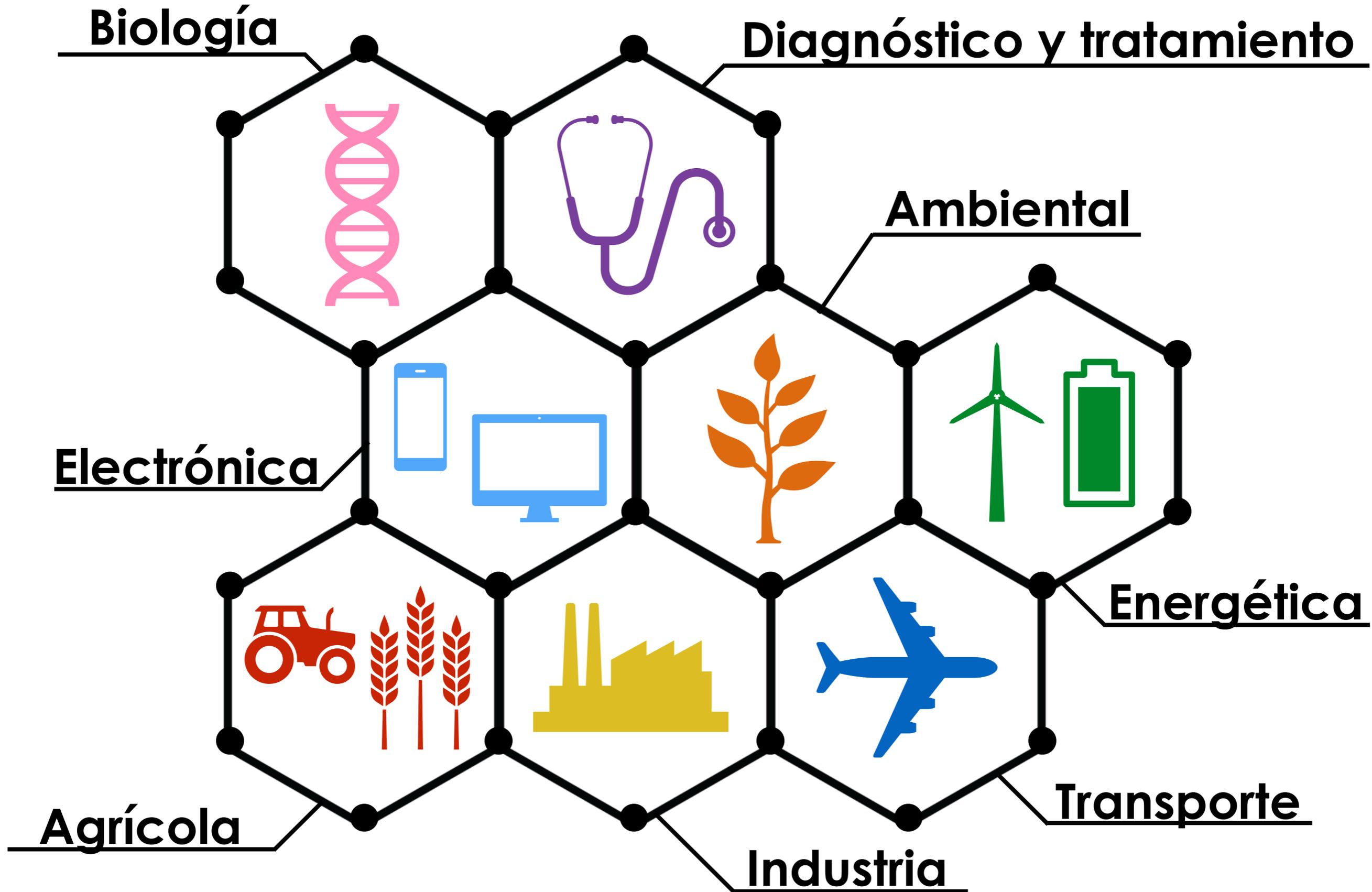
Polímero

Oro

Quantum dot

Nanotubo de carbono

aplicaciones de la nanotecnología



nanomateriales

uso en nuevas tecnologías

ventajas

mayor porcentaje de átomos en la superficie: mayor reactividad

diferentes propiedades químicas y físicas que sus contrapartes micro y macroscópicas

prometedoras aplicaciones en diferentes ramas tecnológicas

desventajas

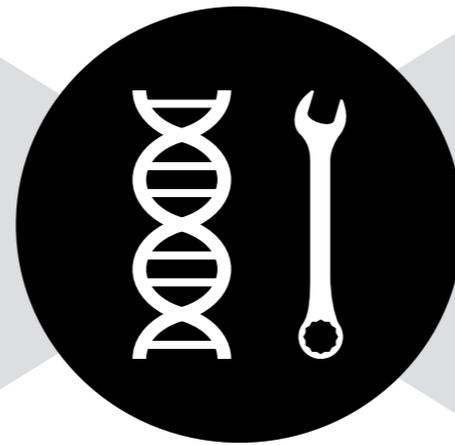
toxicidad
daños ecológicos
usos bélicos

nanobiotecnología

interfase entre las ciencias biológicas, ingeniería y nanotecnología.

biotecnología

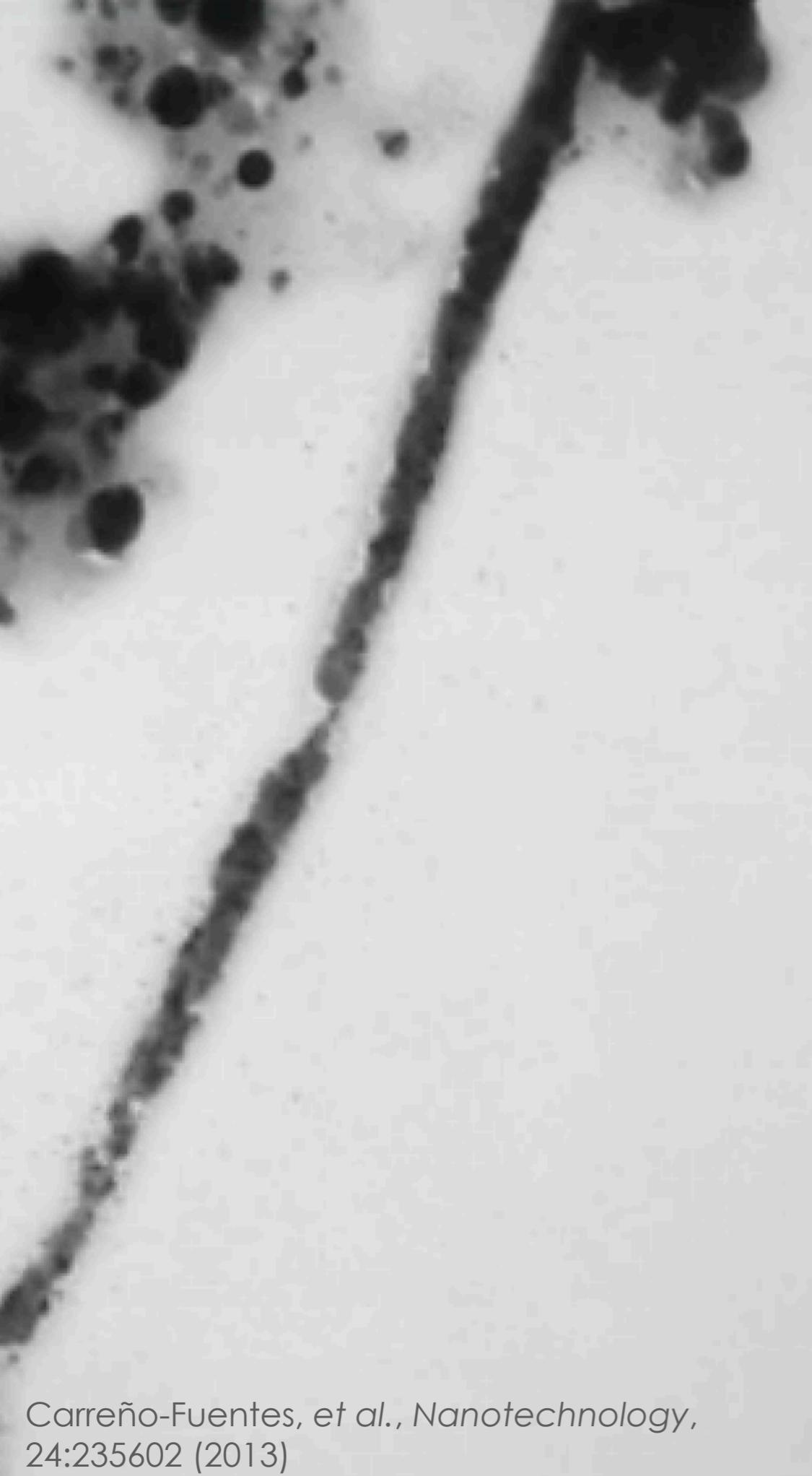
sistemas naturales o biomiméticos para fabricar estructuras en la nanoescala



avances en la nanotecnología para mejorar la biotecnología

nanotecnología

nueva clase de dispositivos y sistemas multifuncionales caracterizados por una mejor sensibilidad, especificidad y eficacia



nanomateriales

características

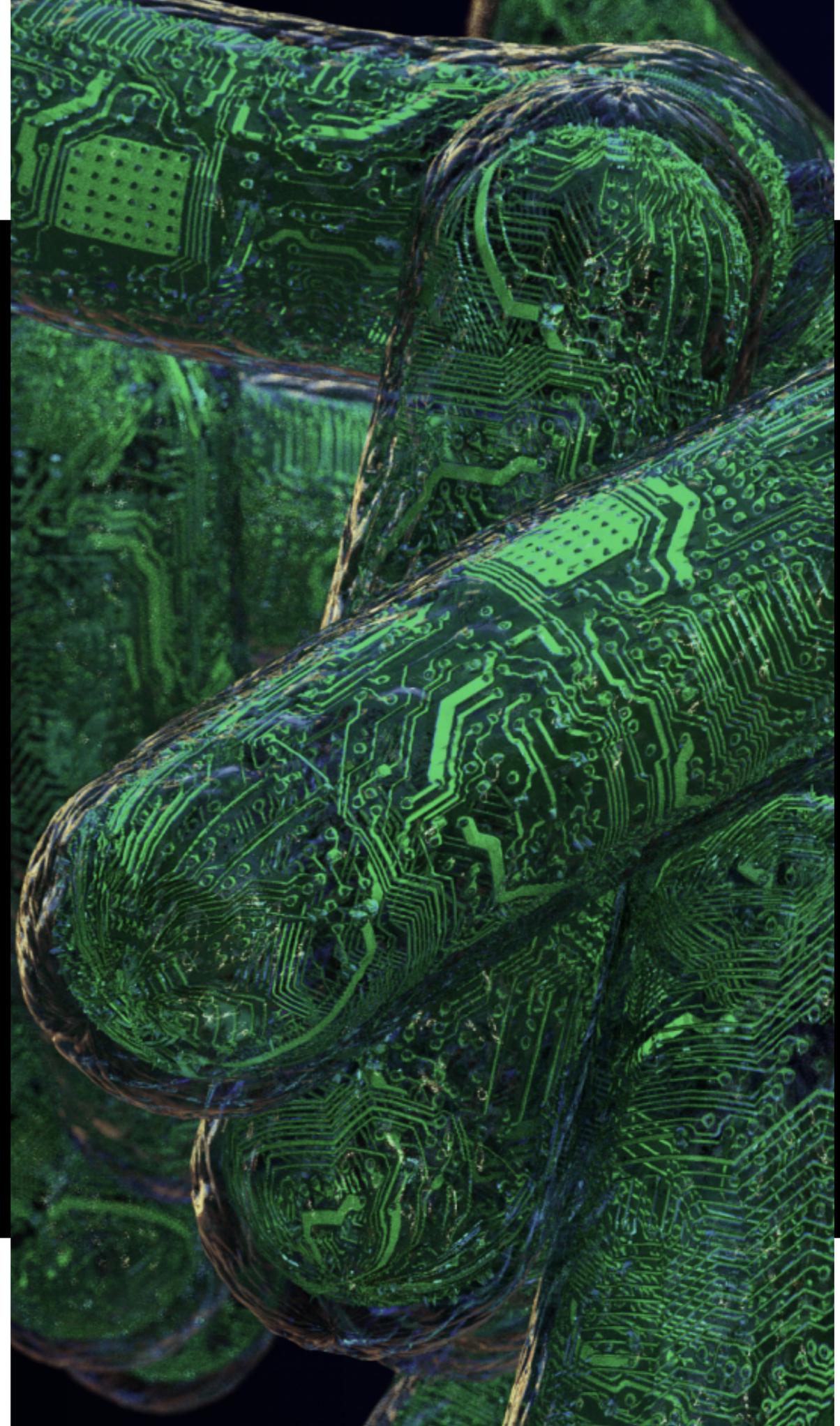
- dimensiones
- gran área superficial y cantidad por unidad de volumen
- ligeras y rápidas (movimiento browniano)
- diferentes propiedades físicas y químicas
- manipulables
- biocompatibles
- toxicidad

dimensiones

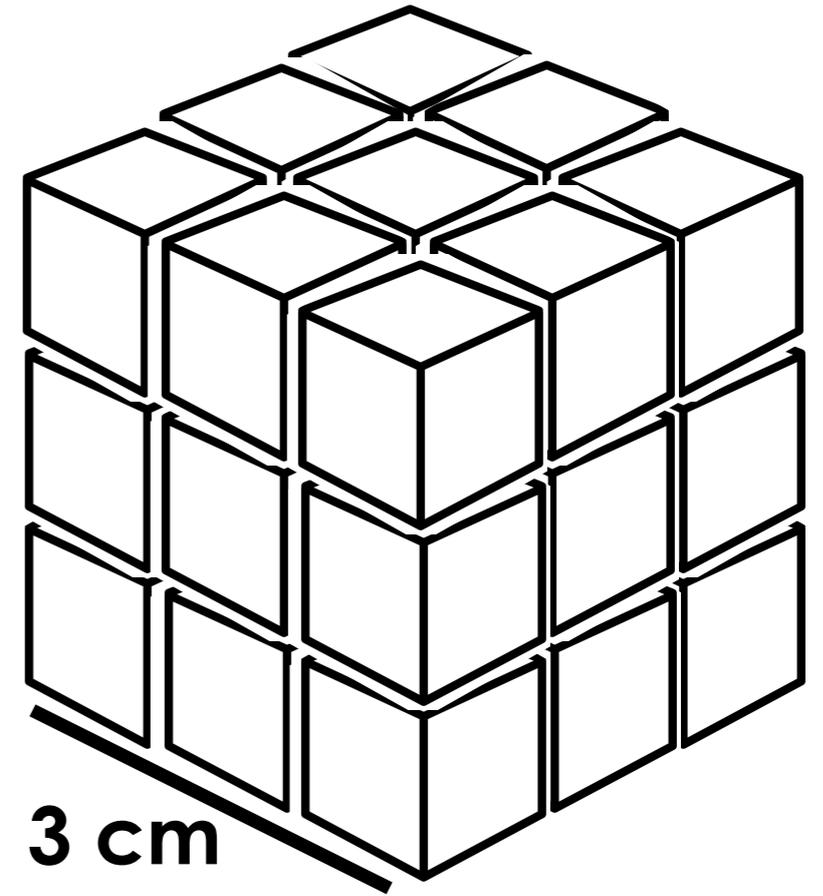
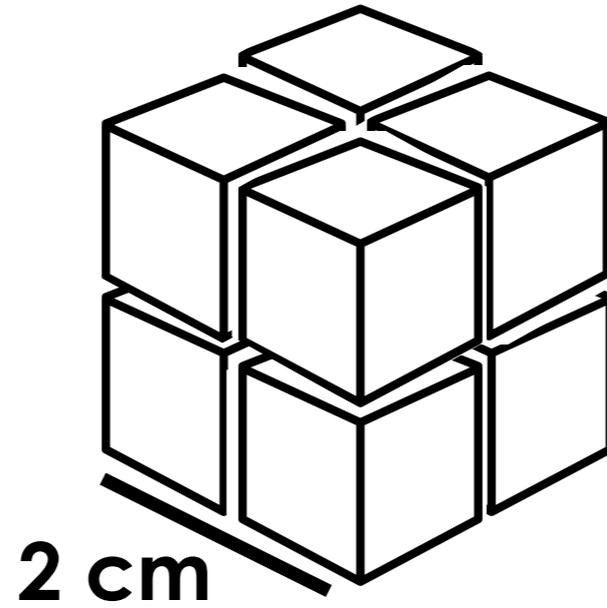
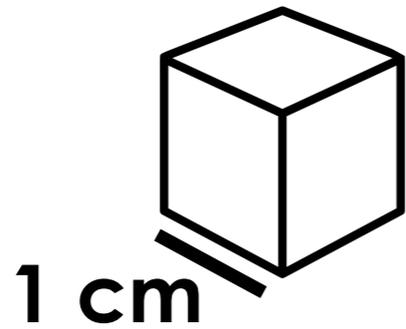
escalas biológicas (ADN, proteínas, células) se encuentran en la **nano y micro escala**

nanodispositivos pueden **interactuar directamente con las entidades biológicas:**

- monitorear células en organismos vivos
- pequeñas cantidades de tejido o células para detectar enfermedades, patógenos



área superficial por volumen



área
superficial

6 cm²

24 cm²

54 cm²

volumen

1 cm³

8 cm³

27 cm³

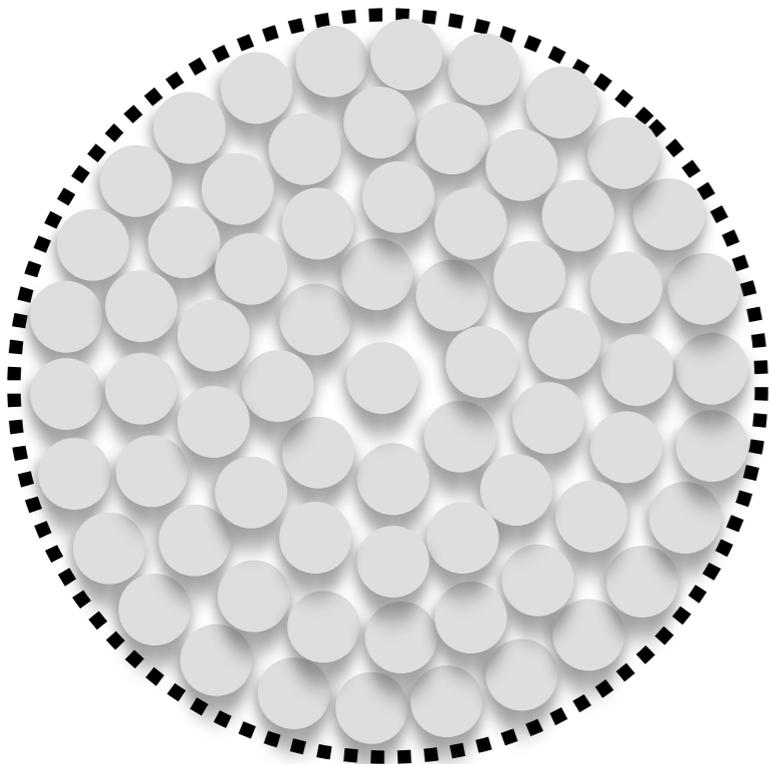
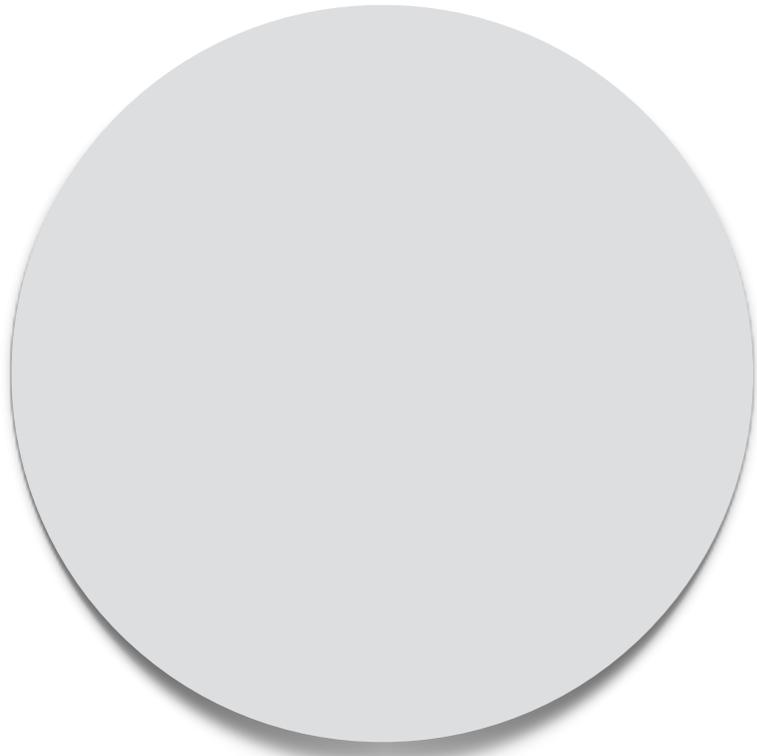
área
superficial/
volumen

6:1

3:1

2:1

número de partículas por volumen



diámetro partícula (μm)	número de partículas por cm^3
5	153,000,000
20	2,400,000
250	1,200
5000	0.15

en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de partículas en el aire

ligeras y rápidas

presentan **movimiento browniano** similar a **moléculas y átomos**:

estudio de fenómenos moleculares y atómicos

Stokes-Einstein

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}$$

D = coeficiente de
difusión

k_B = cte de Boltzmann

T = temperatura

η = viscosidad

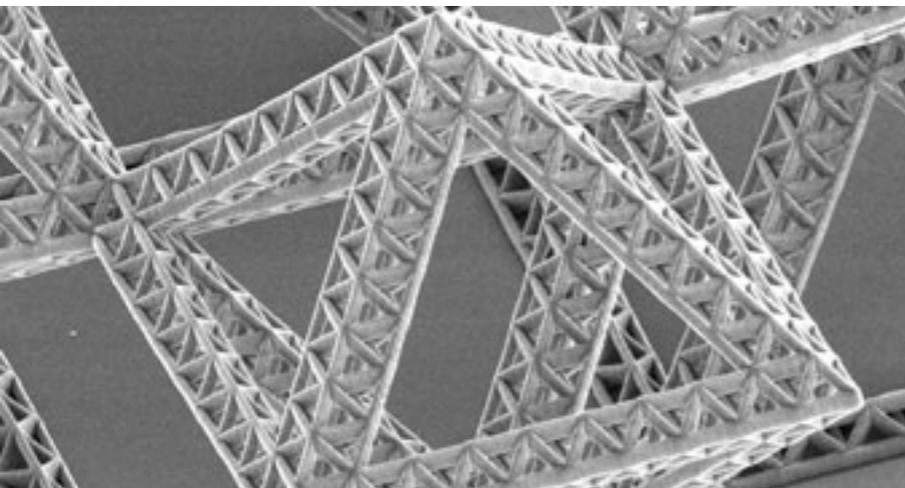
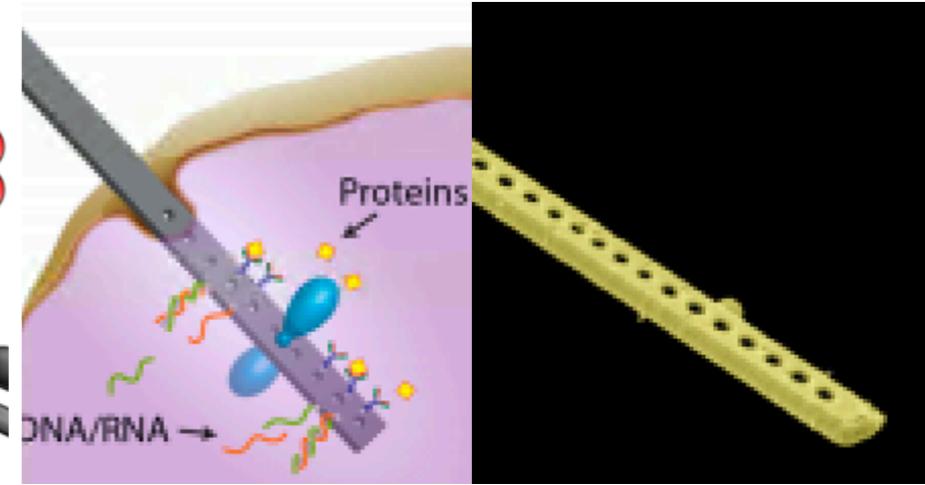
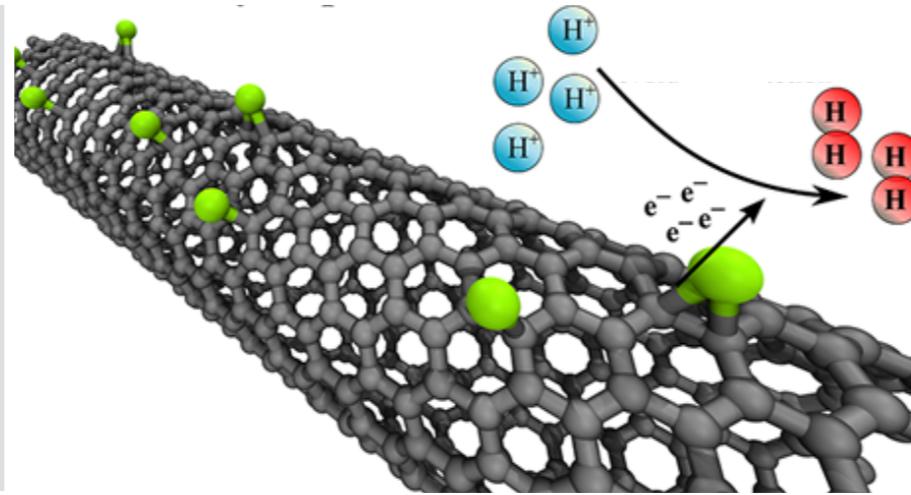
r = radio

entre **más pequeñas, más rápidas**

diferentes propiedades

nuevos catalizadores
nanosensores

químicas



físicas

nuevos electrónicos
materiales de construcción más ligeros y fuertes
nuevas cubiertas

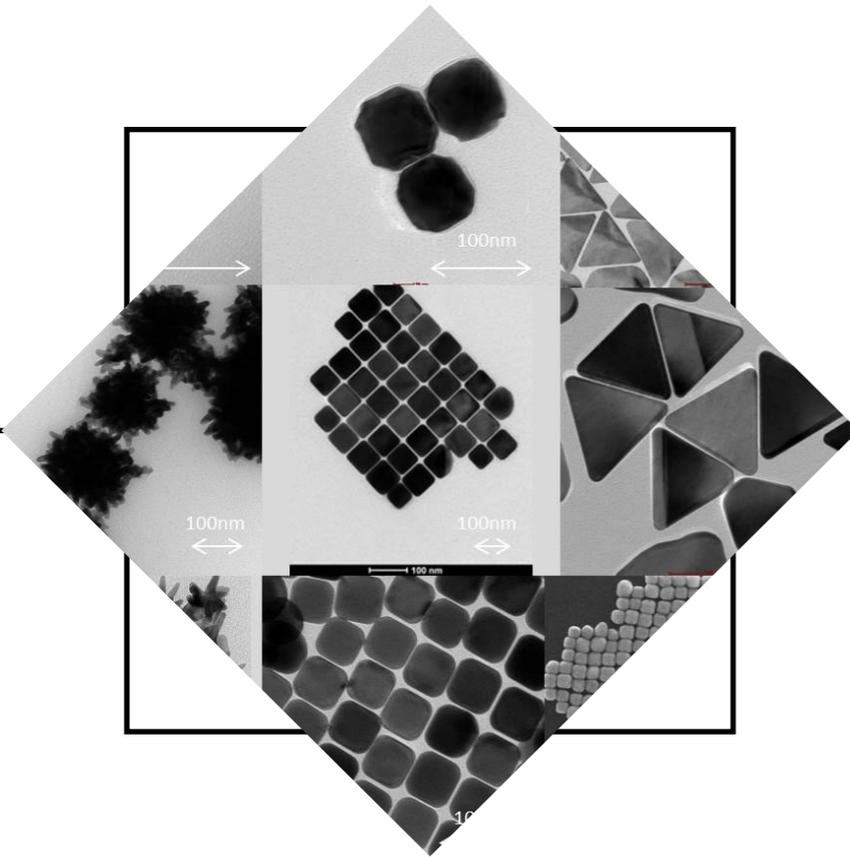
diferentes propiedades

quantum dots

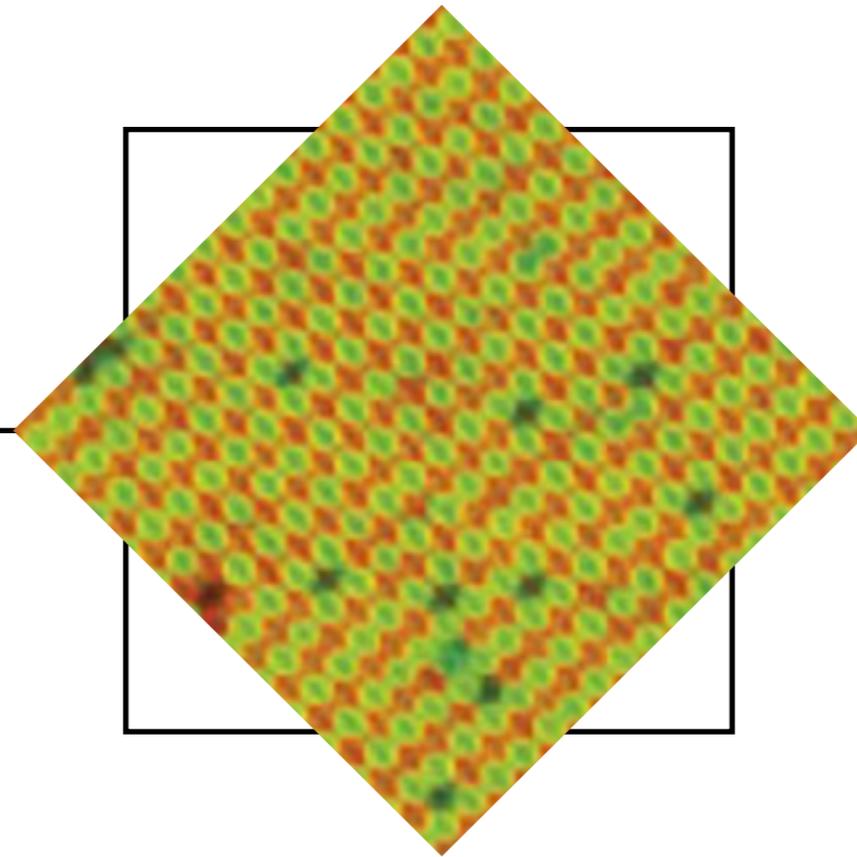
nanopartículas compuestas generalmente por compuestos binarios (CdSe, InP) cuyas propiedades de fluorescencia y semiconducción dependen del tamaño y forma de las partículas (2-10 nm)



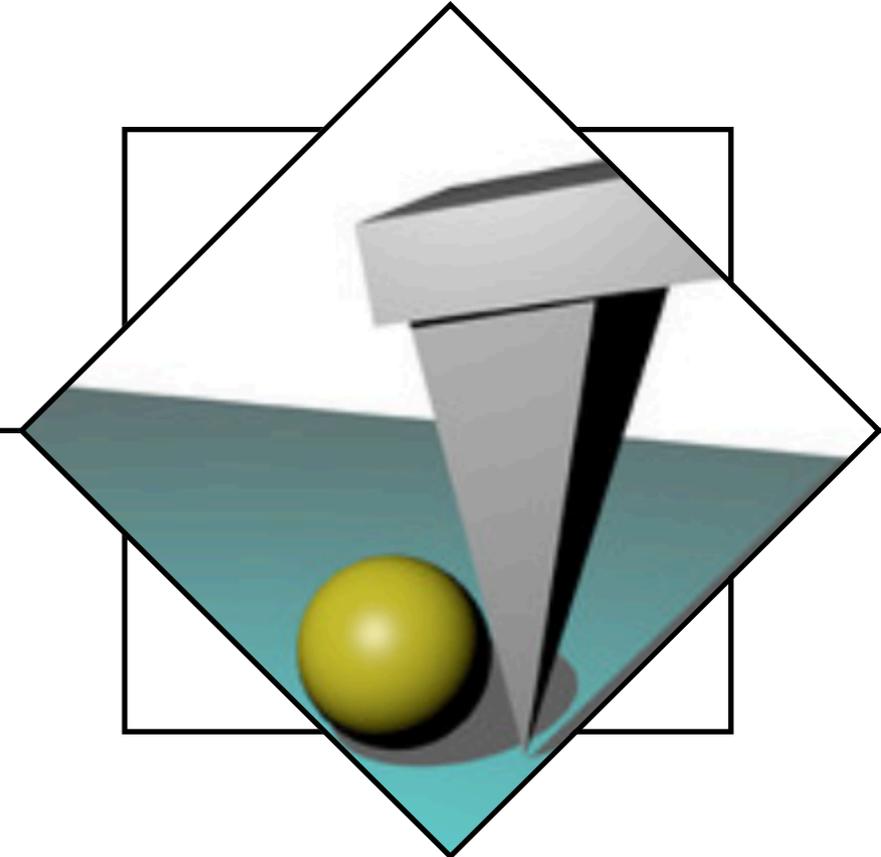
manipulables



diferentes formas
y propiedades



control a partir de
campos eléctricos,
magnéticos o
funcionalizaciones



trampas ópticas,
dispositivos
microfluídicos,
microscopios

<http://www.futurenanoneeds.eu/project/kick-off-meeting/>

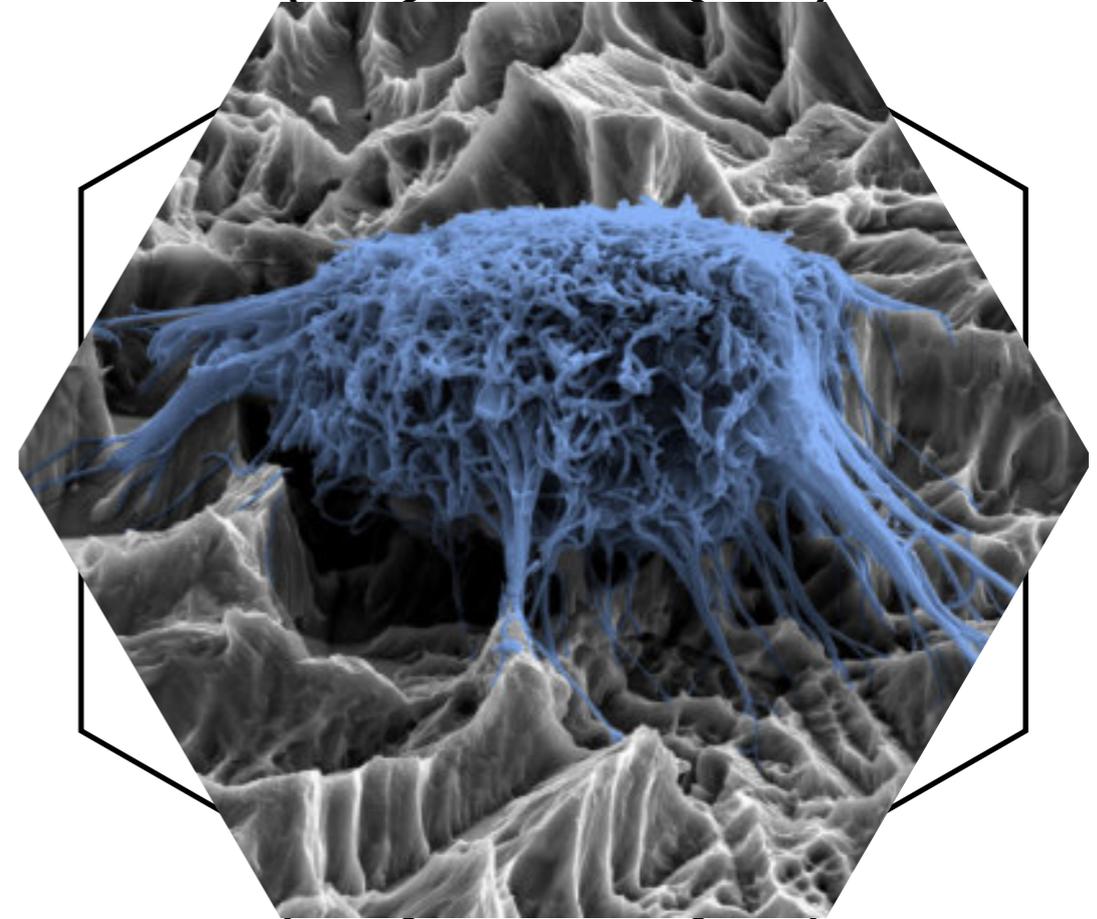
Wang, et al., *Nature Comm.*, 6:7253 (2015)

Williams, et al., *Nature Comm.*, 4:2555 (2013)

biocompatibles

medida de interacciones benignas y funcionales entre un material y su ambiente biológico

alta biocompatibilidad: el material interactúa con el organismo sin producir toxicidad o respuestas inmunogénicas, trombogénicas y/o carcinogénicas

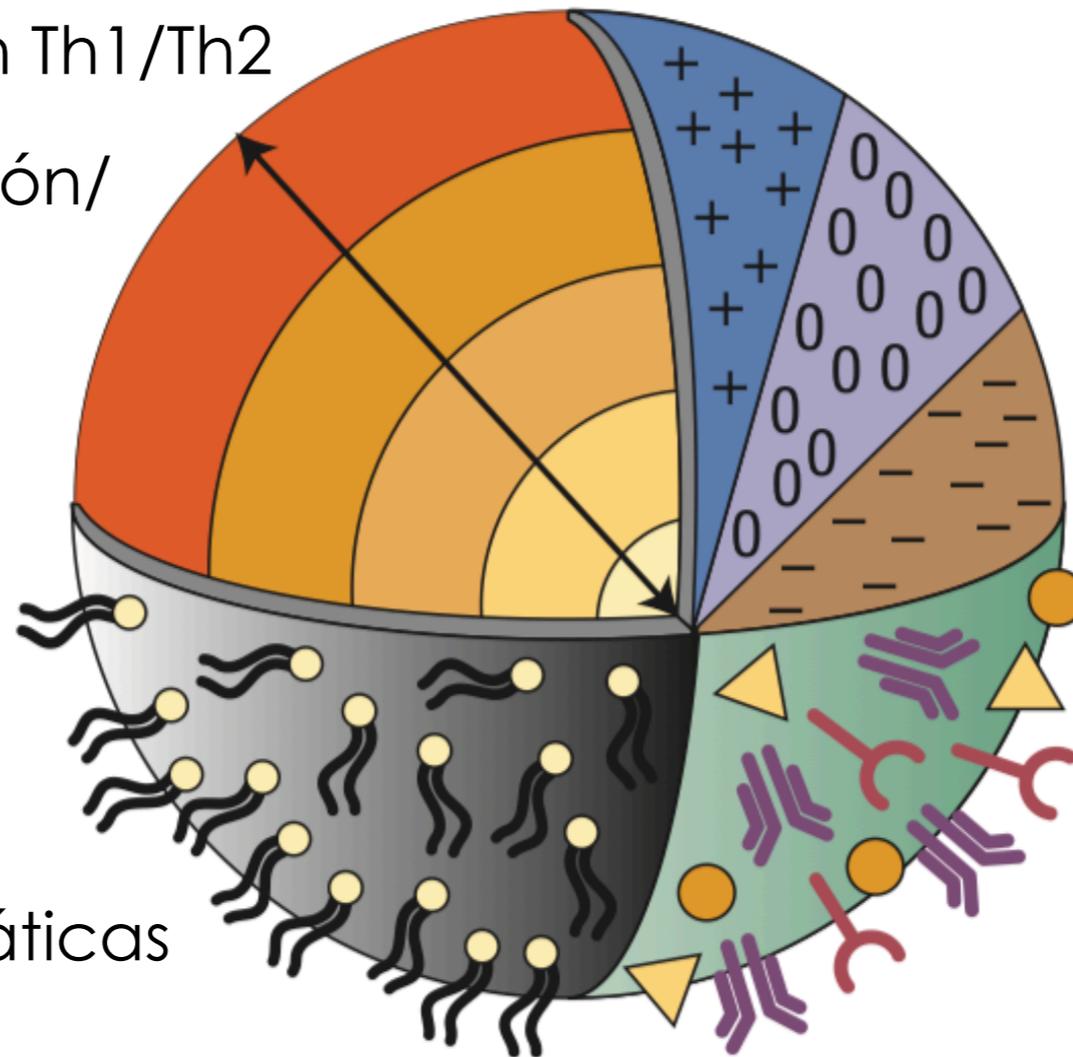


biocompatibilidad

depende de las **características físicas y químicas** de las **nanopartículas**, así como del **ambiente** con el que interactúe

Tamaño

- Estimulación Th1/Th2
- Adyuvante
- Internalización/fagocitosis
- Haptenos
- Eliminación



Carga

- Tóxico para células inmunitarias
- Unión a proteínas plasmáticas
- Eliminación
- Estimulación sistema inmunitario

Hidrofobicidad

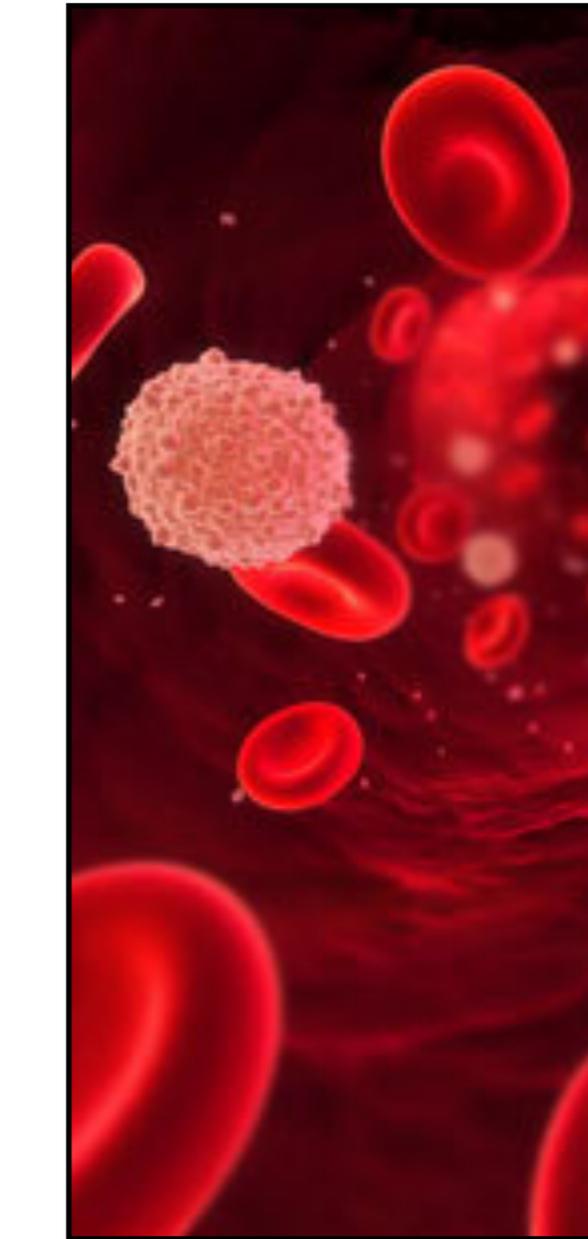
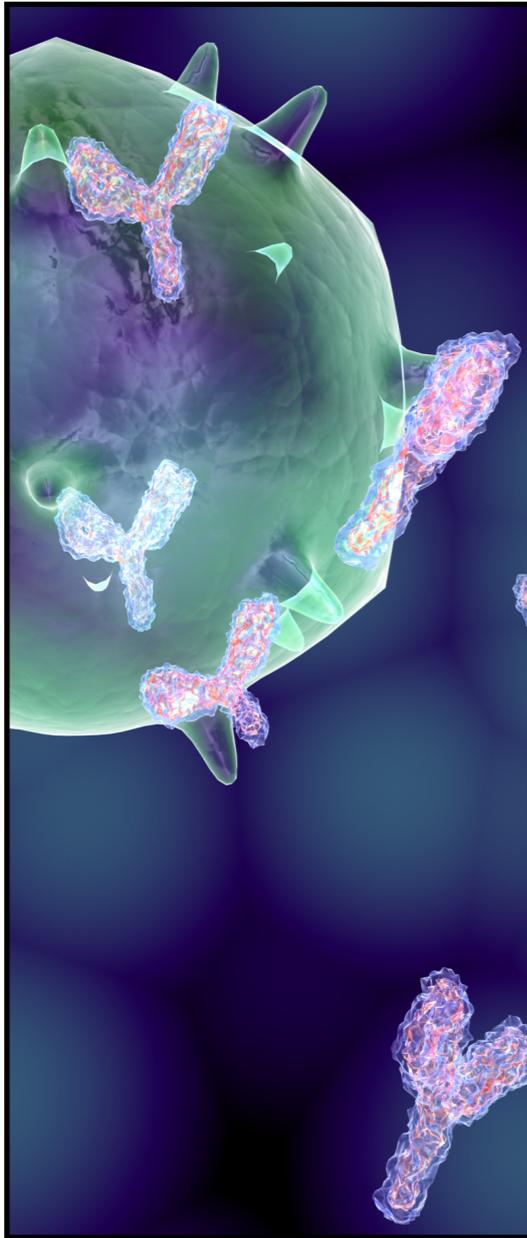
- Interacción con proteínas plasmáticas
- Internalización/fagocitosis
- Estimulación sistema inmunitario
- Eliminación

Blanco

- Sistema inmunitario

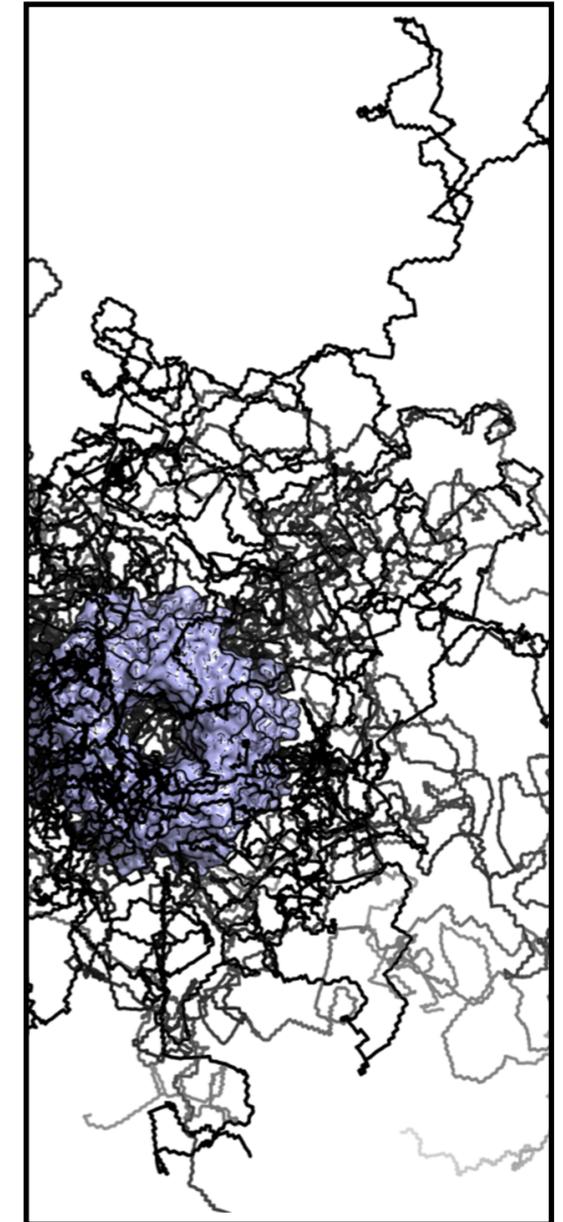
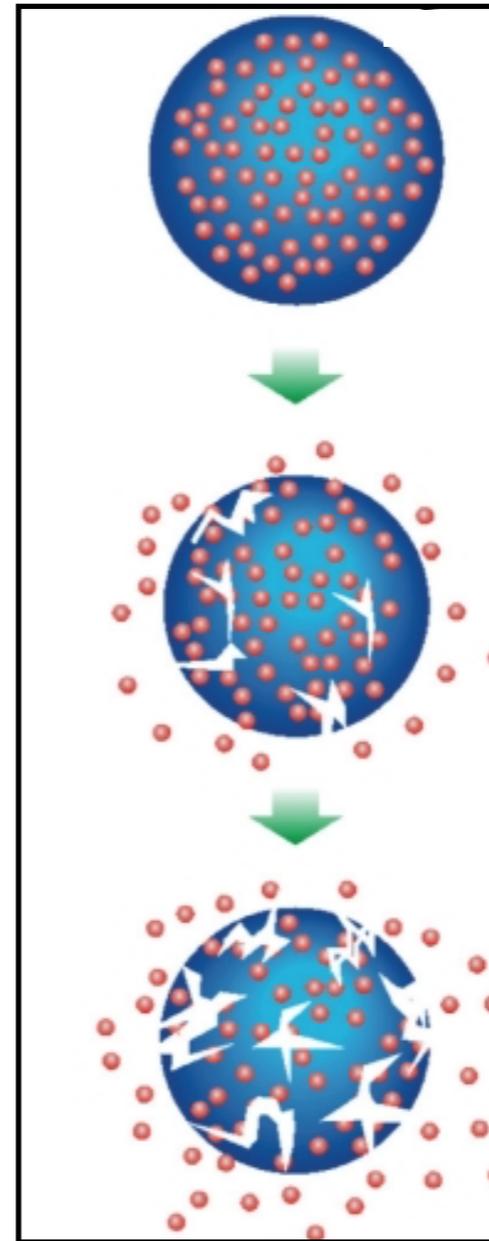
biocompatibilidad

**immuno
compatibilidad**



**interacción
con plasma**

**bio-
degrada-
bilidad**



pegilación

biocompatibilidad

immunocompatibilidad

estudio de la **respuesta inmune** a la **exposición** de **materiales externos**

nanopartículas tienen la **capacidad** de **estimular** o **suprimir** el **sistema inmunitario**

inmunoestimulación

- activación e incremento de la respuesta inmune
 - síntomas de alergia e hipersensibilidad
 - inflamación
-

inmunosupresión

- supresión o decremento de la respuesta inmune
- incrementa susceptibilidad a infecciones y cánceres

biocompatibilidad



biocompatibilidad

biodegradabilidad

**partículas digeridas
y eliminadas por el
cuerpo**

**proteínas
polisacáridos
polímeros sintéticos
biodegradables**

depende:

- tamaño
 - propiedades físicas
 - características de la superficie
 - grado de biocompatibilidad
 - modelo experimental
 - sitios de implantación
 - especies animales
-

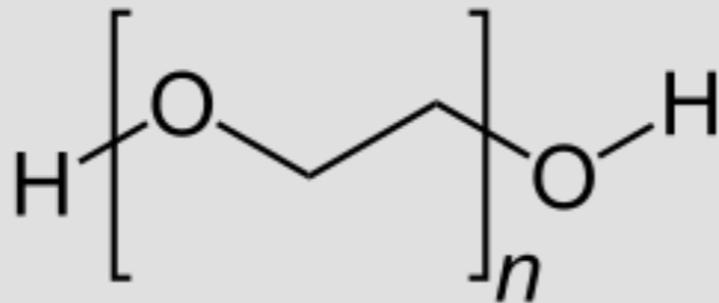
ventajas

- menor toxicidad

biocompatibilidad

pegilación

polietilenglicol



poliéter
ampliamente usado
en la **industria
química** y uno de
los **biomateriales
más populares**

ventajas

- incrementa la vida media de los fármacos
- retrasa la captura de nanopartículas
- modifica la biocompatibilidad (inmunosupresor)

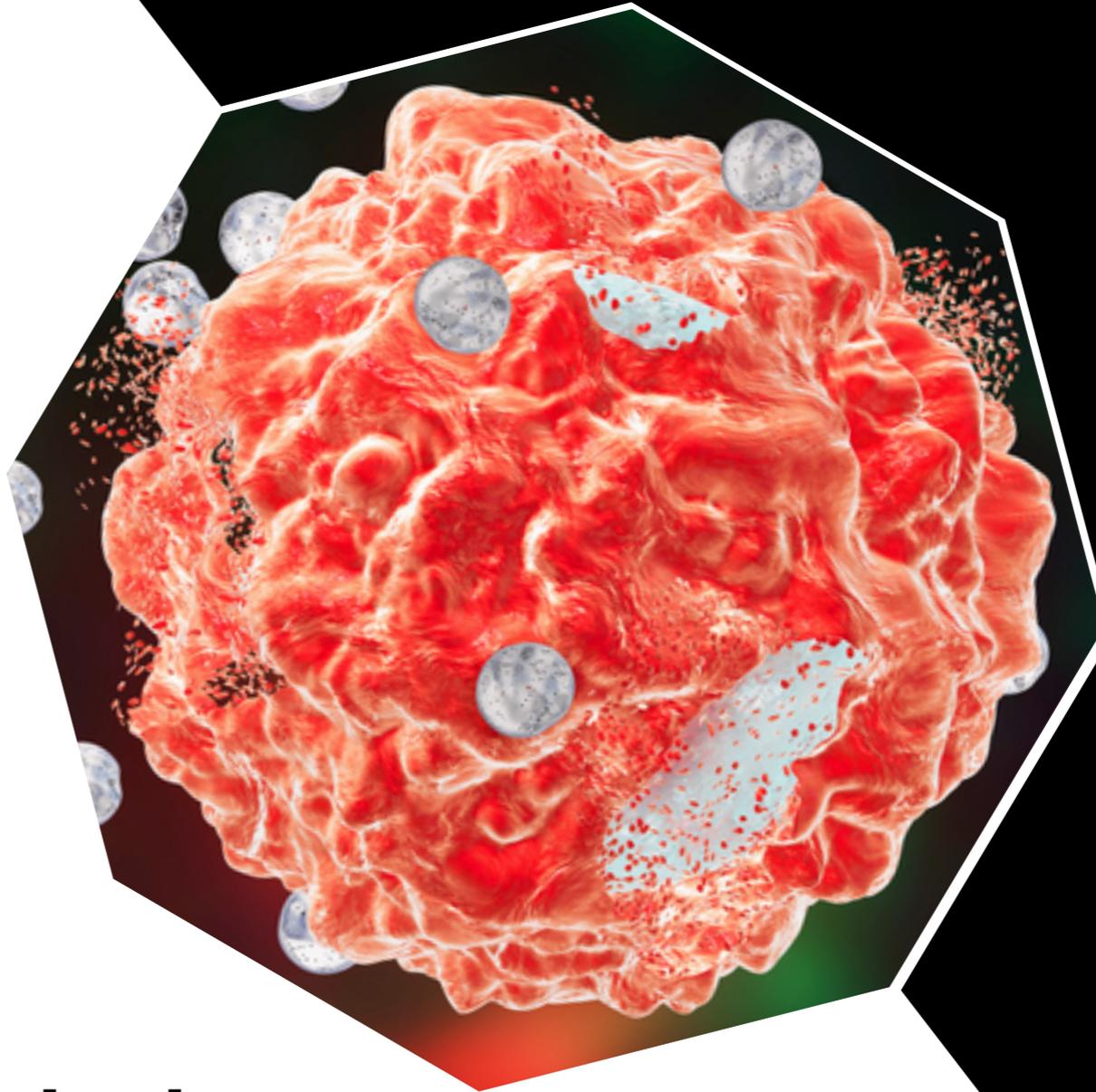
desventajas

- anticuerpos específicos contra PEG

toxicidad

por su tamaño,
pueden interferir
con funciones
celulares vitales

citotoxicidad
daño ambiental



antibióticos

**combate
contra células
cancerígenas**

biocompatibilidad

toxicidad

nanotoxicología

estudio de las **propiedades tóxicas** de las nanopartículas para **determinar** si representan o no (y en qué grado) una **amenaza biológica o ambiental**

propiedades de las nano-partículas

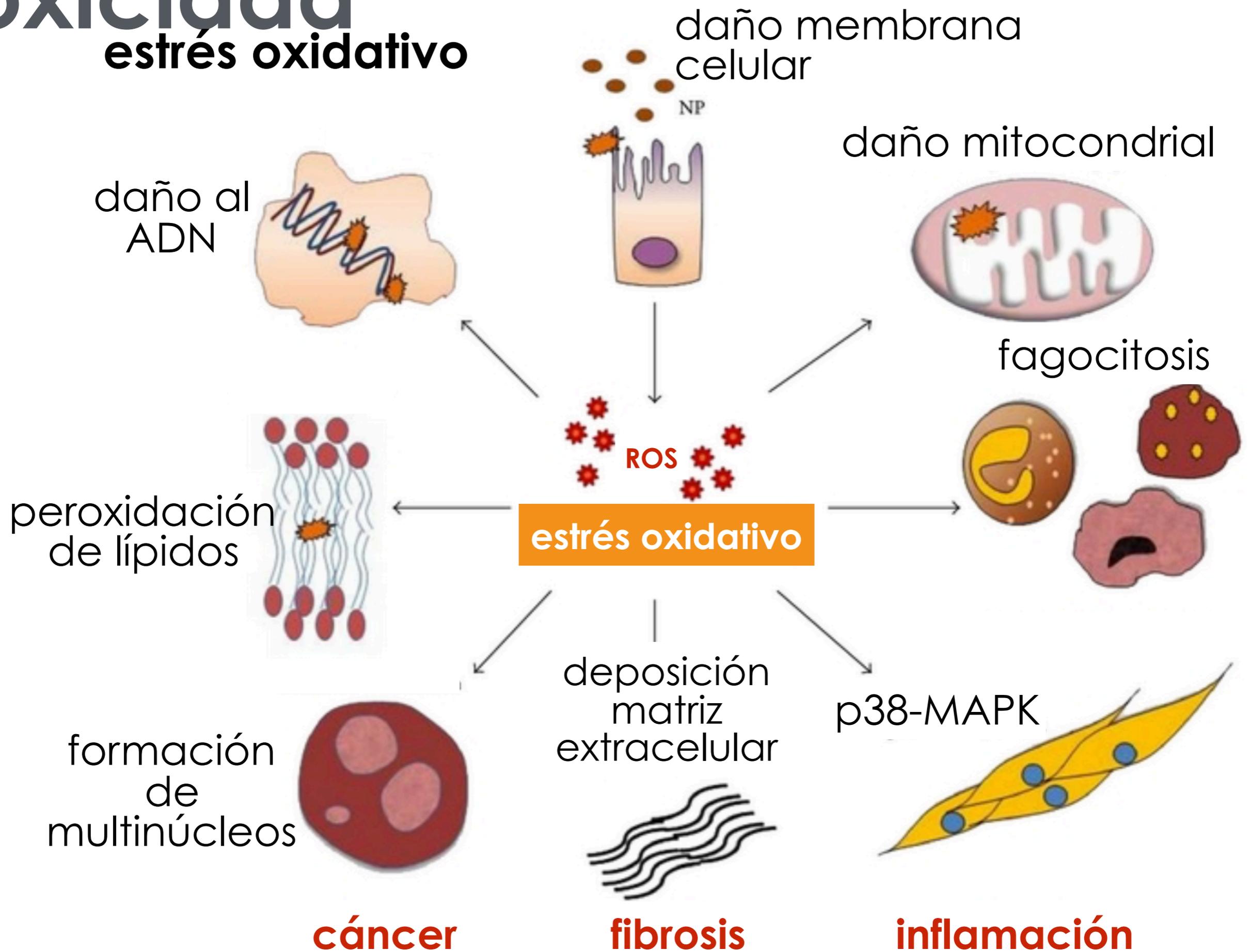
tamaño
forma
área superficial
carga
estructura cristalina
revestimiento
solubilidad

factores ambiental

temperatura
pH
fuerza iónica
salinidad

toxicidad

estrés oxidativo



toxicidad

genotoxicidad: daño directo al material genético

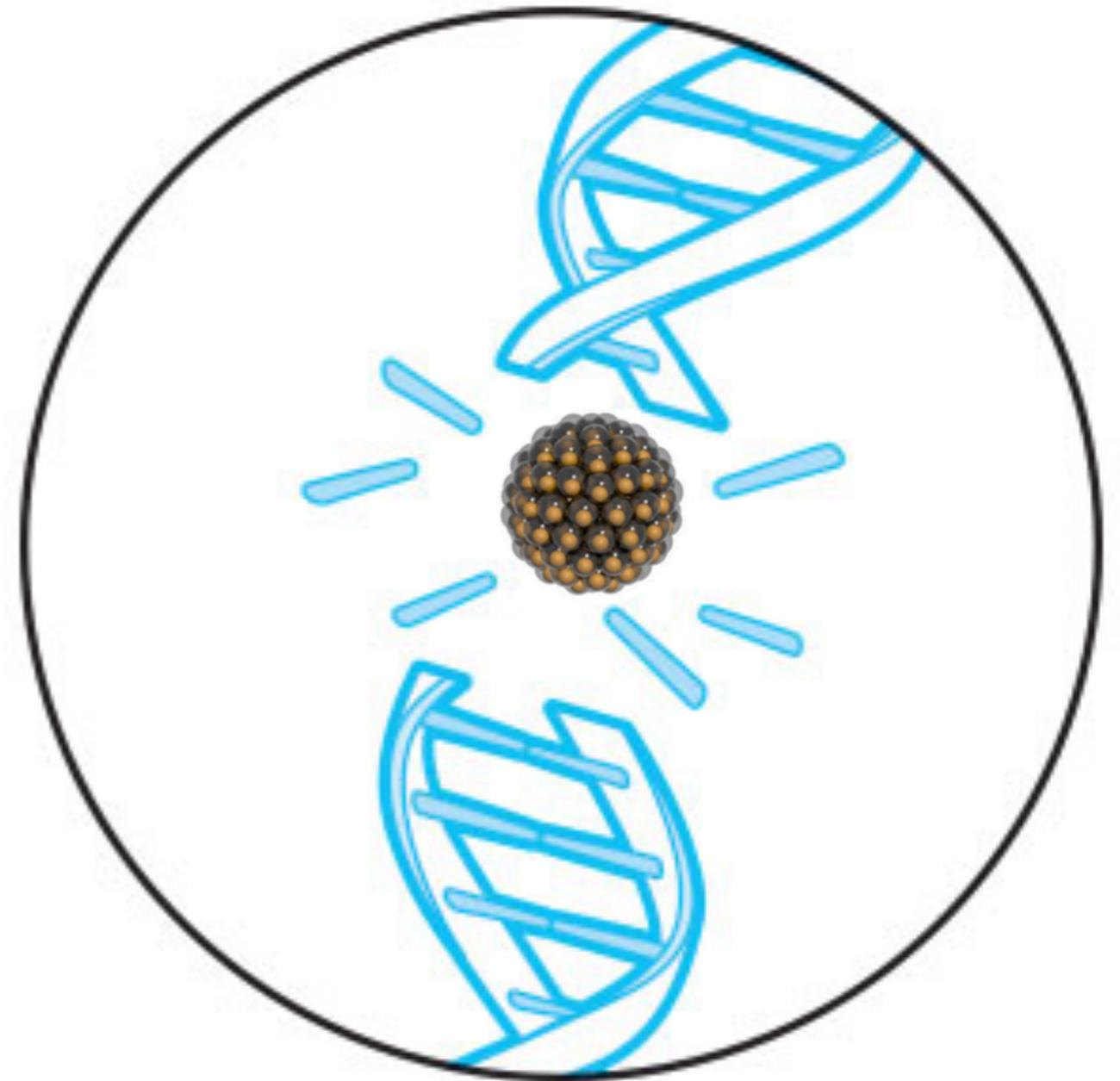
- fragmentación cromosomal

- ruptura de las cadenas de ADN

- mutaciones

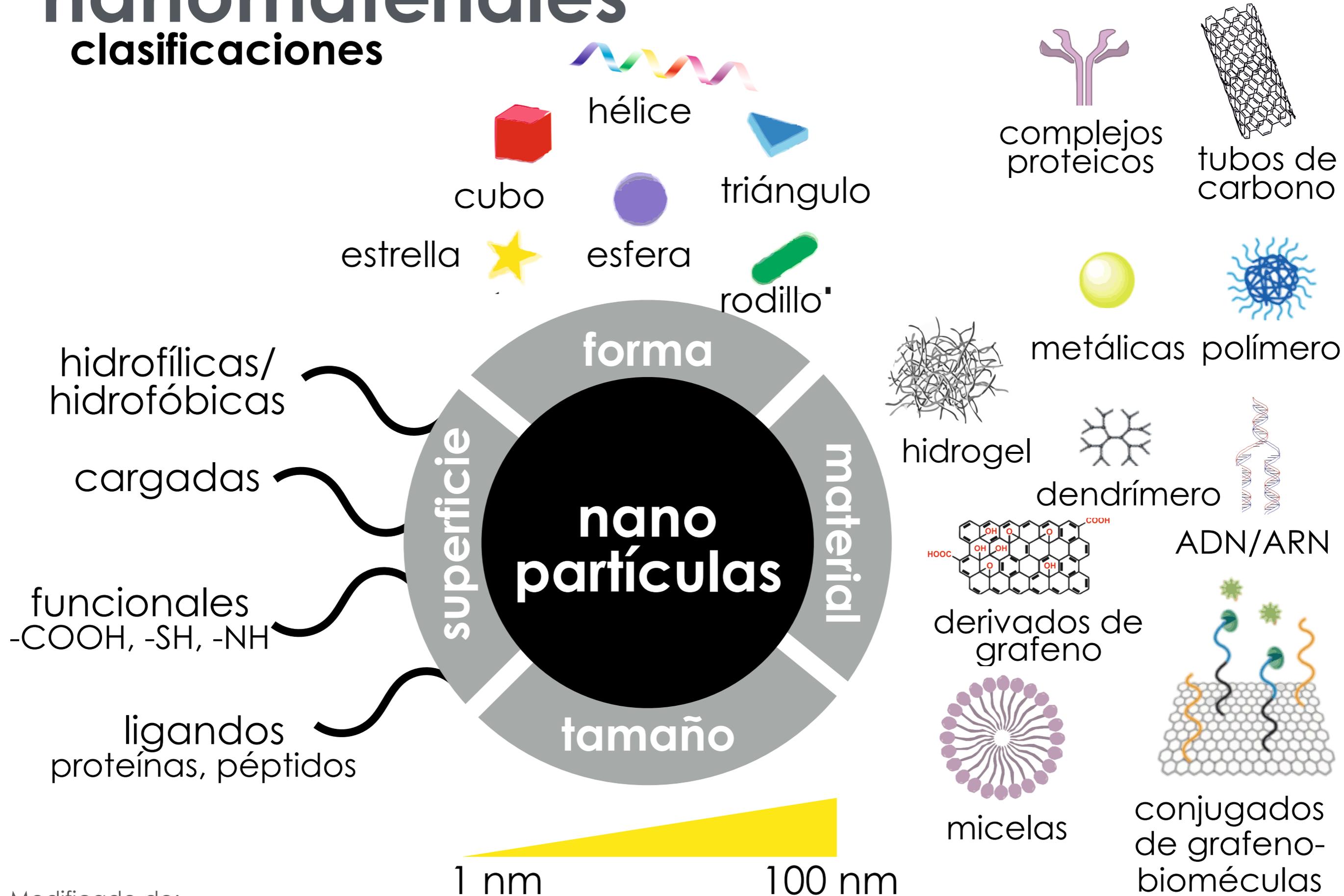
- aductos oxidativos de ADN

- alteraciones en la expresión genética: mutagénesis y carcinogénesis



nanomateriales

clasificaciones



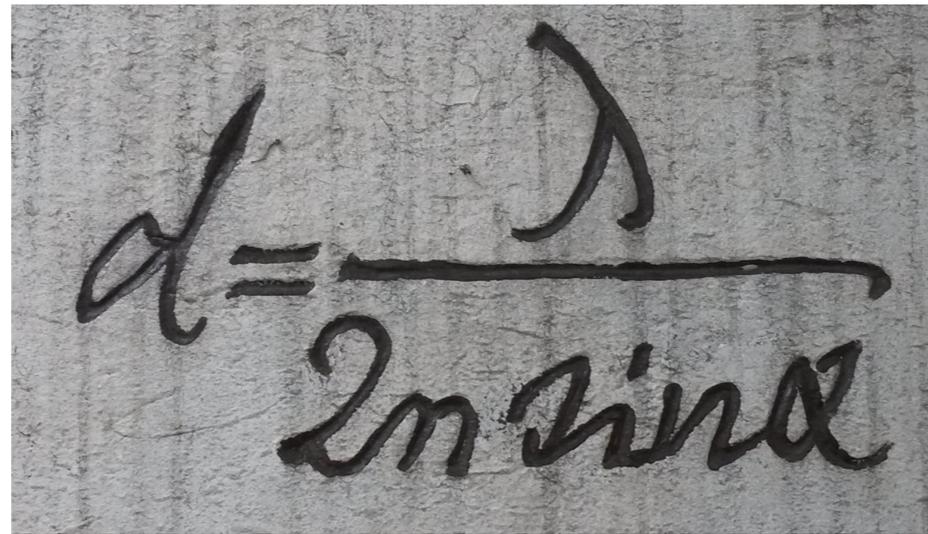
nanomateriales

caracterización: función de las **propiedades intrínsecas** de los nanomateriales y de las propiedades que se **desea investigar**

método	información
dispersión de luz dinámica (DLS)	tamaño y carga de partículas en solución
espectroscopía UV-Vis	identificación de los compuestos
difracción de rayos X	estructura cristalina, composición química
resonancia magnética nuclear (NMR)	física molecular, estructura cristalina, composición química
espectroscopía de fotoelectrón de rayos X	composición química de la superficie
microscopía electrónica (TEM, SEM)	tamaño, morfología y composición/distribución química de la superficie
microscopía confocal de fluorescencia	tamaño, morfología, estructura, estudios <i>in vivo</i>
microscopía de fuerza atómica (AFM)	tamaño, morfología, propiedades físicas y químicas de la superficie

nanomateriales

caracterización: microscopía de alta resolución


$$d = \frac{\lambda}{2n \sin \alpha}$$

d= resolución de Abbe

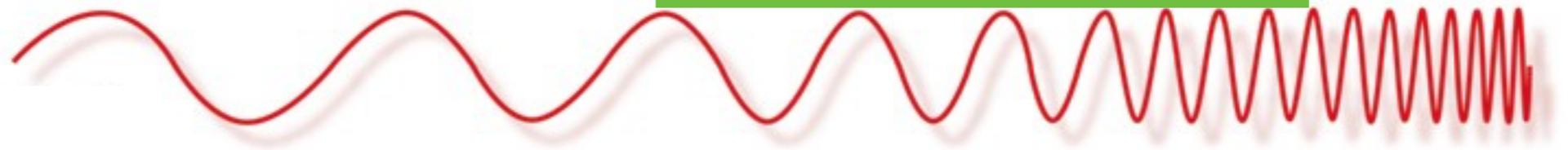
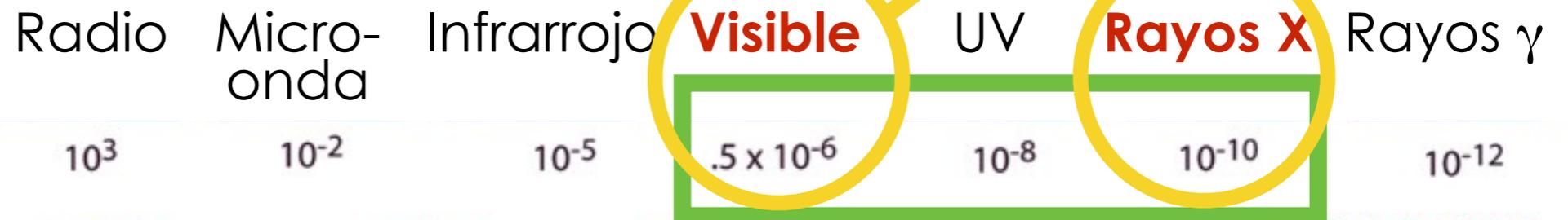
λ = longitud de onda promedio

n = índice de refracción del medio

α = ángulo de apertura

4 órdenes de magnitud

Longitud de onda (m)



nanomateriales

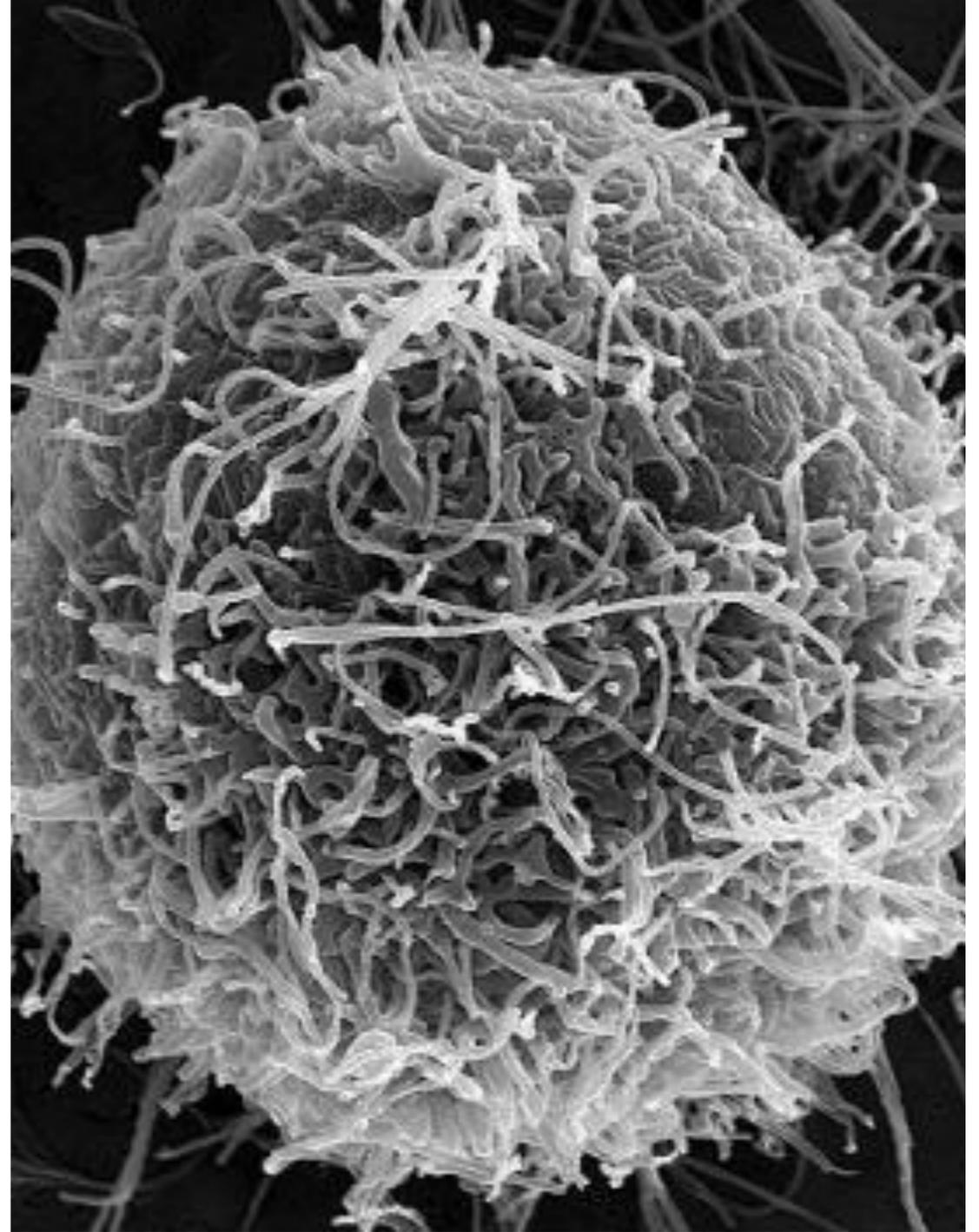
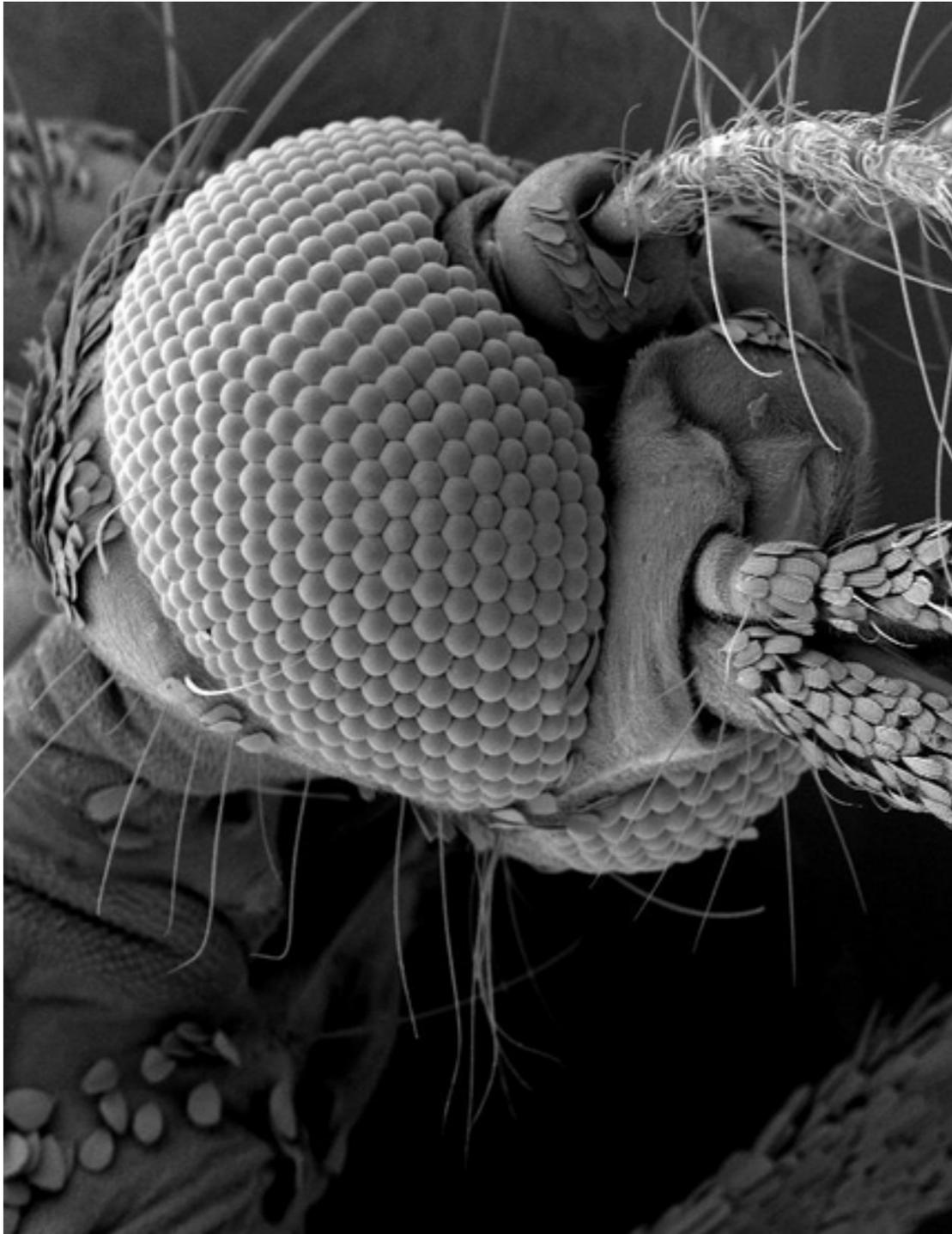
caracterización: SEM (microscopía electrónica de barrido)

**Scanning
Electron
Microscope**

nanomateriales

caracterización: SEM

utiliza alto vacío para mejor control de los electrones
imágenes aparecen en 3D



magnificaciones de hasta
3000000x

permite caracterización
de los materiales

muestras deben ser
conductoras

nanomateriales

caracterización: TEM (microscopía electrónica de transmisión)



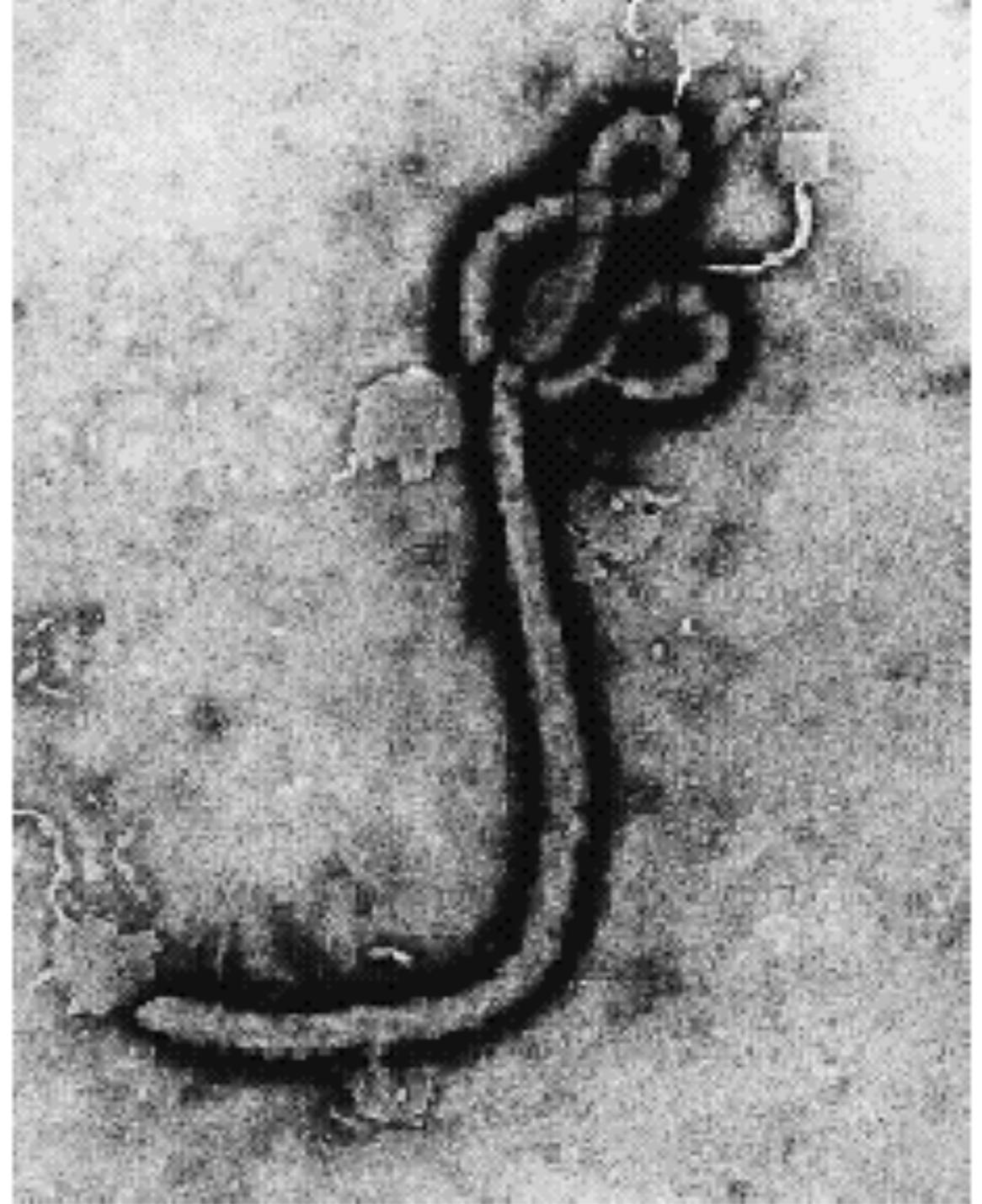
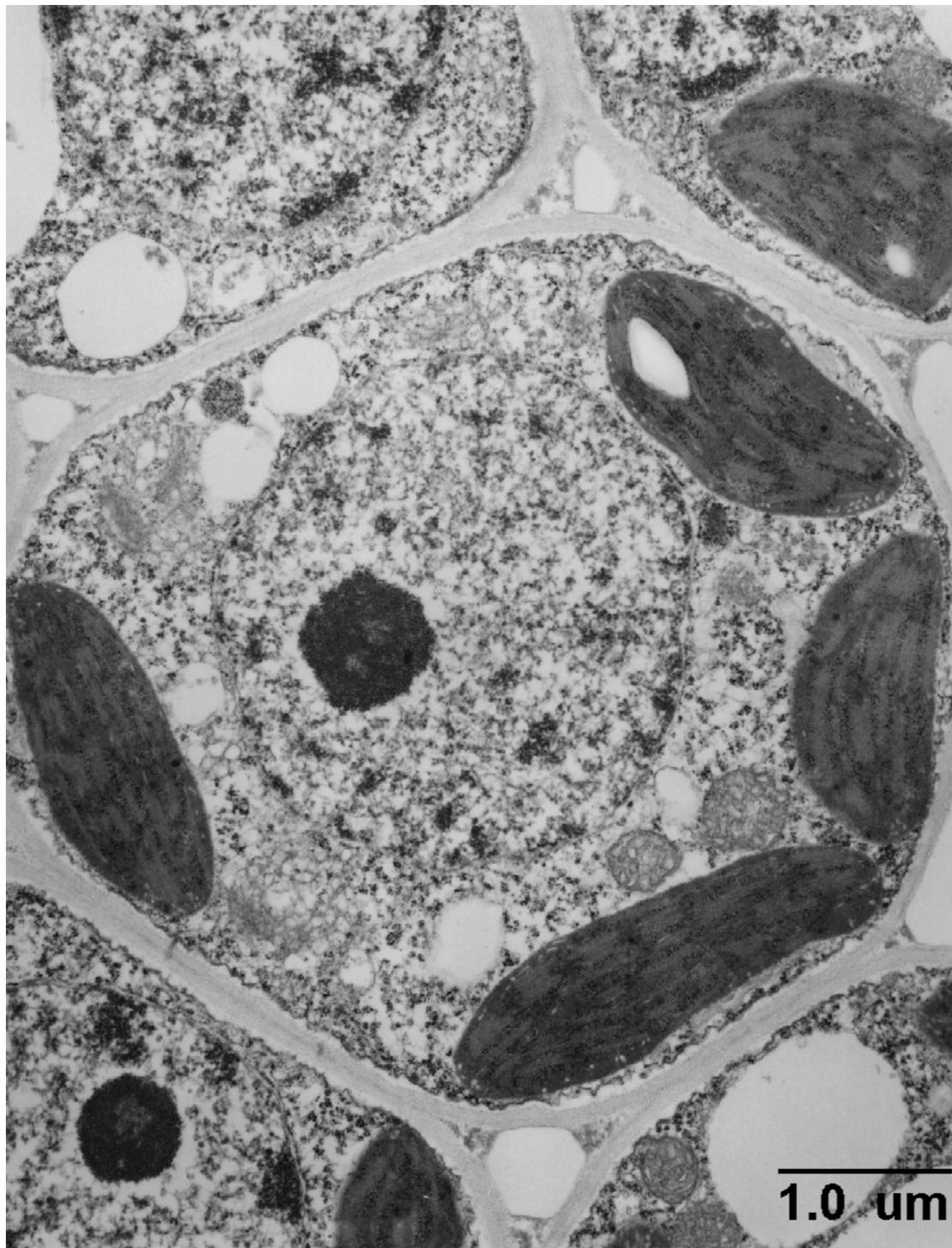
Transmission
Electron
Microscopy

nanomateriales

caracterización: TEM

utiliza alto vacío para mejor control de los electrones

imágenes aparecen negativo



magnificaciones de hasta
500000 x

permite caracterización
de los materiales

muestras muy delgadas

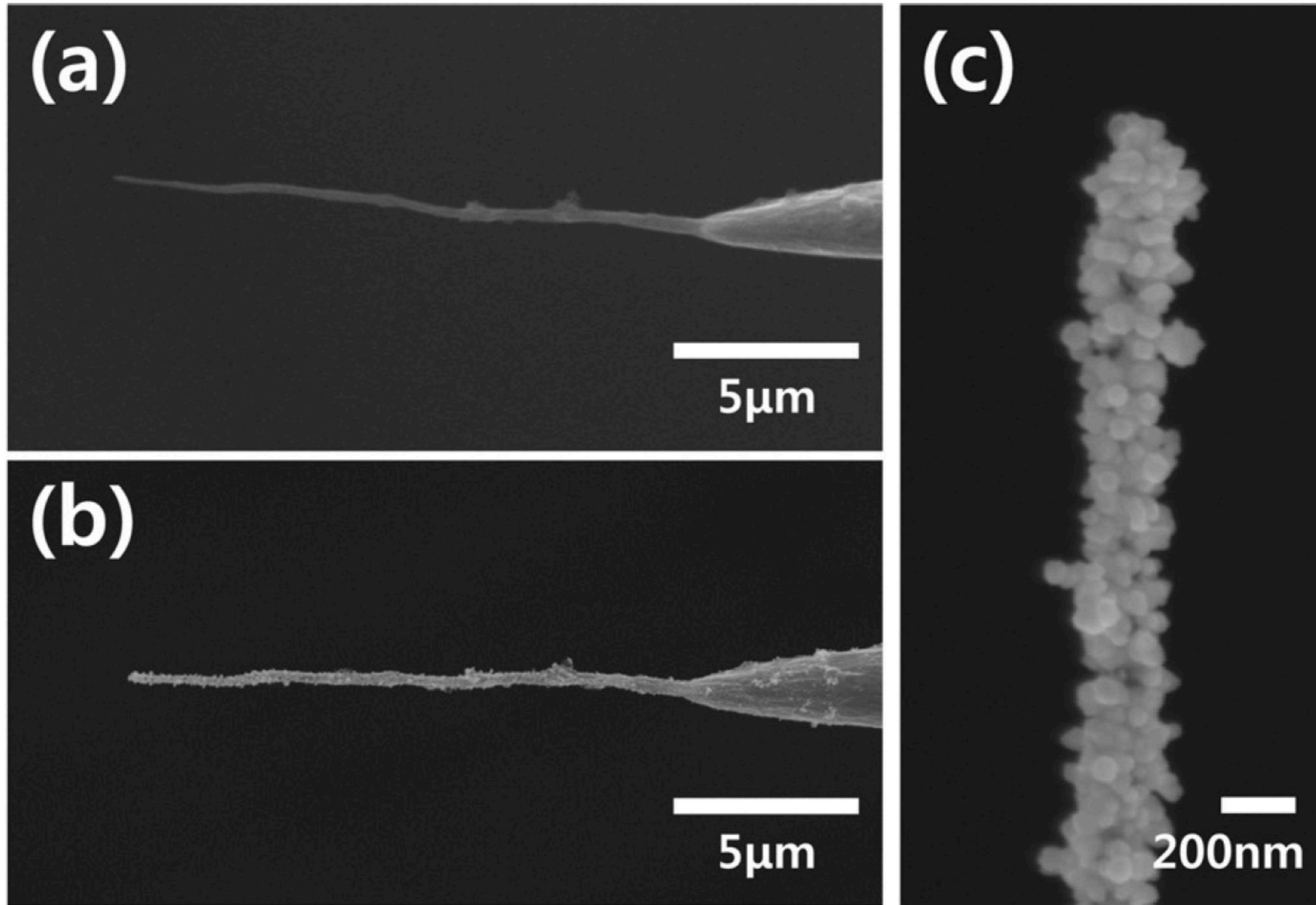
nanomateriales

caracterización: AFM (microscopía de fuerza atómica)

**Atomic Force
Microscope**

nanomateriales

caracterización: AFM



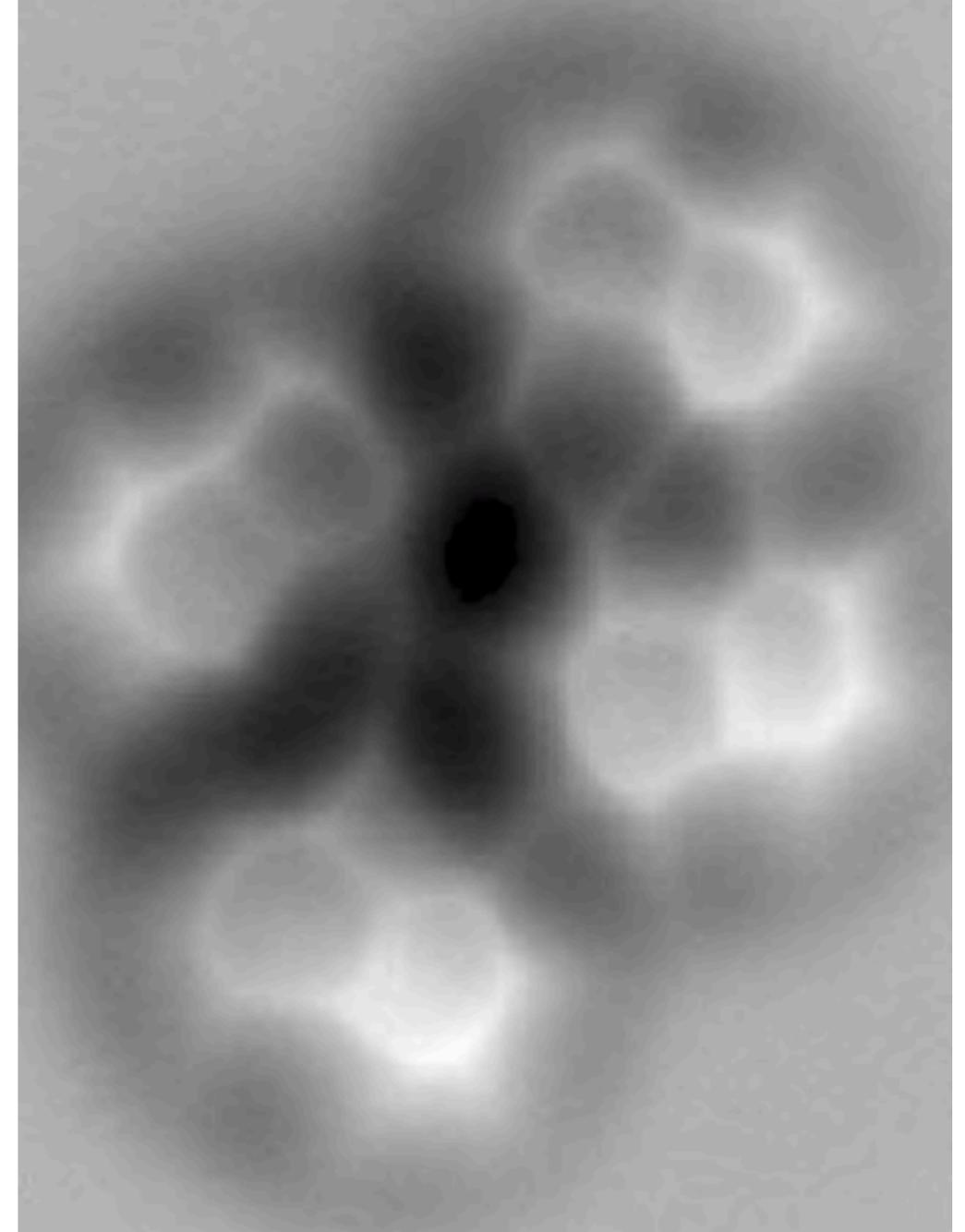
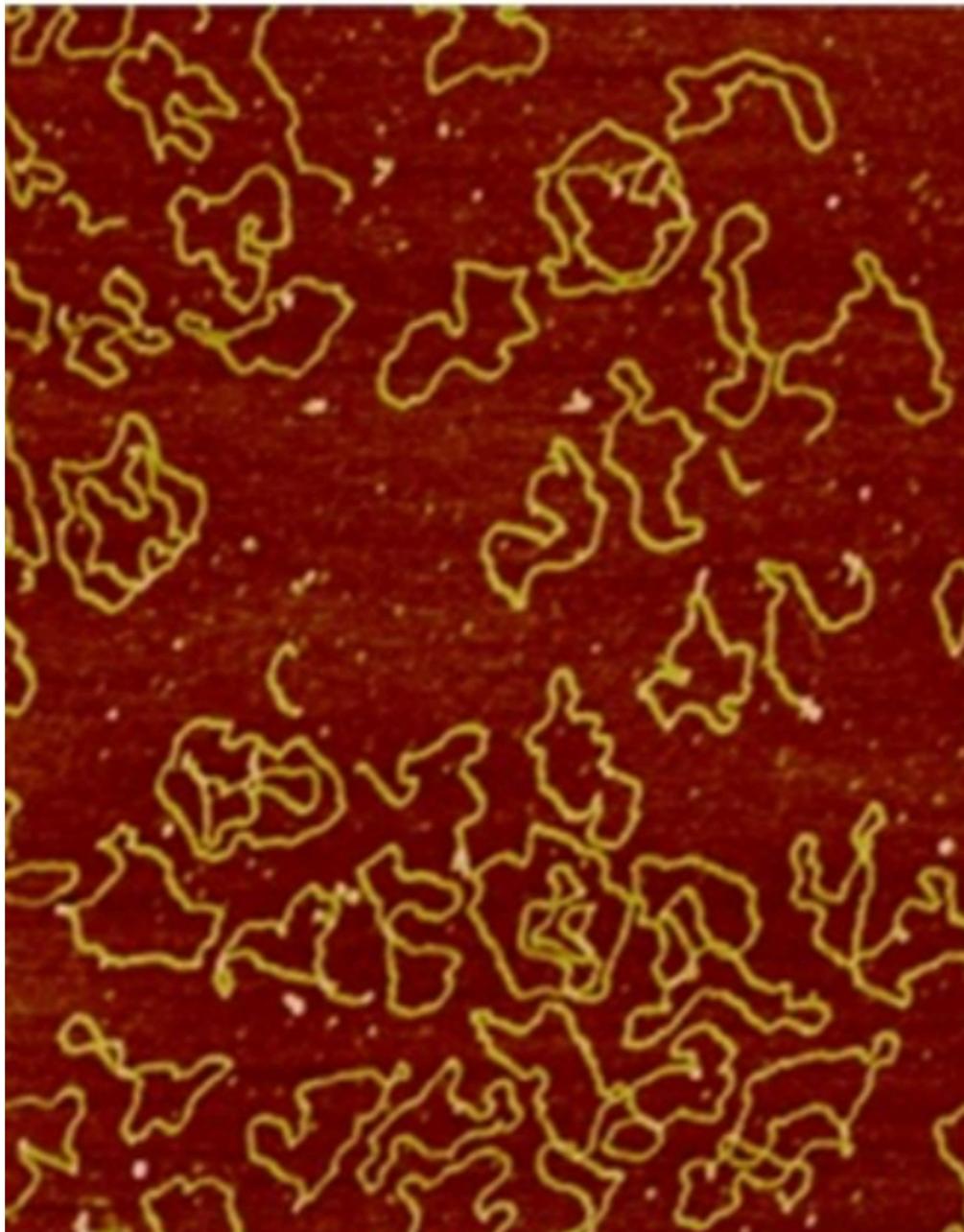
punta del AFM con un tubo de carbono (a)
funcionalizado con partículas de oro (b & c)

nanomateriales

caracterización: AFM

permite caracterización
en solución en tiempo real

imágenes aparecen en 3D



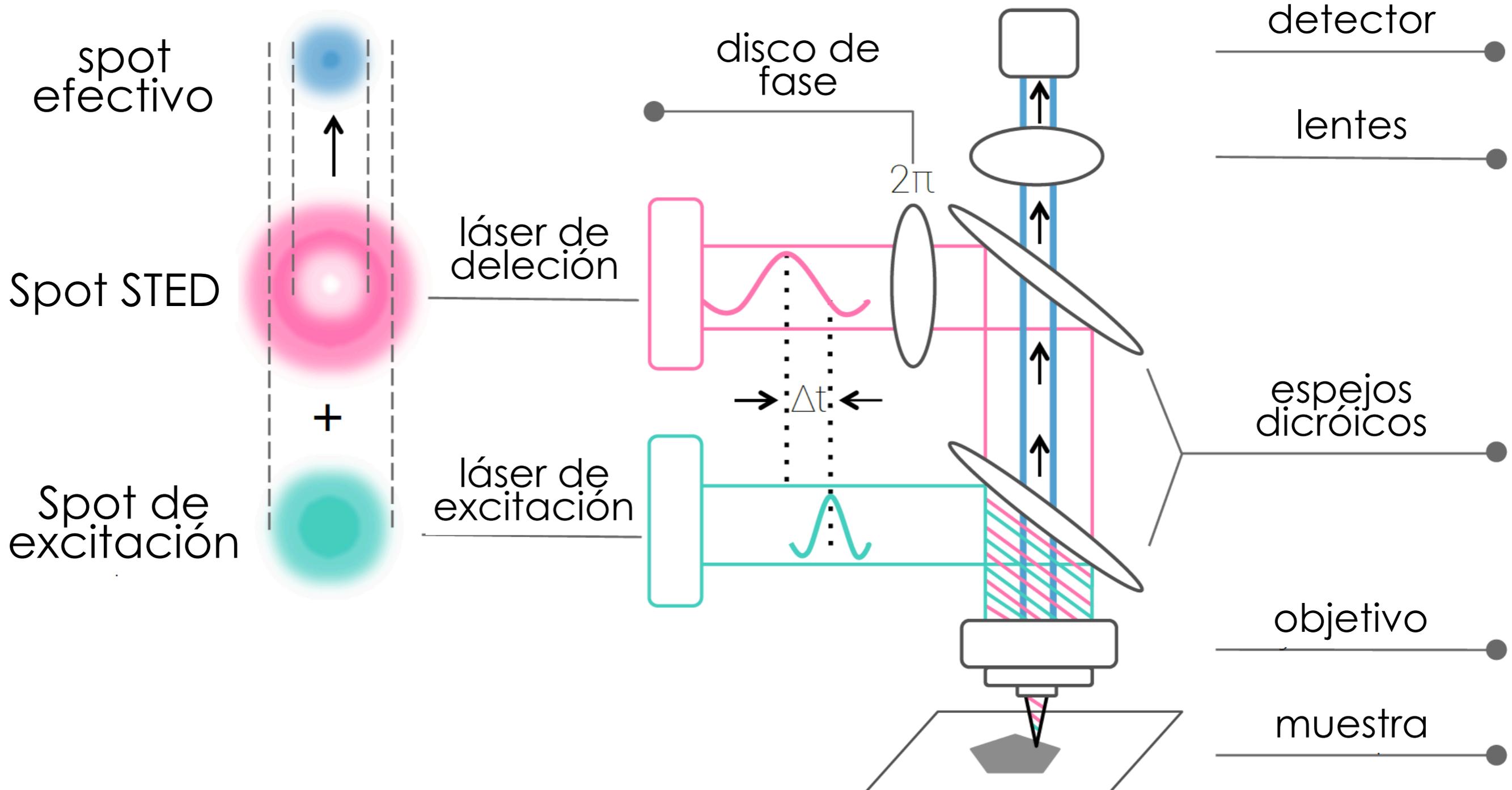
resolución atómica

permite caracterización
de los materiales

lento

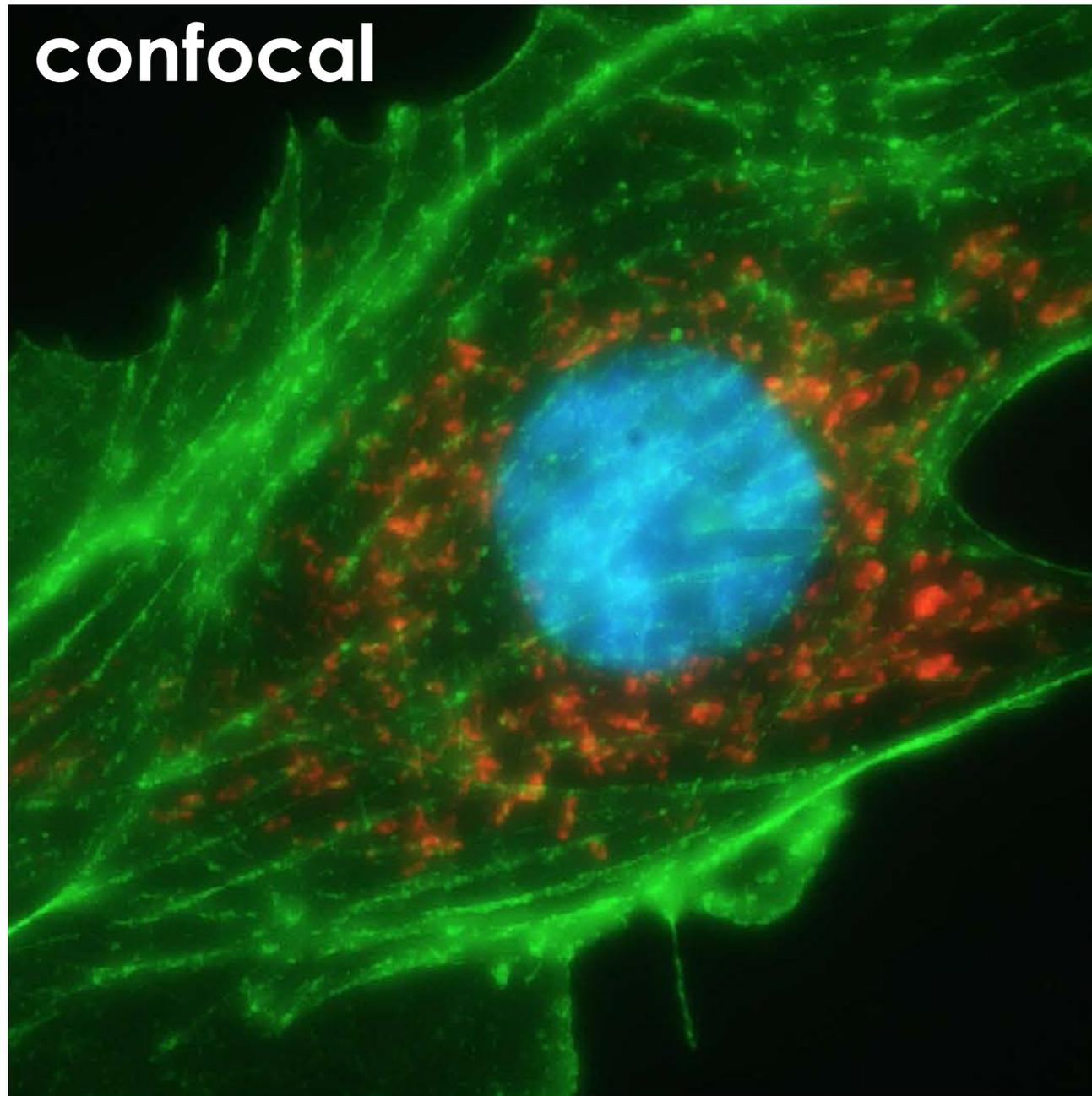
nanomateriales

caracterización: STED (microscopía de fluorescencia de alta resolución)



nanomateriales

caracterización: STED



permite caracterización
en solución en tiempo real

resolución atómica

rápido

nanomateriales fabricación

bottom-up
construcción

fabricación
a partir de los
elementos
estructurales

estructuras con
**menos defectos, más
homogéneas y con
mejor orden**

fabricación a partir
de **estructuras micro
y macroscópicas**

más **barata,**
fácilmente
**escalable y
mayor
uniformidad**
entre lotes

top-down
miniaturización

nanomateriales **fabricación**

bottom-up
construcción

auto-ensamblaje
de compuestos
moleculares,
moléculas biológicas
(ADN, proteínas) y
compuestos
inorgánicos

impresión
3D

síntesis
química

epitaxia de haz
molecular y
organometálica

manipulación
con
microscopios

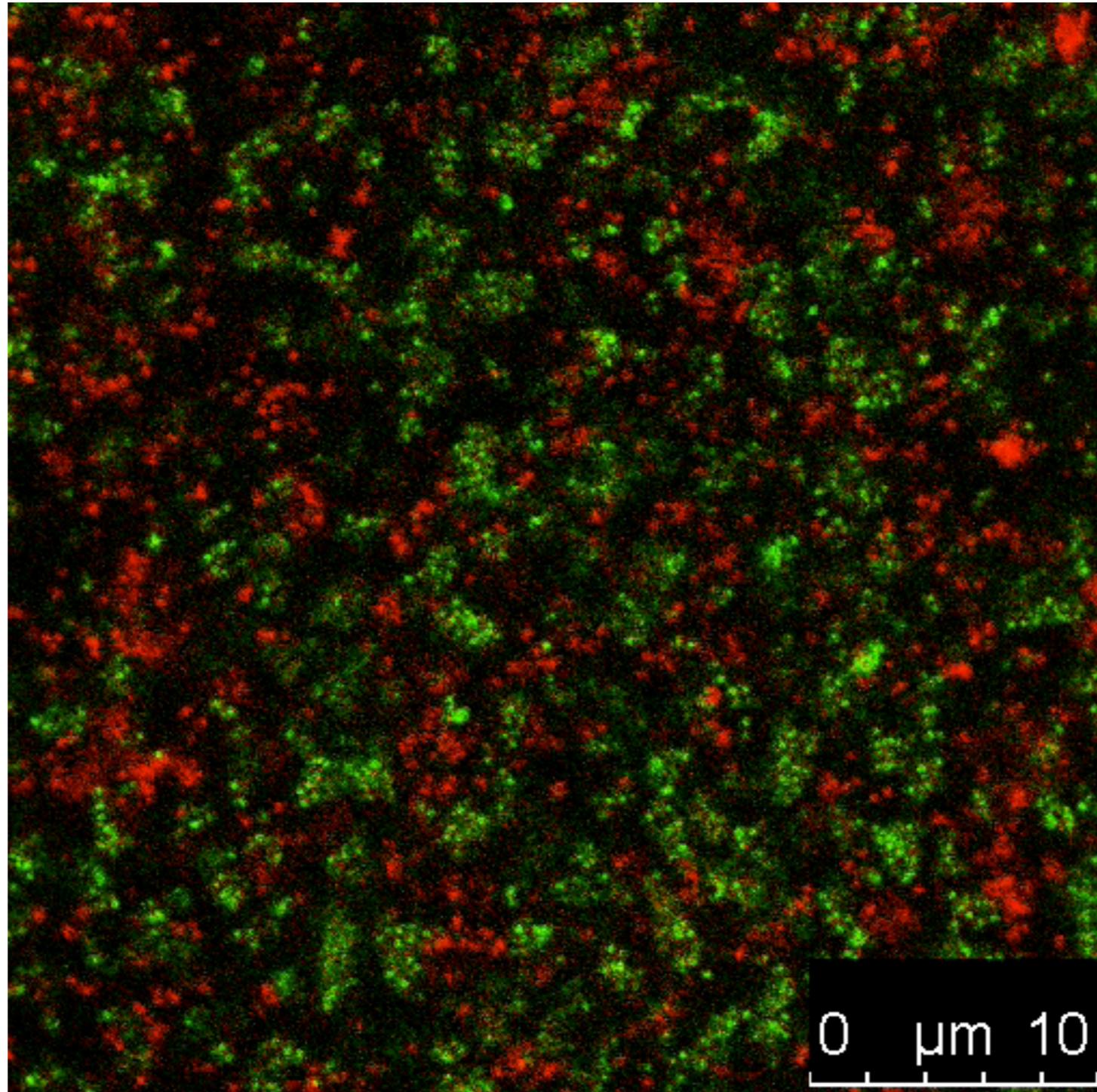
deposición

litografía

top-down
miniaturización

bottom-up

ejemplo: síntesis de nanopartículas magnéticas fluorescentes



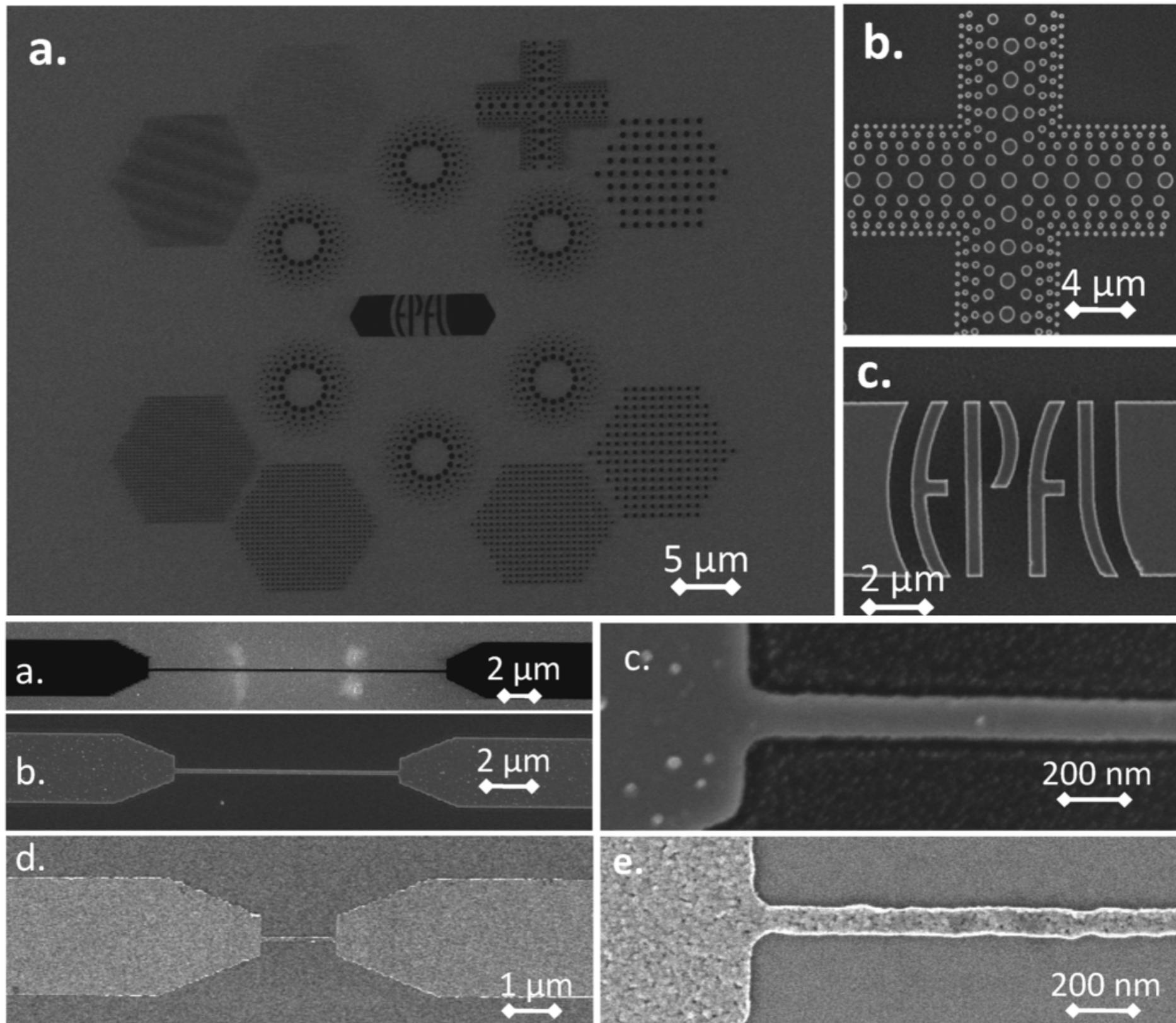
microscopía confocal

top-down fotolitografía

transmisión de estructuras geométricas de una máscara a una oblea de sílice

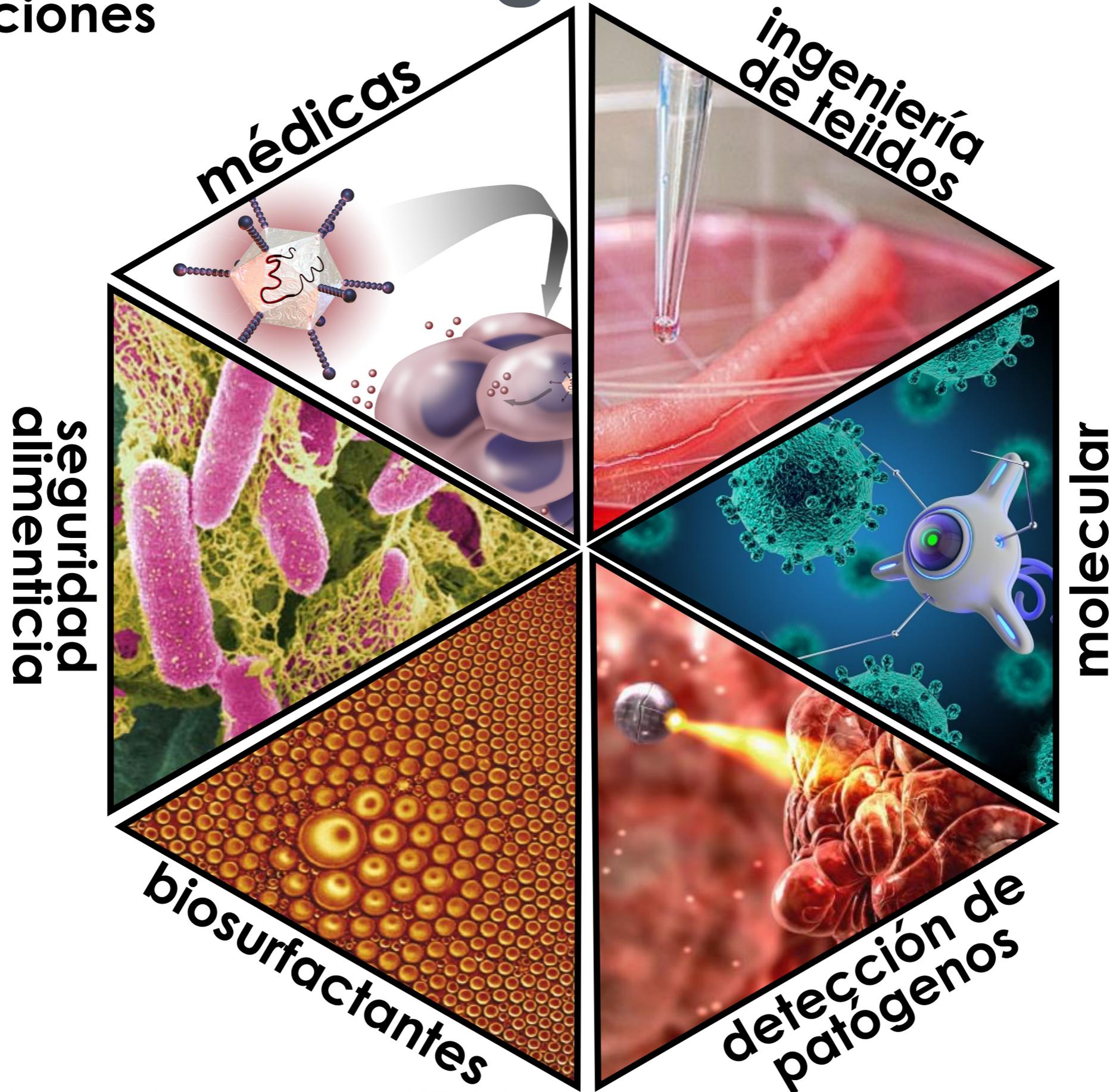


top-down fotolitografía



nanobiotecnología

aplicaciones



nanobiotecnología

aplicaciones médicas

mayor
comprensión
sobre
enfermedades y
sus procesos
para la
identificación de
biomarcadores y
diseño de
fármacos

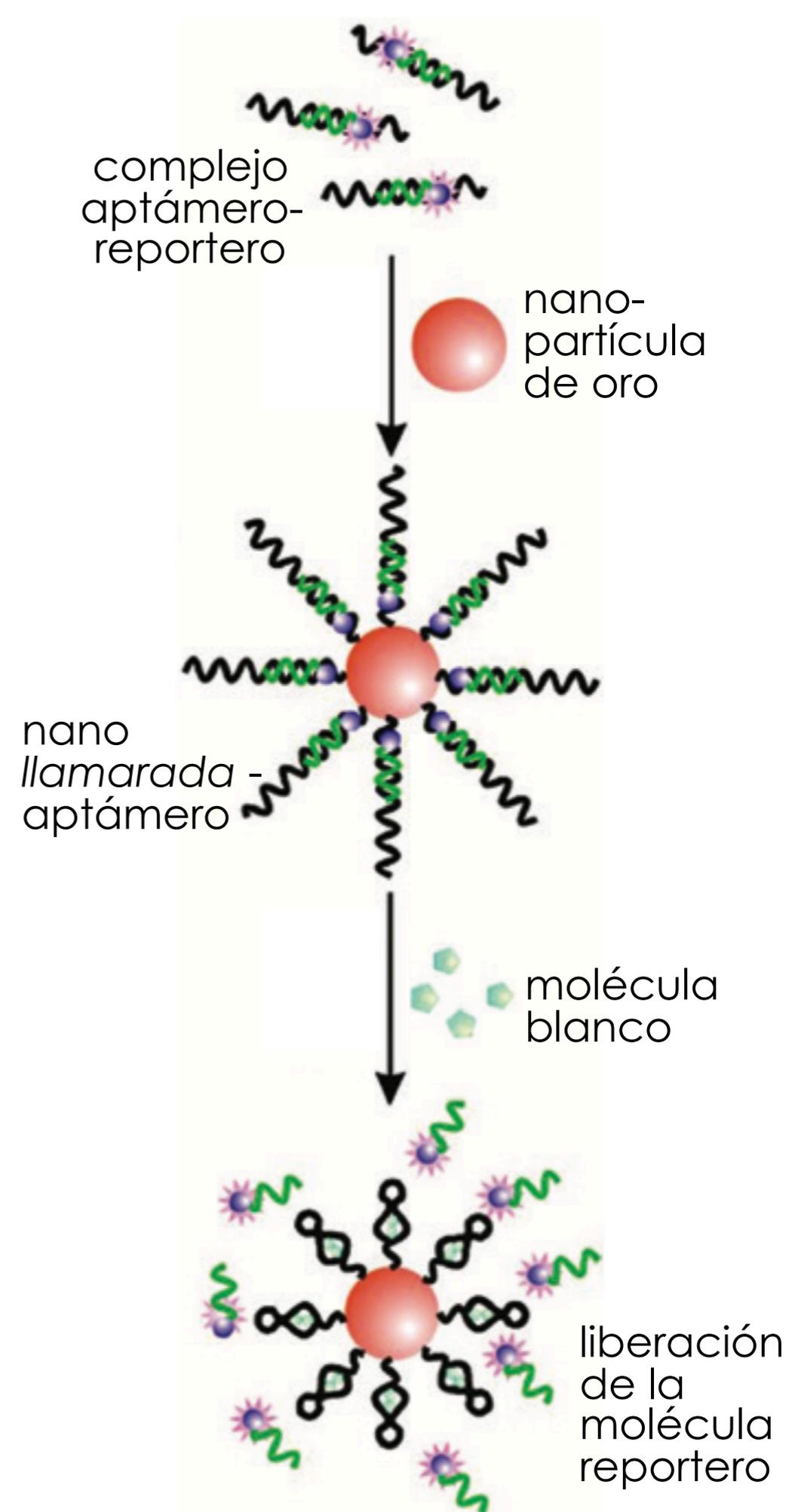
manipulación de
materiales para
la **interacción y**
unión de
biomoléculas
(bacterias, virus,
toxinas,
proteínas, ADN)

diagnóstico y
terapia
terapia génica
entrega de
fármacos

nanobiotecnología

aplicaciones médicas: diagnóstico y terapia

- nuevas metodologías para **diagnósticos tempranos, específicos y eficaces** con **materiales baratos** y **equipo especializado**
- nanopartículas **metálicas** y **semiconductoras**
- **ARN**
- **quantum dots** - partículas **inocuas fluorescentes** que pueden ser **modificadas** en su superficie para **mayor afinidad**
- **nanocuerpos** - anticuerpos o cadenas de ADN: altamente específicos, seguros, estables, inocuos. Ejemplo: **aptámeros**



nanobiotecnología

aplicaciones médicas: terapia génica

- **prevención y tratamiento de enfermedades genéticas** al corregir de los genes causantes del padecimiento a través de la **entrega de genes corregidos o reemplazo de genes dañados**

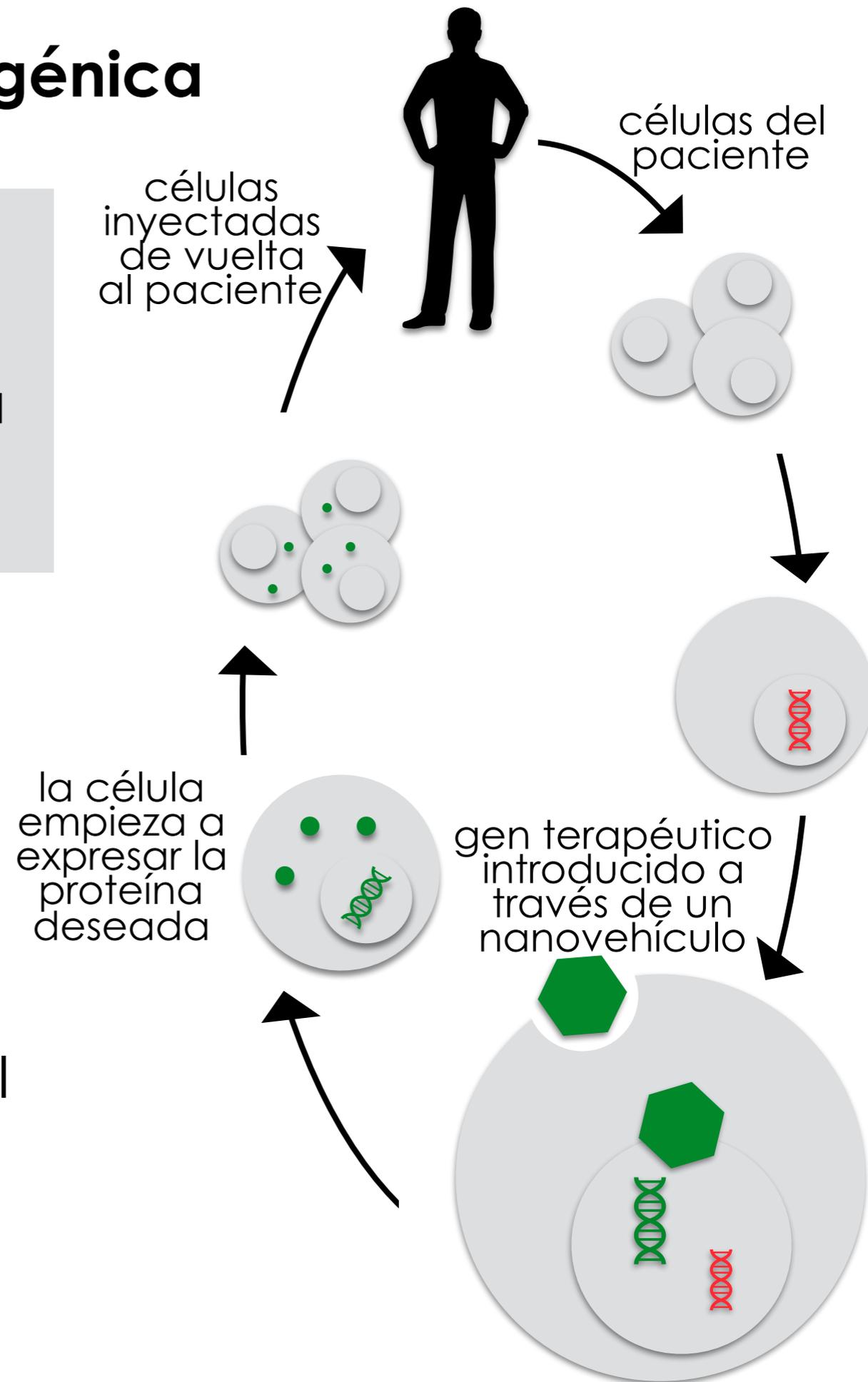
- **ventajas** del uso de nanopartículas:

protección del material genético

especificidad (reduce efectos secundarios)

facilitan la entrada de material genético

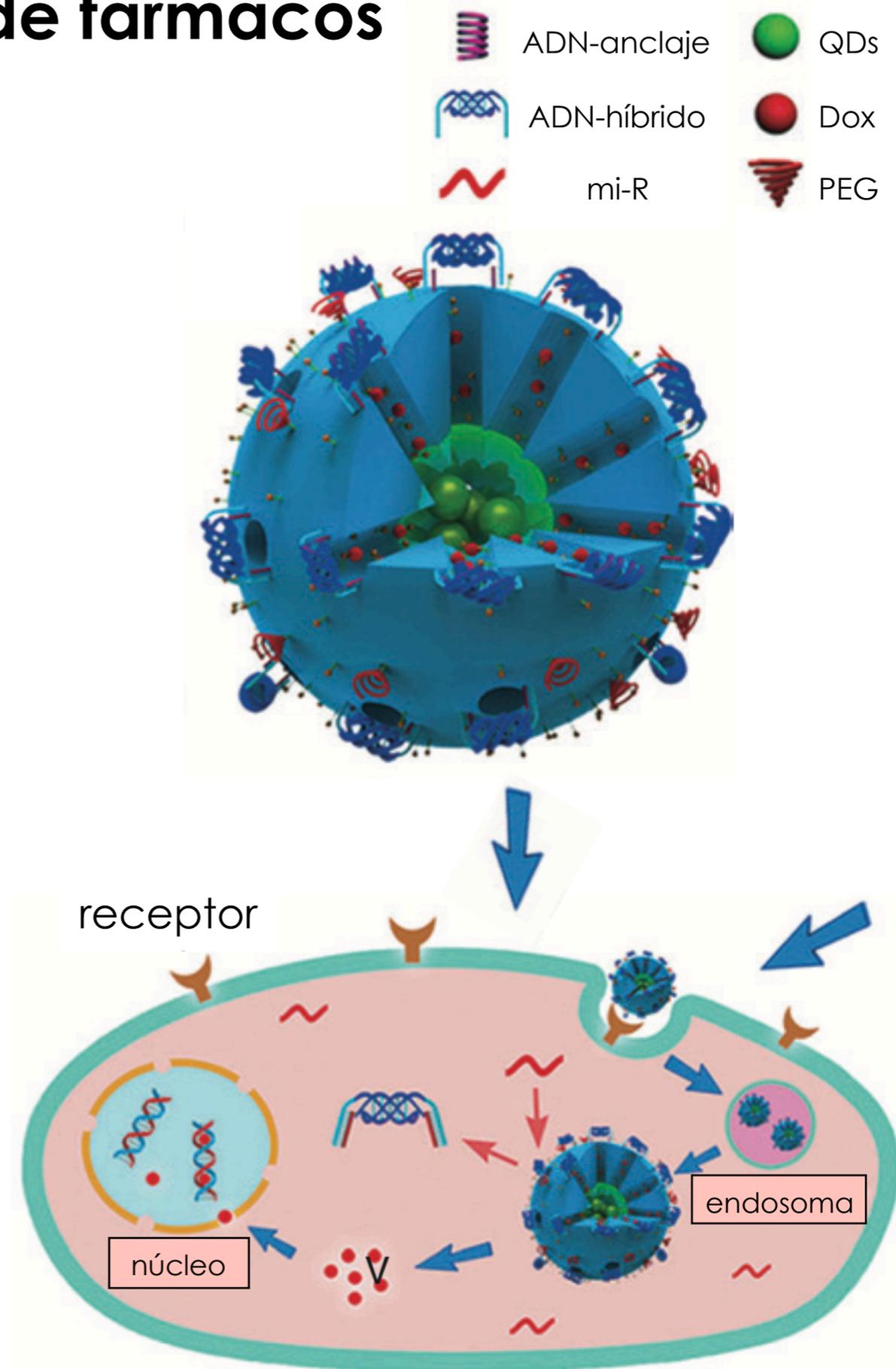
gran **estabilidad**



nanobiotecnología

aplicaciones médicas: entrega de fármacos

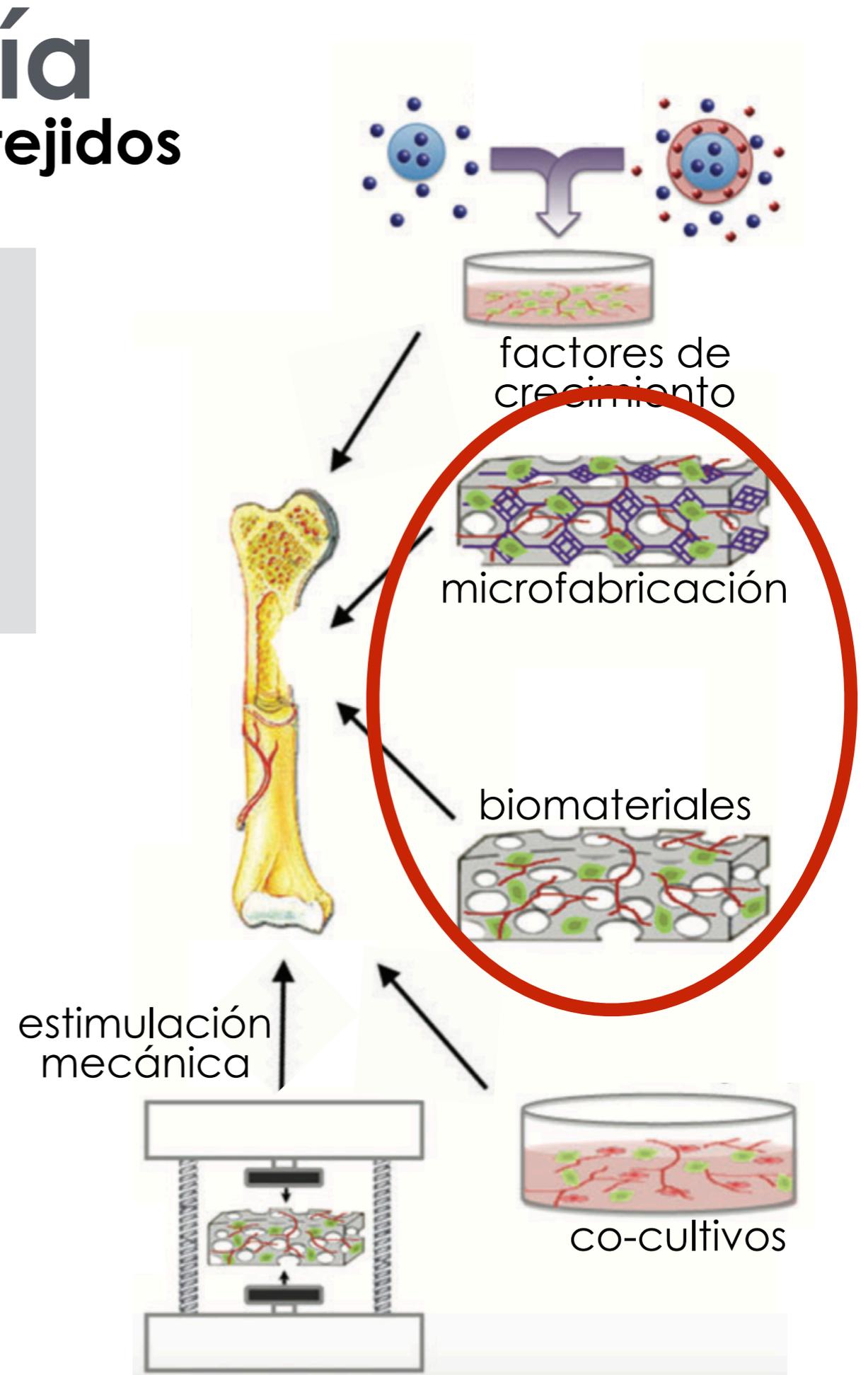
- mejora en **eficacia** y **especificidad** al **entregar** el fármaco en el **lugar, dosis** y **tiempo requerido**, así como la **reducción** de **efectos secundarios** y **tóxicos**
- **ventajas** del uso de nanopartículas:
 - co-entrega** de **fármacos no compatibles**
 - teranóstico** - marcador y fármaco en la misma molécula
 - facilitar** o **evitar** el **cruce** de **barrera encefálica** y/o **umbilical**



nanobiotecnología

aplicaciones ingeniería de tejidos

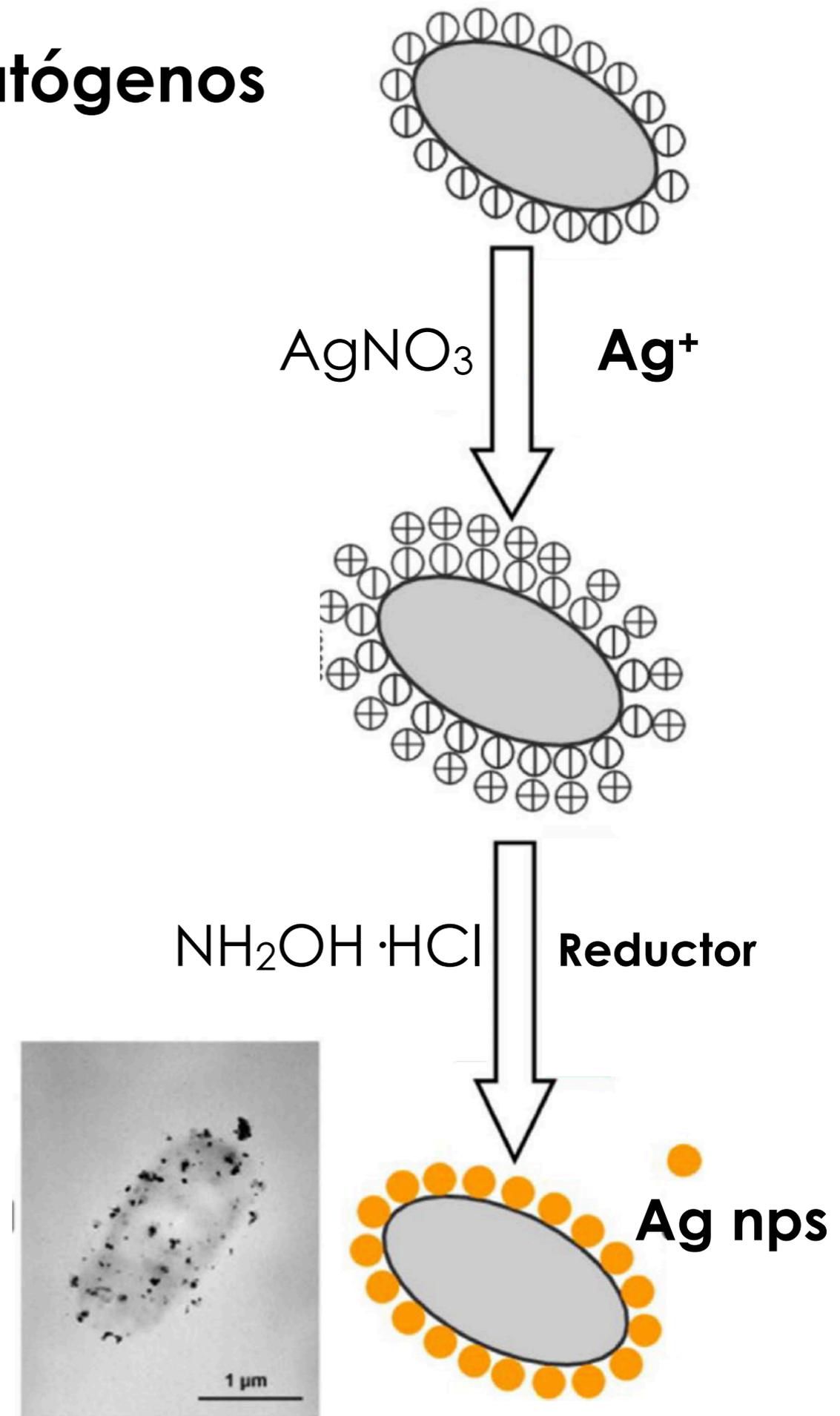
- usa los **principios de trasplante celular e ingeniería** para la **construcción de sustitutos biológicos de tejidos y órganos**
- creación de biomateriales que dirijan las interacciones entre las células y su micro-ambiente



nanobiotecnología

aplicaciones identificación de patógenos

- mejora en **eficacia**, **rapidez** y **especificidad** al **identificar cantidades muy pequeñas de patógenos**
- **ventajas** del uso de nanopartículas:
 - unión específica a biomoléculas** (bacterias, toxinas, proteínas o ácidos nucleicos)
 - tamaño y propiedades** ideales para detección e identificación de patógenos en muestras biológicas nativas



nanobiotecnología

aplicaciones identificación de patógenos

No.	Reference	Type of nanoparticle	Size (nm)	Bacteria detected	Method	Advantages	Limit of detection (CFU/mL)
1.	Joo 2012, [56]	Superparamagnetic Fe ₃ O ₄ nanoparticles functionalized with monoclonal antibodies toward Salmonella	120	<i>Salmonella</i>	Immuno-magnetic separation	Rapid, and cost-effective	100
2.	Wang 2016, [54]	Polyethylenimine (PEI)-modified Au-coated magnetic microspheres (Fe ₃ O ₄ @Au@PEI) and concentrated Au@Ag nanoparticles (NPs),	300	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	SERS detection method	Simple operating procedure, total assay time 10 min.	100
3.	Qi 2016, [57]	Cadmium sulfide (CdS) nanoparticles	40–50	<i>Desulforibrio caledoiensis</i>	Fluorescence microscopy	Short detection time	25.8
4.	Gao 2006, [58]	FePt@Van magnetic nanoparticles,	<10	<i>Escherichia coli</i> <i>Coagulase-negative Staphylococcus (CNS)</i>	Fluorescence microscopy	Bacteria detection under 2 h	4
5.	Raj 2015, [59]	Cysteine gold nanoparticles (CAuNPs)	20 ± 2	<i>Escherichia coli</i>	Colorimetric method	Fast, visual method	100
6.	Li 2013, [14]	Streptavidin coated magnetic nanoparticles	36	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella</i> <i>Vibrio cholera</i> <i>Campylobacter jejuni</i>	Multiplex PCR	Simultaneous detection of four pathogens	100
7.	Cao 2011, [60]	Bimetallic Au@Ag core-shell structures	27.7 ± 6.8	<i>Campylobacter jejuni</i>	Immuno-magnetic separation-polymerase chain reaction (IMS-PCR) method	Cost-effective, only basic equipment needed	100
8.	Sepunaru 2015, [61]	Silver NPs (AgNPs)	90.4 ± 3.6	<i>Escherichia coli</i>	Anodic particle coulometry technique	Single bacteria detection	Single detection
9.	Wang 2016, [62]	Au-coated magnetic nanoparticles (AuMNPs) conjugated with <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S.aureus</i>) antibody	190	<i>Staphylococcus aureus</i>	SERS detection method	Low limit of detection	10
10.	Cao 2014, [63]	Molecular beacon-Aunanoparticle	15	<i>Escherichia coli</i>	Real-time PCR	10 ³ times more sensitive than traditional beacon probes	100
11.	Zhang 2012, [64]	Multifunctional magnetic-plasmonic Fe ₃ O ₄ -Au core-shell nanoparticles (Au-MNPs)	248.6 ± 35.8	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i>	SERS detection method	One-step concentration and detection	50
12.	Wang [65]	CdSe/ZnS@SiO ₂ -NH ₂ nanoparticles	70	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Fluorescence microscopy	High sensitivity	330
13.	Zhou 2014, [36]	Silver nanoparticles	30	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Dynamic SERS	Total assay time of 10 min.	250
14.	Wu 2014, [66]	Multicolor upconversion nanoparticles coupled with magnetic nanoparticles	20–30	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , and <i>Salmonella typhimurium</i>	Multiplexed Luminescence Bioassay Method	High specificity, simultaneous detection	10-15

nanobiotecnología

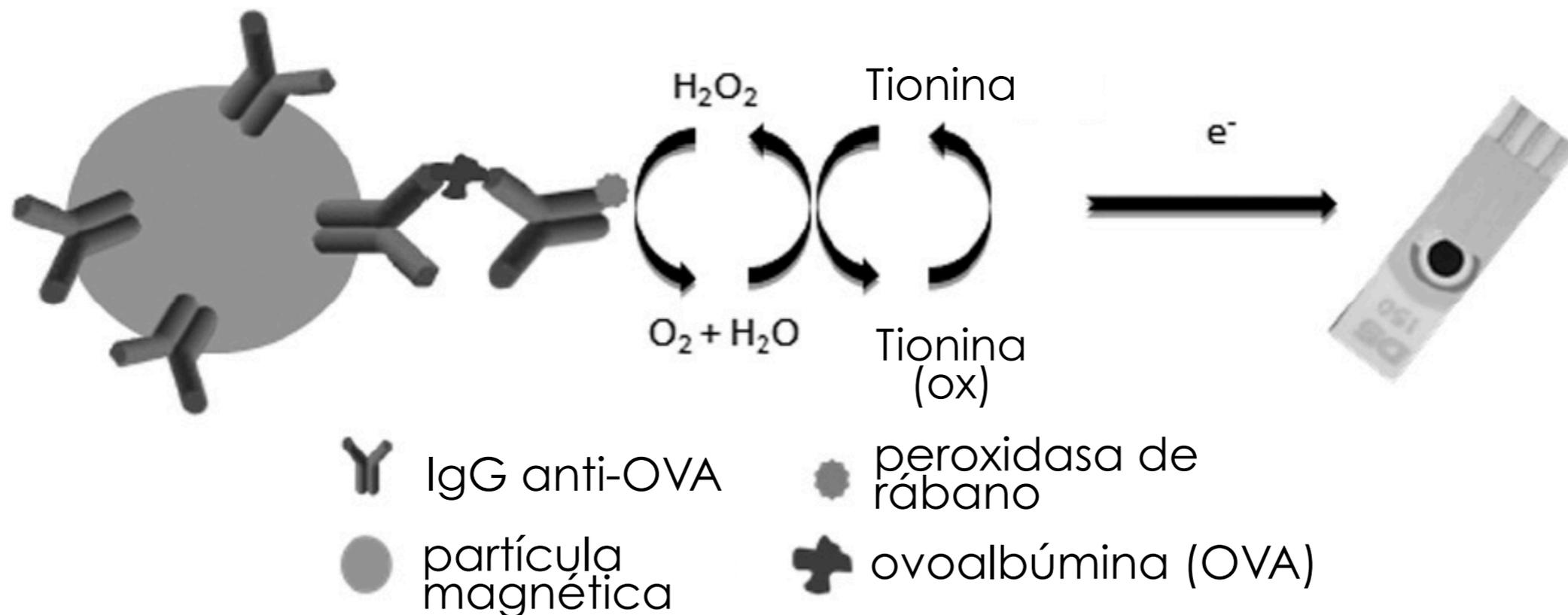
aplicaciones seguridad alimentaria

- **adición de antioxidantes, agentes antimicrobianos, biosensores** preferentemente **comestibles** o **biodegradables**

- **ventajas** del uso de nanopartículas:

gran sensibilidad y especificidad

menor impacto ambiental



nanobiotecnología

aplicaciones seguridad alimentaria

Biosensors developed for food allergen detection.

Technologies	Analytes	Detection limits	References
Magnetic screen-printed immunosensor	Egg ovalbumin	5 nM	[25]
Surface plasmon resonance immunosensor	Egg ovalbumin	0.25 µg/mL	[140]
Label-free optoelectronic immunosensor	Milk casein	0.04%	Ashley et al. (2015)
Magnetic amperometric immunosensor	Milk α-lactoglobulin	11.0 pg/mL	[116];
	β-lactoglobulin	0.8 ng/mL	[118]
EDC/NHS SPR immunosensor	Milk casein	58 ng/mL	[13]
Fiber optic SPR immunosensor	Peanut Ara h 1	0.09 µg/mL	[143]
Amperometric hydroquinone immunosensor	Peanut Ara h 1	6.3 ng/mL	[117]
Impedance electrochemical immunosensor	Peanut Ara h 1	4 ng/mL	[54]
AC impedance EDC/NHS immunosensor	Peanut Ara h 1		[97]
Magnetic amperometric immunosensor	Peanut Ara h 2	26 pg/mL	[119]
Electrochemical screen printed genosensor	Peanut Ara h 2	10 pM	[99]
Giant magnetic multiplex immunosensor	Peanut Ara h 1	7.0 ng/mL	[129]
	Peanut Ara h 2	0.2 ng/mL	
	Wheat gliadin	1.5 ng/mL	
Anodic voltammetry gold immunosensor	Peanut Ara h 6	0.27 ng/mL	[6]
Graphite voltammetry immunosensor	Wheat gliadin	7.11 µg/mL	[46]
Graphene voltammetry immunosensor	Wheat gliadin	1.2 ng/mL	[29]
Quartz crystal photonic immunosensor	Wheat gliadin	4 pM	[67]
Basophilic cell impedance immunosensor	Shrimp Pen a 1	0.15 µg/mL	[84]
Basophilic cell impedance immunosensor	Fish parvalbumin	0.16 ng/mL	[86]
EDC/NHS immunosensor	Hazanut	0.08 µg/mL	[23]
Anionic electrochemical biosensor	Buckwheat BWp16	10 ng/mL	[78]

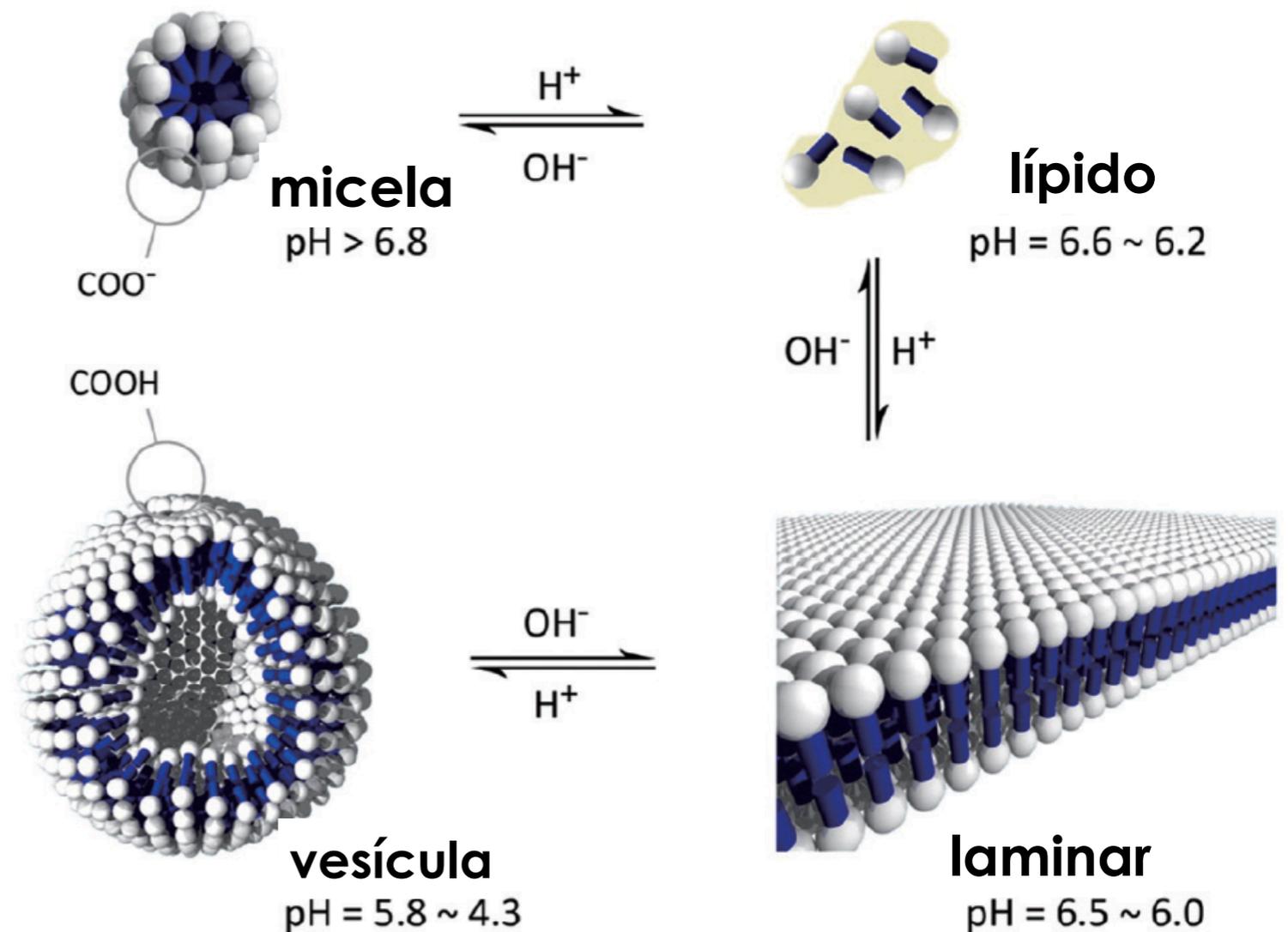
nanobiotecnología

aplicaciones biosurfactantes

- **surfactante:** *sustancia activa que reduce la tensión superficial*

- **altamente** usados en la **industria cosmética, alimentaria, farmacéutica, agrícola**

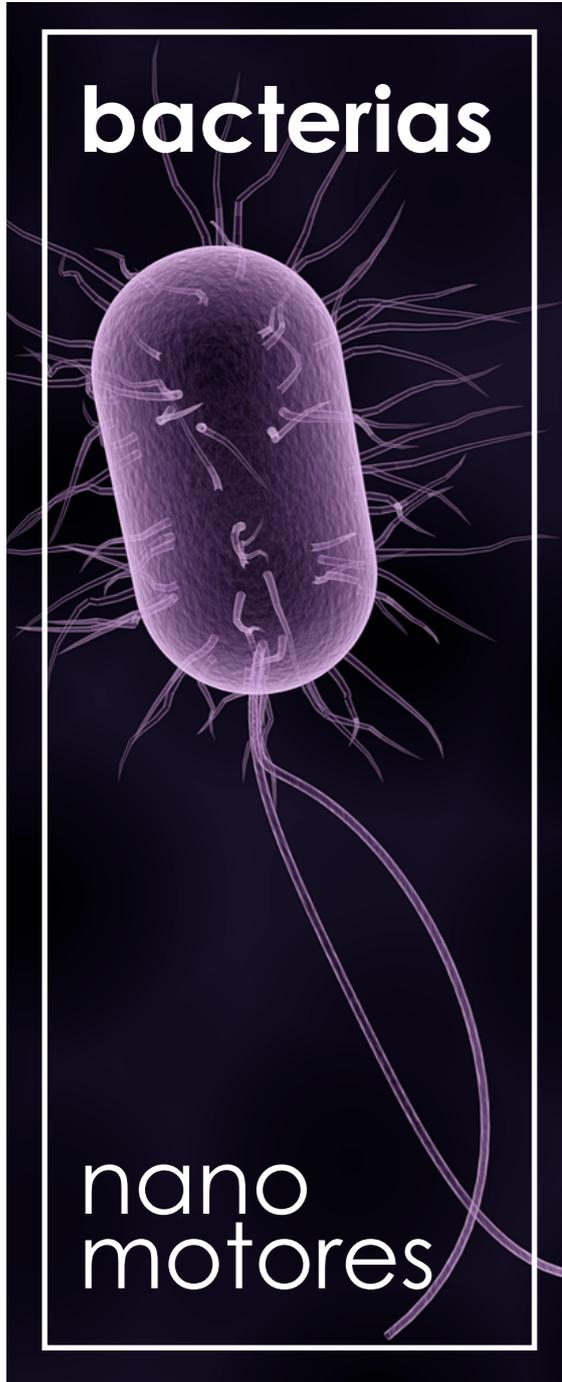
- **ventajas** del uso de nanopartículas:
 - estabilizantes**
 - biodegradables**
 - biocompatibilidad**
 - autoensamblaje**



biomimética

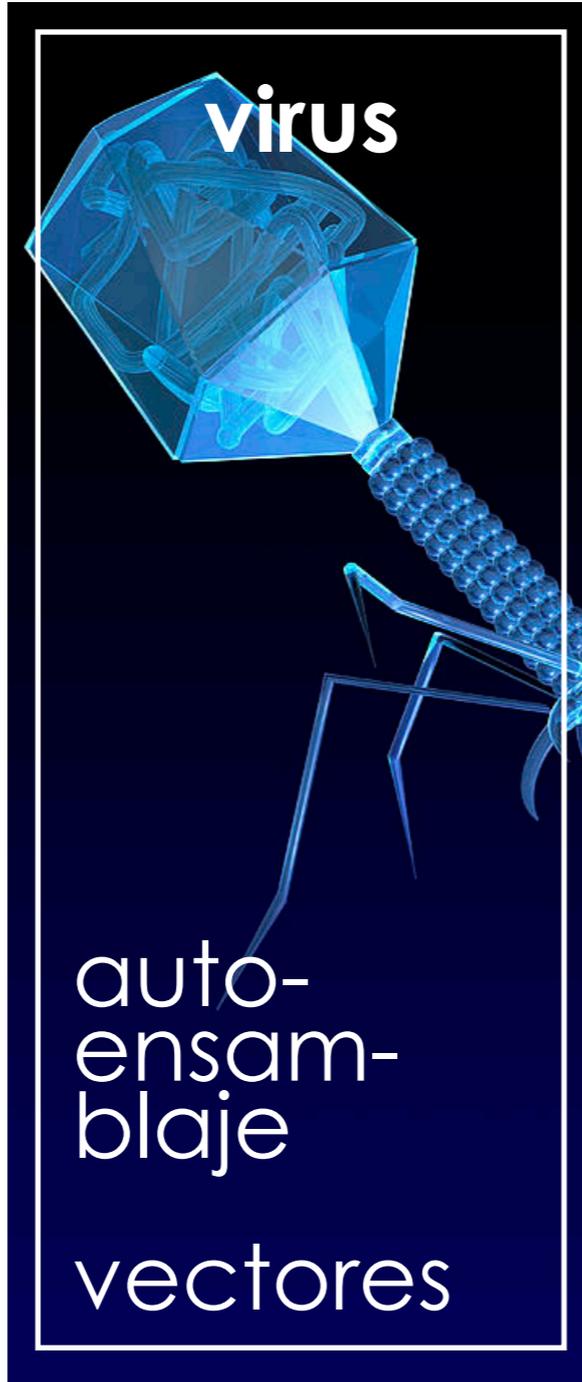
tomar a la naturaleza como inspiración para imitar, adaptar y producir nanomateriales o nanoprocesos

bacterias



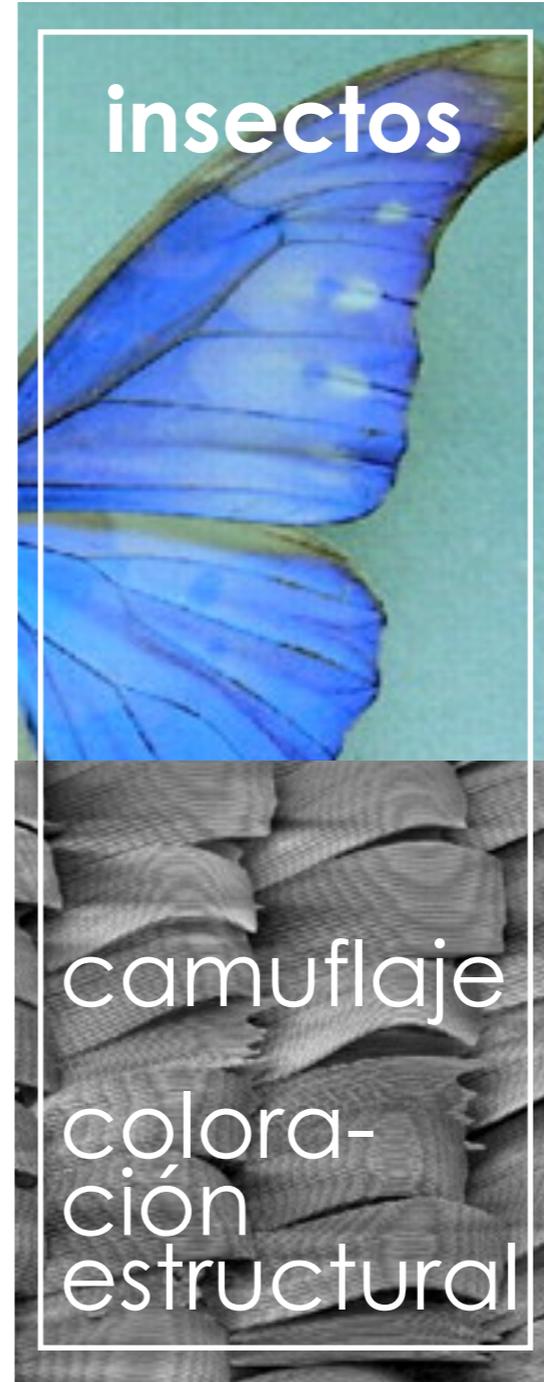
nano
motores

virus



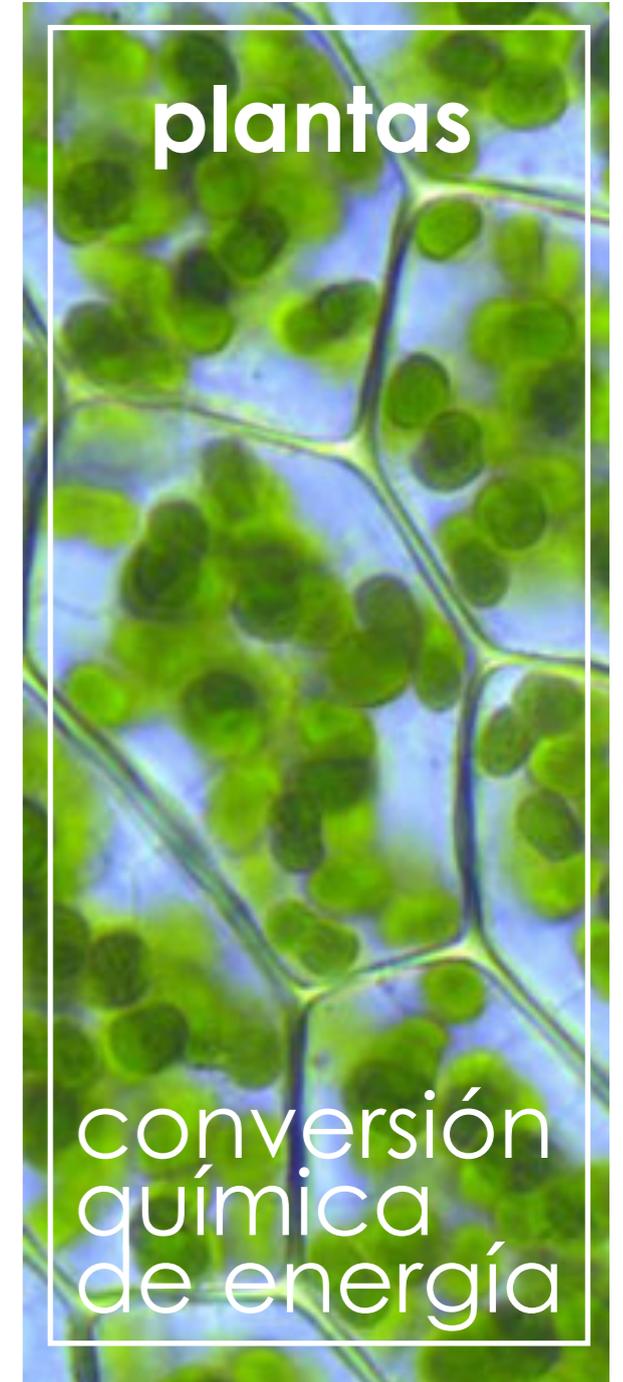
auto-
ensam-
blaje
vectores

insectos



camuflaje
colora-
ción
estructural

plantas



conversión
química
de energía