

## Bitácora@ Artículos

# Desde el Origen de la vida hacia el desarrollo de biología sintética y aplicaciones en biotecnología

**Autores:** A. Guillermo Bracamonte[1], M. Valeria Ame[2], Denis Boudreau[3], William Landis[4], [5], Nita Sahai[4], [5]

[1]. Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Argentina.

[2]. Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC.

[3]. Departement de chimie et Centre d'optique, photonique et laser (COPL), Université Laval, Québec (QC), Canada, G1V 0A6.

[4]. Department of Polymer Science, Good Year Research Polymer center, Akron University, Akron (Ohio) USA.

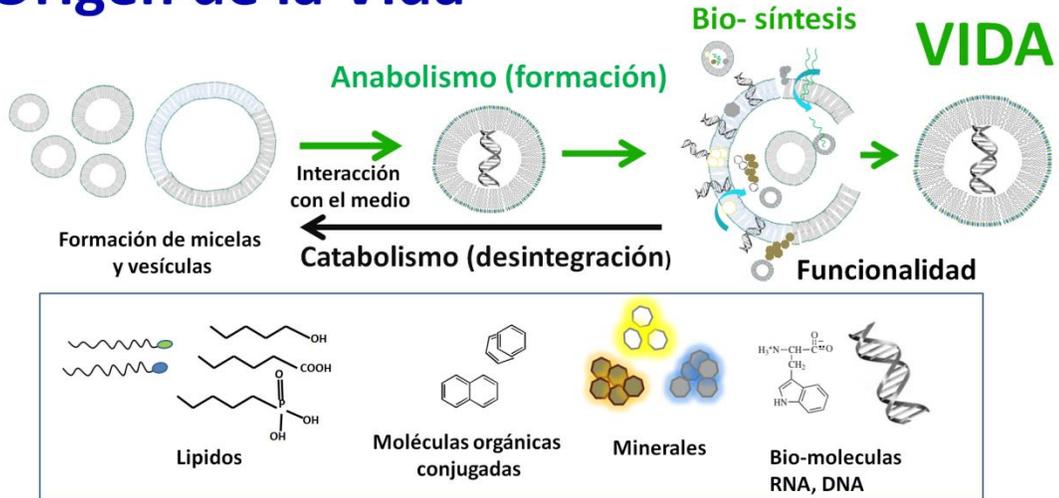
[5]. NASA Astrobiology Institute, University of Akron, Akron, OH 44325, USA.

## Resumen

La temática del origen de la vida está relacionada con el concepto de proto-química y organización molecular en diferentes medios en un ambiente terrestre incipiente. Sin embargo el tema no está librado tan solo al origen de la tierra y la influencia en los componentes desde tiempos iniciales involucrando teorías como la del "Big-Bang", expansión del universo y desarrollo de la primera unidad de vida llamada la proto-célula. Sino que también incluye temáticas actuales como la llegada de materiales extraterrestres tales como meteoritos con una carga de material orgánico al igual que de inorgánico al planeta tierra. Este fenómeno ocurre desde los principios del origen de la vida y que actualmente organizaciones tales como CSA (Canadian Space Agency), NASA (National Aeronautics and Space Administration) y ESA (European Space Agency) continúan su estudio. En base a los materiales orgánicos e inorgánicos se proponen diferentes tipos de organizaciones moleculares, los cuales forman proto-unidades de vida con funcionalidades específicas las cuales podrían ser las incipientes funcionalidades actuales de las diferentes células en nuestro cuerpo. Es por ello que para la propuesta de las proto-células se deben realizar un análisis retrospectivo en la funcionalidad y complejidad bioquímica de las células actuales teniendo en cuenta las disponibilidades de materiales y energía en tiempos remotos. En el presente artículo de difusión se discute acerca de los materiales iniciales, organización molecular y desarrollo de nuevos conceptos y áreas de investigación como la Biología Sintética, al igual que proyecciones y aplicaciones en Biotecnología.

Resumen Gráfico

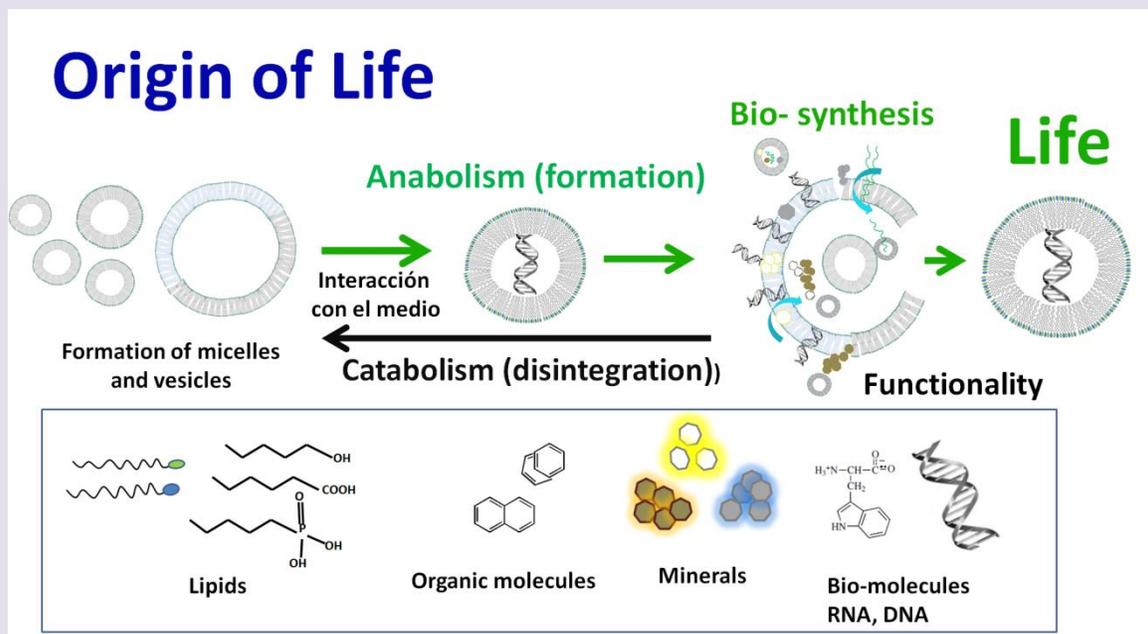
# Origen de la Vida



Palabras claves

Origen de la vida, proto-células, Biología Sintética, Biotecnología

Graphical abstract



## Key words

Origin of Life, proto-cells, Synthetic Biology, Biotechnology.

## Abstract

Origin of Life is related with the concept of proto-chemistry and molecular organization in different media in an incipient earth media. However this field it is just not only attached to the origin of earth and materials available from the origin, even taking into account the Big-Bang theory and continuous expansion, but also include the arrival of extra-terrestrial material as meteorites charged with organic and inorganic material to the earth planet. Actually, this phenomenon is studied by the Canadian Aerospace Agency, NASA (National Aerospace Agency) and ESA (European Space Agency). So, based on the material, energetic resources, and environmental conditions it is proposed models of proto-unities of life with many functionalities which they could be the origins of the different functionalities of the cell in our body. For this reason it should be done a retrospective analysis of the functionalities and biochemistry complexity and availability of materials in proto-conditions. In the present article it is discussed about the initial available organic and inorganic materials, molecular assemblies, proto-chemistry, developments of new concepts and fields in Research within Origin of Life, Synthetic Biology and new synthetic trends in Biotechnology Research and applications.

## 1. Introducción

A partir de la comprensión de las diferentes posibles vías de desarrollo de la vida en el planeta tierra ha sido posible emular sistemas proto-celulares en base a química orgánica y química inorgánica básica. Pero este desafío continua vigente debido a la propuesta de los reactantes y condiciones las cuales han sido variables en el transcurso de la evolución de la tierra siendo de esta manera innumerables posibilidades, siendo solo favorecidas para su evolución algunas pocas; y de esta manera parte de dichos mecanismos y materiales son constitutivos actuales de nuestras células dentro del reino animal el cual es muy amplio. En este artículo no se pretende realizar un análisis exhaustivo de mencionado proceso evolutivo de proto-células sino introducir la temática del Origen de la Vida (“**OoL**”), en base a conceptos básicos de química orgánica e inorgánica de manera de llegar hasta proponer nuevas formas de vida mediante Biología Sintética basada en la obtención de nuevas moléculas auto-ensambladas que mimetizan al ADN; las cuales podrían transferir nueva información genética. Luego del control a nivel molecular de una determinada estructura química con una consecuente influencia química en su medio que perdura en el tiempo, mencionados procesos al ser confinados en sistemas organizados los cuales pueden contener un determinado volumen y de esta manera permiten generar proto-sistemas autosustentables que podrían evolucionar.

Además a partir de mencionados sistemas confinados tales como micelas, vesículas y Nanoagregados, compuestos por materiales con diferentes propiedades, surgen nuevos intereses y potenciales desarrollos en el área de Ciencias de la vida, tales como aplicaciones en Biotecnología (“**Biotech**”) para lo cual el conocimiento multidisciplinario es imprescindible. Es por ello que si bien aparentemente **OoL** y aplicaciones **Biotech** aparentan ser muy diferentes, para el desarrollo de este último no se puede ignorar el primero.

En el presente artículo de difusión se discutirá sobre los materiales y propiedades con los cuales se han propuesto sistemas proto-celulares en medio terrestres incipientes mediante un análisis retro-sintético, al igual que de materiales extraterrestres arribados al planeta a partir de los cuales podrían evaluarse las posibilidades de la existencia de otras formas de vida o similares a la existente en nuestro planeta. Además, a partir del mencionado análisis retro sintético, se discutirá cómo a partir del continuo desarrollo mimetizando sistemas biológicos naturales existentes en diferentes áreas de la Ciencia se han logrado progresos en Biotecnología en base a sistemas confinados multifuncionales.

## 2. Desarrollo

### 3. Origen de la Vida

Introducir esta temática no es sencillo sin antes definir a que nos referimos con este término de vida en el contexto de **OoL**. Vida: Sistema organizado auto-sustentable con la capacidad de evolucionar según la teoría de Darwin<sup>1, 2</sup> Se cree que el origen de la vida fue originada en la tierra aproximadamente 4.4-3.5 Ga (Ga= 1 Giga-año =  $1 \times 10^9$  años), mediante un proceso en el cual compuestos orgánicos suministrados por un medio auto-organizado en un medio geoquímico determinado produjeron sistemas capaces de replicarse con una mutación genética la cual origino las diferencias.

Esta definición y evolución de la vida es comprensible según nuestra lógica y conocimiento; pero tan solo el planteo de emular la vida existente, o generar otra forma de vida en base a otra Bioingeniería es un desafío que perdura.

Es por ello que diferentes áreas interdisciplinarias de Investigación tales como la Astrobiología y Biología Sintética se encuentran en crecimiento exponencial; al igual que del conocimiento se ha logrado desarrollos en Biotecnología, la cual aparenta no estar relacionada con las anteriores áreas pero no deja de sorprendernos igualmente. En las próximas secciones intentaremos presentar la temática y relacionarlas.

#### 3.1 Reactantes y condiciones de Reacción en el medio terrestre incipiente.

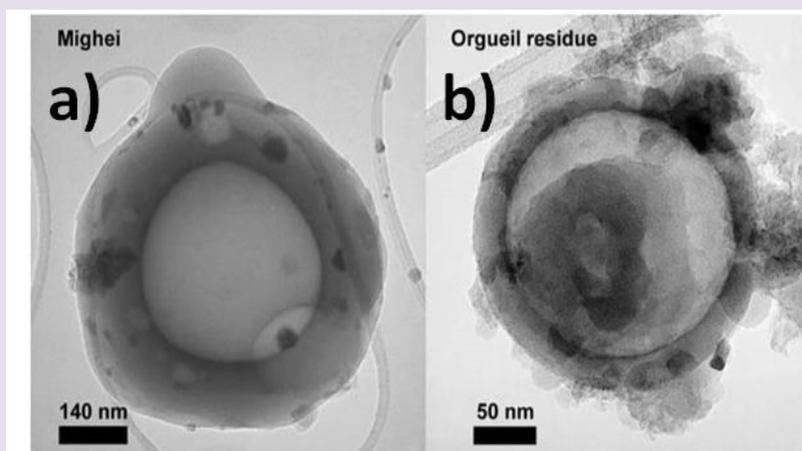
Las condiciones en el incipiente medio terrestre fueron extremas y en ausencia de muchos de los actuales compuestos químicos. En principio una atmosfera anóxica, con llegada de altas radiaciones UV, altas temperaturas, emanaciones de vapores azufrados que dieron origen a nuevos compuestos volátiles, y emanaciones de metano comenzaron a reaccionar para dar nuevos compuestos químicos, mientras el magma candente terrestre comenzaba a enfriarse lentamente.

Para ello no se puede omitir mencionar el experimento de Milkman y de Miller-Urey, 3 el cual consiste en un balón de vidrio contenedor de cantidades mínimas de agua en sus estados líquido y gaseoso, metano gaseoso, dióxidos de

azufre, minerales; y modificado con un sistema eléctrico capaz de producir descargas eléctricas. De esta manera mediante una serie de ciclos de descargas energéticas, fue posible la obtención de las primeras moléculas orgánicas las cuales se agregaron formando pequeñas estructuras vesiculares con una dimensión del orden de los micrómetros, de las cuales se podría haber producido el primer micro-contenedor dentro del cual las reacciones químicas continuaron produciéndose generando nuevos compuestos químicos.

Por otra parte en la actualidad, en el sistema solar y en otros sistemas planetarios han sido detectado materiales carbonáceos,<sup>4</sup> con lo cual además se ha propuesto que también dentro de las condiciones incipientes terrestres podría haber llegado material extraterrestre.<sup>5</sup> Estas teorías son difíciles de comprobar pero con la llegada del meteorito Murchinson CM2 en 1969 del espacio exterior a la tierra (Australia) se iniciaron tareas de investigación al respecto. Del análisis de este meteorito, "condrita carbonácea", se encontraron materiales orgánicos con fórmula general  $C_{10}OH_7ON_3O_{12}S_2$  y  $C_{10}OH_{46}N_{10}O_{15}S_{4.5}$  el cual fácilmente es agregado en medio acuoso (Material Insoluble Orgánico, **IOM**) (Figura 1). Estas composiciones abren las expectativas acerca de la posibilidad de la existencia de la vida en el espacio exterior, al

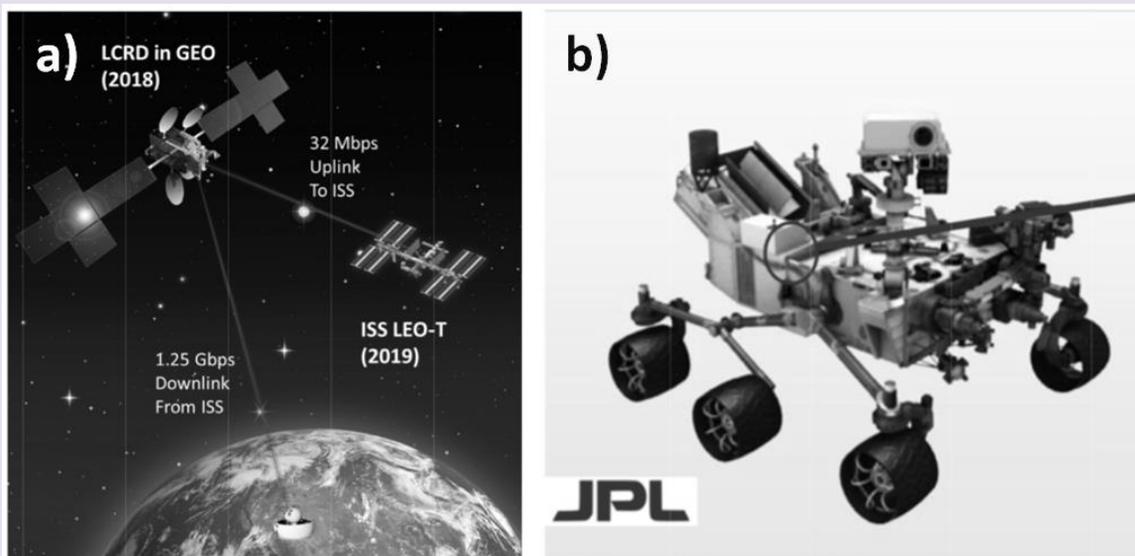
igual que la posibilidad del desarrollo de otras formas de vida y de qué manera podría afectarnos. Sin embargo para dilucidar estos paradigmas de la Ciencia se debe comprender primero como podría haberse desarrollado la misma en nuestro planeta.



**Figura 1.** Nanopartículas extraterrestres obtenidas del Meteorito Murchinson compuestas por un núcleo de condrita carbonácea recubierto por **IOM**. a) Nanomaterial en polvo en ausencia de tratamiento por Mighei et al.; b) Nanopartículas obtenidas mediante tratamiento ácido por Orgueil et al. Publicado con permiso de los autores cita [5]. *The Nature and Distribution of the Organic Material in Carbonaceous Chondrites and Interplanetary Dust Particles*, S. Pizzarello et al. 2006, *Meteorites and the Early Solar System II*.

La influencia de la química orgánica en el auto-ensamblado de proto-estructuras, las interacciones de minerales con compuestos orgánicos fueron importantes variables en la funcionalización y selección en la evolución; y que en la actualidad perduran innumerables cantidades de iones como cofactores enzimáticos los cuales son imprescindibles para el correcto funcionamiento de las células. Dentro de los principales minerales conocidos los cuales pudieron haber tomado lugar en la evolución de proto-células y solo algunos perduraron que podemos mencionar son los siguientes<sup>6</sup>; cristales de Fe, Ni, Co, y Cu (cofactores), minerales conformados por sulfuro (posibles funciones catalíticas), cuarzo, feldespato, zeolitas, olivina, rutilo, aleaciones de metales ferrosos, fosfinas de metales de transición, hidróxidos de metales de transición, hidroxipatita, y diversos carbonatos y boratos. La lista de minerales puede ser muy extensa, y para aquellos interesados en comprender más la temática se debe hacer una revisión a partir de la formación de los diferentes elementos con la teoría del "BIG BANG", la cual trata sobre una condensación de diferentes partículas subatómicas las cuales generaron los diferentes elementos debido a la gran energía circundante generada por una gran explosión u expansión. A partir de allí, los diferentes elementos en un estado de alta energía a temperaturas muy altas, en una superficie terrestre incipiente candente cubierta de lava con una atmósfera anóxica y saturados en carbono y azufre, fueron reaccionando para dar compuestos derivados del azufre principalmente. Estos derivados del azufre por ejemplo poseen propiedades conductoras las cuales pudieron haber sido pro-sistemas de transferencias electrónicas en sistemas organizados proto-celulares. Luego que el manto de la tierra fue enfriándose y formándose una cobertura mineral sólida alrededor de un corazón mineral líquido de lava, al igual que los componentes de la atmósfera fueron cambiados y la aparición del oxígeno tuvo lugar, se produjeron los primeros óxidos tales como dióxido de carbono, dióxido de azufre y dióxido de nitrógeno. Además se pueden mencionar óxido de titanio (rutilo), óxido de aluminio (corundum), silicatos, etc. De igual que las estructuras proto-celulares fueron evolucionando e interaccionando con su medio, los minerales fueron seleccionados según la funcionalidad en mencionados sistemas.

La Investigación en la temática sobre el origen de la vida, acompañado al desarrollo de otras formas de vida y de su existencia en el planeta tierra al igual que en el espacio exterior continúa vigente. Es por ello que en la actualidad, a partir del estudio de exo-planetas y satélites mediante sistemas de comunicación Laser y equipamiento para realizar trabajos de colecta de muestras in-situ tales como robots sensores (Figura 2)<sup>7</sup> continúan en desarrollo. Por ejemplo el estudio del satélite de Júpiter, EUROPA el cual posee actividad hidro-térmica al igual que la tierra<sup>8, 9</sup> y a partir del análisis de polvos espaciales.<sup>10</sup>



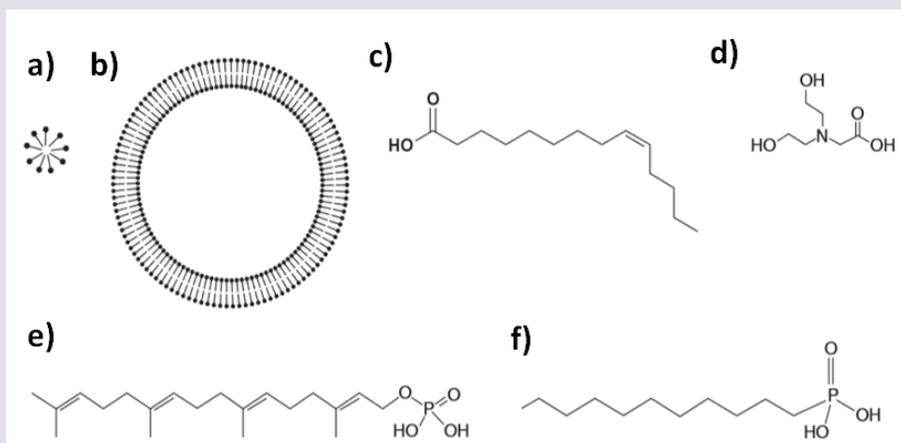
**Figura 2.** a) Sistemas de Comunicación Laser entre la tierra y satélites en el espacio exterior; b) Robot sensor con un dispositivo de comunicación Laser. Publicado con permiso de los autores cita [7]. Free-Space Laser Communication and Atmospheric Propagation XXVII, edited by Hemmat and Boroson et al. 2015, SPIE.

### 3.1 Micelas y Vesículas modificadas como contenedores multifuncionales

Posterior a la formación de los diferentes átomos, y primeras moléculas en base a las interacciones, y reacciones químicas en un medio el cual fue cambiando en el transcurso del tiempo, se formaron las primeras estructuras orgánicas dispersas en un medio acuoso contenedoras de proto-biomoléculas las cuales en el interior comenzaron a interactuar según sus propiedades físico-químicas. Estas estructuras orgánicas debieron haber sido moléculas anfífilas, tales como dodecanol, ácido etanodioico, decilamina, etc. las cuales formaron las primeras primitivas membranas que antecedieron a los fosfolípidos constitutivos de las actuales membranas. En el contexto del origen de la vida, y evolución, el estudio de la estabilidad de mencionadas vesículas como estructuras orgánicas es de interés debido a la necesidad de su funcionalidad contenedora y funcionalización en base a los reactantes y estructuras contenidas. Con el paso del tiempo las primeras biomoléculas fueron obtenidas al igual que la compartimentalización de variadas funciones interconectadas; las cuales dieron origen a los primeros proto-metabolismos. Estas vesículas deberían haber sido estructuras estables para cumplir su función al igual que poseer una permeabilidad selectiva de manera de intercambiar materia y energía con el medio exterior, tales como ciertas moléculas, iones y electrones de manera de producir un ciclo de reacciones auto-sustentable. Es por ello que las vesículas propuestas como proto- células han sido evaluadas sus estabildades en medios extremos tales como pH= 1-11, alta fuerza iónica, temperatura, variaciones en las composición salina.<sup>11</sup> Además, las primeras reacciones catalíticas se desarrollaron probablemente debido al medio rico en minerales en base a la incorporación de Silicio en las estructuras enzimáticas.<sup>12</sup>

### 3.2 Sistemas Vesiculares como modelo de proto-células.

Ensamblajes moleculares dieron origen a los primeros contenedores moleculares y de minerales los cuales actuaron como nano-reactores o micro-reactores, en donde se produjeron los primeros ciclos catalíticos, reacciones químicas tales como formación de cadenas peptídicas, e interacciones no covalentes como las moléculas de RNA y DNA. Moléculas imprescindibles para la transmisión de la información química. Dependiendo del estado de la evolución del desarrollo químico en ambientes terrestres incipientes, serían las estructuras o agregados moleculares que fueron seleccionados por la naturaleza para persistir. Es conocido que moléculas anfifílicas sencillas (las cuales contienen una parte de su estructura apolar y un extremo polar) tales como ácidos orgánicos, fosfóricos, fosfónicos, y alcoholes con cadena hidrocarbonada de longitudes variables, tales como ácido miristoleico, bicino, ácido geranil-geranil-fosfórico, n-decil-fosfónico, entre otros (ver Figura 3).<sup>13</sup>



**Figura 3.** Posibles cadenas anfifílicas proto-bióticas para la formación de vesículas a) micelas; b) vesículas; c) ácido miristoleico; d) bicino; e) ácido geranil-geranil-fosfórico; f) n-decil-fosfónico . Publicado con permiso de los autores cita [13]. P. Walde et al. 2010, *From Self-Assembled Vesicles to Protocells*, Cold Spring Harb Perspect Biol.

La cinética de formación de las vesículas es catalizada por la presencia previa de estas estructuras al igual que superficies de diferentes minerales tienen diferentes efectos, tales como estabilización o desestabilización de las mismas. De igual manera reacciones de polimerización, oxidación-reducción y auto-catalíticas, fueron producidas en el interior de las mismas, compartimentalizando de esta manera diferentes funcionalidades. De esta manera el origen de la evolución y diferenciación celular fue realizado. Es por ello que diversos grupos de investigación en el origen de la vida, estudian la interacción de vesículas de diferentes composiciones con moléculas de RNA, las cuales podrían haber generado organelas celulares como los ribosomas. Esto podría haber ocurrido debido al efecto catalítico de la polimerización de RNA producido en el interior de estructuras vesiculares, al igual que la presencia de RNA en la membrana incrementa la transferencia de biomoléculas tal como el triptófano. A partir de este sistema sencillo de algunos componentes surgen otras posibles reacciones que se podrían haber producido, mediante un sistema auto-catalítico sustentable con la capacidad de dividirse mediante la desagregación y agregación de las vesículas. Fenómeno el cual es conocido, que se produce fácilmente en determinadas condiciones. Posteriormente estas vesículas modificaron su composición según su estabilidad, permeabilidad, funcionalidad, y permitieron el pasaje de otras moléculas, iones y transferencia de carga electrónica. La próxima etapa en la evolución fue la replicación sustentable,

acompañada de una constante evolución en base a la selección natural en relación a su función en un determinado medio. Para ello la molécula la cual contuvo dicha información desde un inicio fue el ARN, el cual es capaz de insertarse en la membrana y de esta manera continuar su ruta metabólica. En lo que respecta a las transferencias electrónicas Sahai et al. Investiga acerca de la participación de nanopartículas minerales naturales<sup>14</sup> y sintéticas semiconductoras, tales como  $\text{SCd}$  y  $\text{TiO}_2$ , en reacciones de transferencia electrónica transmembrana<sup>15</sup> como modelo de proto-metabolismos (Figura 4), al igual que la participación en la replicación del RNA.

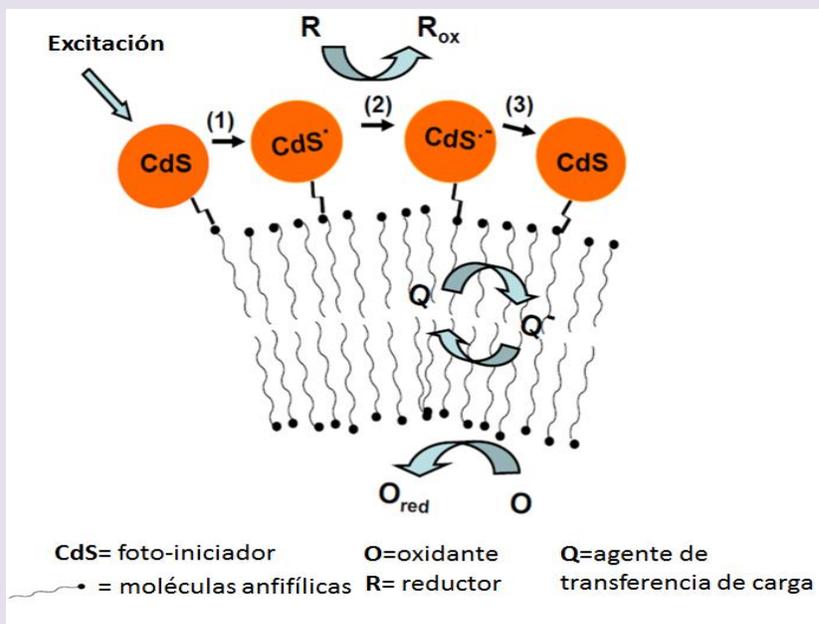
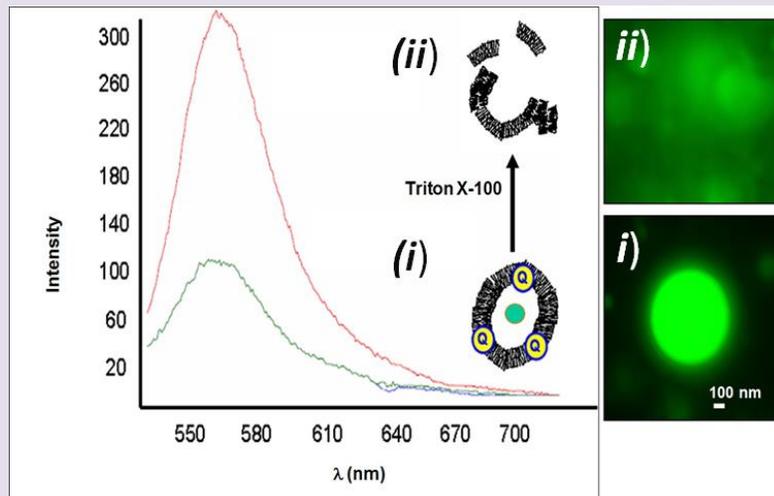


Figura 4. Esquema de Vesículas modificadas aplicadas a RET. Publicado con permiso de los autores cita [15]. *Trans-Membrane Electron Transfer (TM-ETR) promoted by Membrane-Associated Photocatalytic Minerals*, A. G. Bracamonte, N. Sahai. SCOL (Simons School Collaboration on the Origin of Life) 2014 Meeting, New York, USA.

Para realizar esta Investigación es de vital importancia la estabilidad de las vesículas como contenedoras de material orgánico e inorgánico en la compartimentalización, hermeticidad e intercambio selectivo con el medio de energía y materia de manera de evolucionar y conservar su funcionalidad sustentable es de vital importancia. Es por ello que estudios de estabilidad y propiedades Luminiscentes han sido realizados con interesantes resultados con proyecciones en Biotecnología<sup>16, 17</sup> (Figura 5).



**Figura 5.** Estabilidad de Vesículas fluorescentes con membranas modificadas. Publicado con permiso de los autores cita [16]. A. G. Bracamonte, N. Sahai, *Transmembrane Electron Transfer Reaction assisted by Semiconductor Nanoparticles*. Gordon Research Conferences, 2014, Galveston Island, Texas, USA.

## 4 Biología Sintética

### 4.1 Síntesis de Biopolímeros y Auto-ensambles Moleculares como sistemas de transferencia de nueva información genética.

En la evolución del Origen de la Vida simultáneamente ocurrió la aparición de polímeros y auto-ensambles moleculares los cuales fueron las primeras estructuras con la capacidad de transferir información química en base a sus interacciones moleculares. A partir de esta observación lógica, aparece una nueva área de Investigación dentro del estudio del Origen de la Vida: Creación de Vida Artificial (ALife) en base a Química Artificial (AChem). Para lo cual temas como la síntesis de unidades monoméricas que formen polímeros, similares a los actuales núcleo-bases que conforman el ADN son de alto impacto. Es por ello que síntesis de biopolímeros de cadenas lineales, proteínas, poliésteres, polisacáridos y poli-nucleótidos<sup>18</sup> de Xeno-ácidos nucleicos o núcleo-bases sintéticas<sup>19, 20</sup> modificadas son de gran interés. Por otra parte el cálculo, modelado y redes de algebra booleana permiten predecir teóricamente si los mencionados fenómenos de interacción producen una interacción favorable para la transmisión de información y otros comportamientos deseados como la auto-catálisis.

De manera similar estudios relacionados con la incorporación de Biomoléculas de RNA en sistemas organizados<sup>21</sup>, su estabilidad<sup>22</sup> e interacción con diferentes superficies nano-estructuradas inorgánicas<sup>23</sup> tales como minerales es de alto interés en la temática.

Luego, si estos fenómenos son favorables, se debe evaluar el efecto en su entorno químico, y de esta manera si es posible generar una cadena de reacciones a partir de

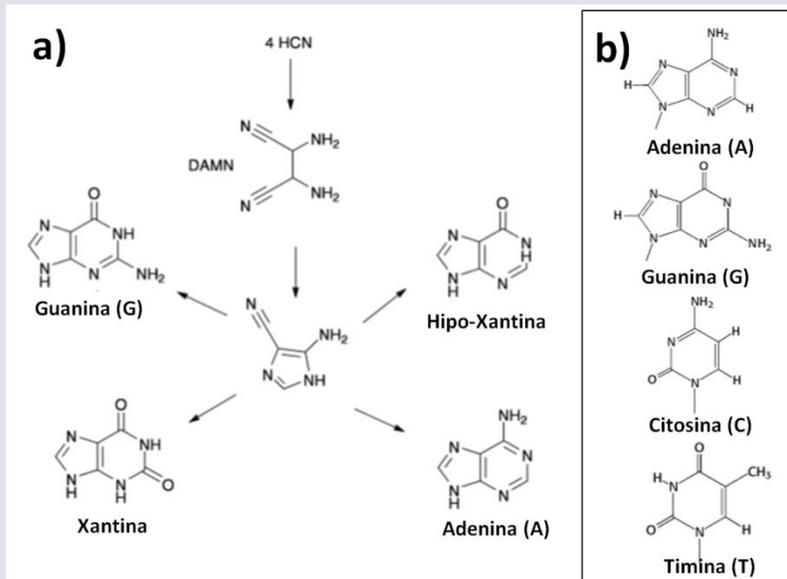
mencionadas interacciones generando de esta manera auto-catálisis y proto-metabolismos auto-sustentables.

Es por ello que si como seres humanos somos capaces de plantearnos este desafío seguramente el planteo de la existencia de genética extraterrestre no quedaría excluida al igual que las aplicaciones de Nanotecnología y Biotecnología a todos los niveles de nuestras vidas.

#### 4.2 Genética extraterrestre

En el meteorito Murchinson CM2, además de materiales carbonáceos y minerales, fueron encontrados más de 1000 aminoácidos y material constitutivo de DNA y RNA, tal como nucleótidos en ausencia de azúcares y grupos fosfatos. Por otra parte, en la Antártida también han sido encontrados meteorito CM condritos los cuales contenían tres núcleo-bases análogas con diferente estructura química a las contenidas en los sistemas biológicos presentes en el planeta tierra.<sup>24</sup> Las estructuras análogas inusuales encontradas en diversos meteoritos llegados del espacio exterior, fueron principalmente tres: purinas, 2,6-diaminopurinas y 6, 8-diaminopurina, las cuales no son encontradas en la tierra. Estas bases pueden ser formadas mediante un mecanismo de polimerización de ácido cianhídrico (HCN), en donde las concentraciones relativas de agua, urea y HCN determinan la distribución de núcleo-bases. Esta vía sintética es relativamente sencilla y podría haber sido igualmente el mecanismo desarrollado en el planeta tierra (Figura 6). A simple vista resulta sencillo ver que la base de la vida es a partir de moléculas sencillas, pero si se intenta reproducir dicho fenómeno sintéticamente aun con los avances de la tecnología llegaremos a la conclusión que es un proceso mucho más complejo de lo que aparenta ser cuando se plasma el conocimiento en un texto.

Un dato interesante a tener en cuenta con nuestra biología de manera de poder realizar proyecciones a otros tipos de organismos está relacionado con el origen de la diversidad observada en el ser humano la cual es producida por tan solo diferencias del 0.1-1.0 % del genoma humano completo (longitud lineal aproximada de 2 mts condensada en el núcleo celular). Si bien este porcentaje es bajo involucra entre  $20 \times 10^3$ - $2 \times 10^6$  pares de bases (1 nm 2 bases) con diferentes combinaciones.<sup>25</sup>



**Figura 6.** a) Esquema de síntesis de núcleo-bases a partir del ácido cianhídrico. Publicado con permiso de los autores cita [21] Burton et al., *Understanding prebiotic chemistry through the analysis of extraterrestrial amino acids and nucleobases in meteorites*, Chem. Soc. Rev. 2012. b) Estructuras químicas de los monómeros que conforman el ADN en los sistemas biológicos actuales en el planeta tierra.

## 5 Biotecnología.

La Biotecnología es una área muy amplia con diferentes aplicaciones, pero desde la perspectiva del diseño e Ingeniería a una escala nanométrica la Nano-Biotecnología aporta una inmensa cantidad de Desarrollo e Investigación con las más variadas aplicaciones; las cuales pueden ser a partir de la modificación genética de micro-organismos para su aplicación en bioprocesos, generación de moléculas específicas, degradación de compuestos, etc. en base a la utilización de su maquinaria enzimática; hasta la síntesis de Nanoestructuras multifuncionales las cuales participan, modifican y alteran la dinámica de los sistemas biológicos con una consecuente mejora en una determinada respuesta. A partir del conocimiento del genoma humano, al igual que de otros seres vivos, genómica de plantas, etc. es posible mediante la utilización de técnicas y metodologías de genética alterar e influenciar el normal desarrollo evolutivo de una determinada especie. De esta manera se ha logrado diversos productos esenciales para la vida del ser humano con características y propiedades los cuales no son encontrados en la naturaleza. Por supuesto, que durante el desarrollo de los diversos productos el debate ético estuvo en auge; y aún continúa sobre la temática consecuencia en la alteración evolutiva de las especies y su medio. Pero no hay que olvidar que esta alteración de la evolución es a partir del conocimiento generado por sistemas altamente organizados llamados seres vivos. Es por ello que el debate final es acerca de los riesgos de auto-destrucción con la modificación en la evolución.

Es por ello que la Biotecnología es una área de la Ciencia Multidisciplinaria, la cual involucra diferentes temáticas de alto impacto. Por nuestra parte, es de nuestro interés comprender como ha evolucionado y desarrollado la mínima unidad de vida, la célula, conocer sus mecanismos y controlar algunos de sus procesos según necesidad.

### 5.1 DNA auto-ensamblado con diferentes aplicaciones.

La molécula de ADN, Ácido desoxirribonucleico, es la molécula más importante e imprescindible en el desarrollo de la vida. En su secuencia está contenida toda la información del ser vivo para su desarrollo. Posee una versátil estructura química la cual puede ser modificada y utilizada para la construcción de Nanoestructuras, que se incorporen en los sistemas vivos con una determinada funcionalidad tales como dispositivos con memoria, superficies biocompatibles, control luminiscente, arreglos moleculares en 3D con un control exacto de las longitudes en el orden de los nanómetros; al igual que para el estudio y desarrollo de la Genómica, Biosensores, Bio-Imágenes y diagnóstico, Microbioma, bacterias y generación de patógenos, Nanomedicina personalizada.

En esta temática relacionada con NanoBioestructuras se puede mencionar ensamblajes del tipo Origami de ADN con los cuales pueden prepararse superficies espacialmente controladas generando patrones en 2D y 3D según necesidad.<sup>26</sup> Debido a su estructura

diferentes agentes intercalantes fluorescentes pueden incorporarse, al igual que la ubicación de Nanopartículas a diferentes distancias según necesidad. De esta manera Meta-materiales, dispositivos electrónicos, dispositivos para generación de memorias basadas mediante transferencias foto-electrónicas mediante el control espacial de moléculas orgánicas foto-aceptoras y Nanocompositos semiconductores, Nanomateriales aplicados a Nanofotónica mediante Fluorescencia Incrementada por el Metal (**MEF**),<sup>27</sup> al igual que en base a sus propiedades semiconductoras han sido incorporadas en OLEDs.<sup>28</sup>

## 5.2 Biosensores aplicados a Genómica y Bio-moléculas.

Nanomateriales construidos con materiales biológicos para el diseño de dispositivos Nano-biotecnológicos aplicados a la detección de ADN en muestras reales en base a metodologías más rápidas y efectivas que las actuales es un desafío con un alto impacto. En esta área Boudreau et al. ha diseñado un Nano-Biosensor para la detección de ADN. El mismo está basado en dos fenómenos acoplados, Reacción de Transferencia de Energía acoplado a la Fluorescencia Incrementada por el Metal (MEF). Para lo cual se desarrolló una Nanopartícula de plata recubierta con un espaciador polimérico con propiedades dieléctricas apropiadas para la conducción electrónica y transferencia de energía. En una primera etapa se realizó la cobertura fluorescente aceptora de energía transferida mediante la excitación de un polímero de tiofeno adsorbido (Figura 7).

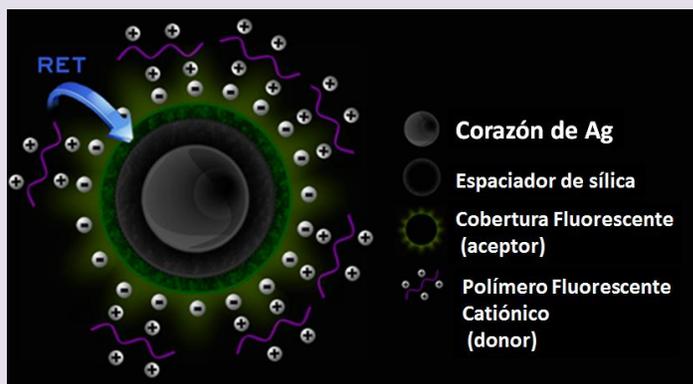


Figura 7. Nanopartícula Ultra-Luminiscente basada en Transferencia energía **RET** (Reaction Electron Transfer=Reacción de Transferencia Electrónica) y la Fluorescencia Incrementada por el Metal (**MEF**). Corazón metálico de Plata de 50 nm y cobertura de sílica de 7 nm. Publicado con permiso de los autores cita [27]. Boudreau et al. 2014, Review: Advances in Chemistry.

De esta manera se obtuvo a partir de una transferencia de energía, una emisión luminiscente por la cobertura aceptora incrementada por la presencia del metal.<sup>29</sup> Luego, en una segunda etapa se utilizó la Nanopartícula aceptora como plataforma para la modificación covalente con moléculas de ADN complementaria al gen a detectar (Figura 8 a) A). Luego se adicione moléculas de tiofeno que interaccionaron con las simples hebras con propiedades

luminiscentes disminuidas (Figura 8 a) B), las cuales en presencia de la hebra complementaria son incrementadas. De esta manera mediante un sistema en flujo de Citometría mediante Imágenes con detección fluorescente (Figura 8 b) fue posible detectar eventos de detección de moléculas de ADN individuales (Single Molecule Detection, SMD). Además mediante este Biosensor fue posible la detección del gen SRY, el cual determina el sexo en el ser humano, a partir de muestras reales de sangre.<sup>30</sup>

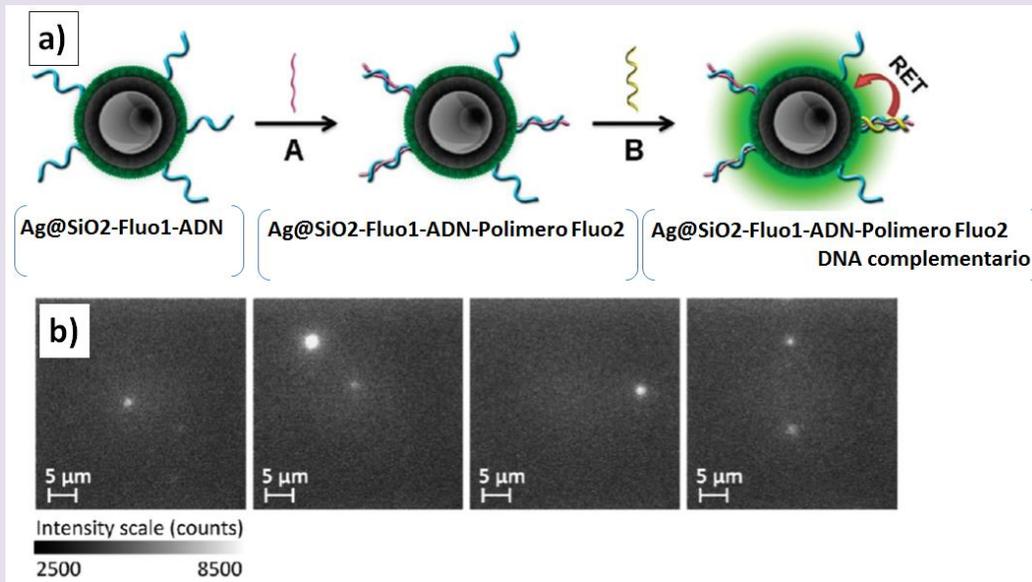
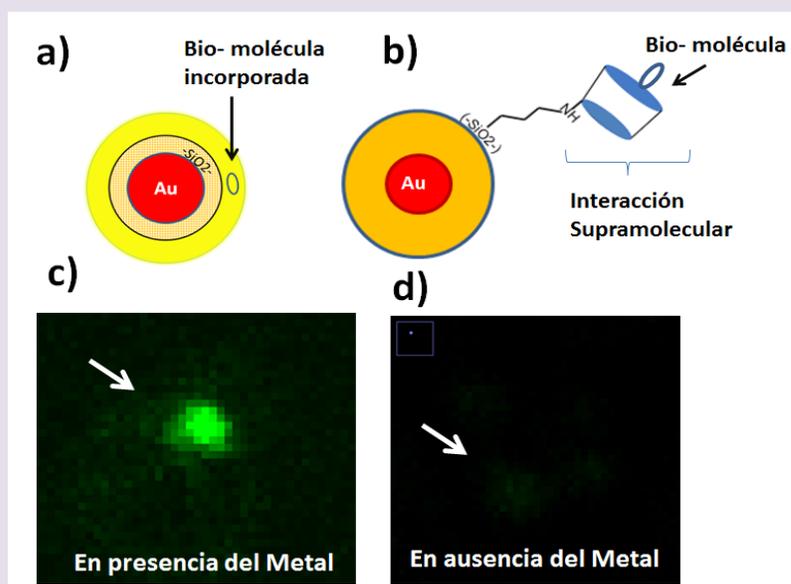


Figura 8. Esquema de detección Genómica basada en **RET** y **MEF**: a) El Biosensor mediante la modificación química de una Nanopartícula de Plata modificada con espaciador de sílica, cobertura fluorescente aceptora (Fluo1) y unión covalente de hebras de ADN. [A] Adición de Polímero Fluorescente que interacciona con la simple hebra unida sobre la Nanopartícula, y que en presencia de [B] la hebra complementaria de ADN incrementa su rendimiento cuántico debido a un cambio en su conformación. b) Seguimiento de eventos Ultraluminiscentes de detección de hebras individuales de ADN mediante Citometría en flujo y detección mediante Imágenes. Publicado con permiso de los autores cita [29, 30]. Boudreau et al. ACS Nano 2011, Analytical Methods 2013.

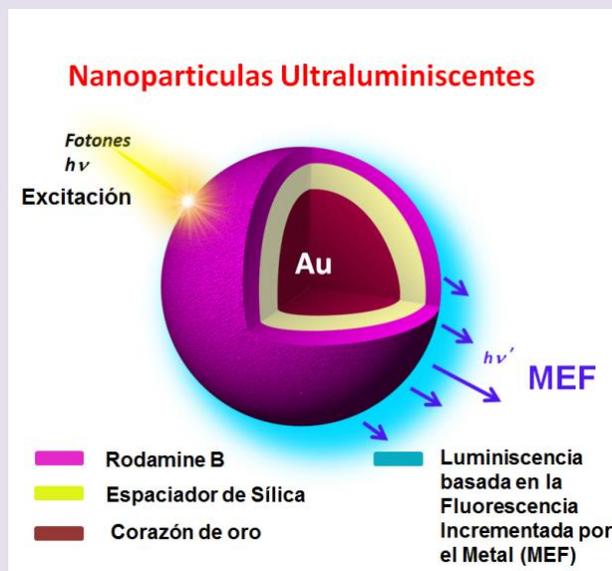
En esta temática de alto impacto relacionada con la detección de moléculas individuales mediante la generación de Nanolmágenes mediante la técnica de Fluorescencia incrementada por el Metal se encuentra trabajando Bracamonte et al.. Para ello en este momento se está desarrollando una prueba de concepto de detección Ultra-sensible de moléculas individuales (SMD) en base a Nanopartículas metálicas biocompatibles modificadas químicamente con coberturas fluorescentes y sistemas Supramoleculares mediante Microscopía Fluorescente (Figura 9 (a) y 9 (b)).<sup>31</sup>



**Figura 9.** Nanoestructura Supramolecular Ultraluminiscente conformada por un corazón metálico de Oro y cobertura de sílica como plataforma de modificación química aplicada a detección individual de moléculas mediante Microscopía de Fluorescencia: a) Corazón de Oro de 40 nm y cobertura de sílica de 6 nm y b) Corazón de Oro de 40 nm y cobertura de sílica de 6 nm modificada con un macrociclo con la capacidad de formar complejos de inclusión con diferentes moléculas (beta-ciclodextrina: oligosacáridos cíclicos de glucosa) Publicado con permiso de los autores cita [31]. Bracamonte et al. 2018, *Frontiers in Drug, Chemistry and Clinical Research* 2018.

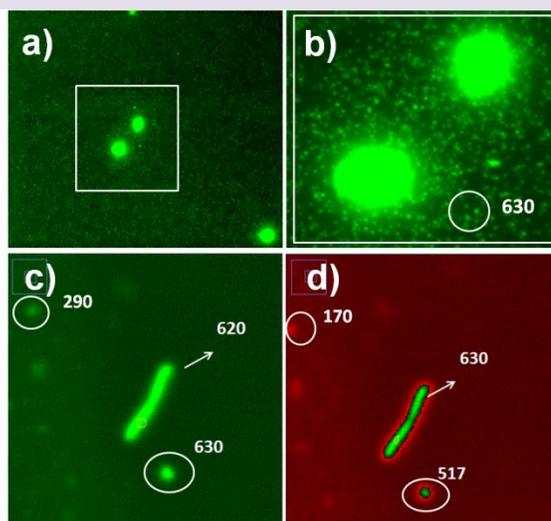
### 5.3 Dispositivos Luminiscentes aplicados a la generación de Bio-Imágenes.

La generación de Imágenes e información a partir del análisis de las mismas ha tenido una gran impacto en diversas áreas de la Ciencias. Es por ello que Bracamonte et al. actualmente está en el desarrollo de Dispositivos Luminiscentes Nanofónicos generados a partir de Nanoestructuras Ultraluminiscentes con la capacidad de controlar su intensidad mediante diferentes combinaciones de componentes acoplados a una activación óptica y transferencias de energía de manera de alcanzar óptimos rendimientos cuánticos. Pudiendo controlar la emisión de Fluorescencia, Luminiscencia, Químio-Luminiscencia, Fluorescencia Incrementada por el Metal (Figura 10 y Figura 11 a) y b), siendo posible de esta manera mediante la Biofotónica obtener Biolmágenes con diferentes niveles de resolución según el estudio a realizar.<sup>32</sup>



**Figura 10.** Nanoestructura Ultraluminiscente ( $Au@SiO_2-RhB$ ) aplicada a detección individual de bacterias. a) Esquema de Nanopartícula Ultraluminiscente basada en un corazón metálico de Oro de 40 nm y cobertura de sílice de 10 nm. Publicado con permiso de los autores cita [32]. Bracamonte et al. 2017, RSC Adv.

Por ejemplo el marcado Ultraluminiscente de Bacterias permite la detección de Bacterias individuales (Figura 11.c y 11.d) mediante sistemas en flujo y generación de Biomágenes con la captura instantánea mediante cámaras fotográficas acopladas. Para ello es necesario Nano-estructuras con mayores dimensiones acompañadas con propiedades Ultraluminiscentes; sin embargo si es necesario el estudio más en detalle de membranas, menores dimensiones y altas intensidades son requeridas para mejorar la resolución de las bio-superficies.<sup>33</sup>



**Figura 11.** a) y b) Nanopartículas Ultra-Luminiscentes Au@SiO<sub>2</sub>-RhB (corazón de oro de 40 nm, espaciador de sílica 7-9 nm); c) y d) Microscopia Laser de Fluorescencia de bacterias de *Escherichia Coli* modificadas con Nanopartículas Ultraluminiscentes. Los valores indican intensidades de Luminiscencia de la bacteria marcada Luminiscentemente. Edición de Imágenes mediante ajustes de intensidades "Look at Table"=LUT: LUT verde para a) b) y c) y LUT rojo y verde para d). Publicado con permiso de los autores cita [33]. Bracamonte et al. 2018, *Journal of Nanophotonics*.

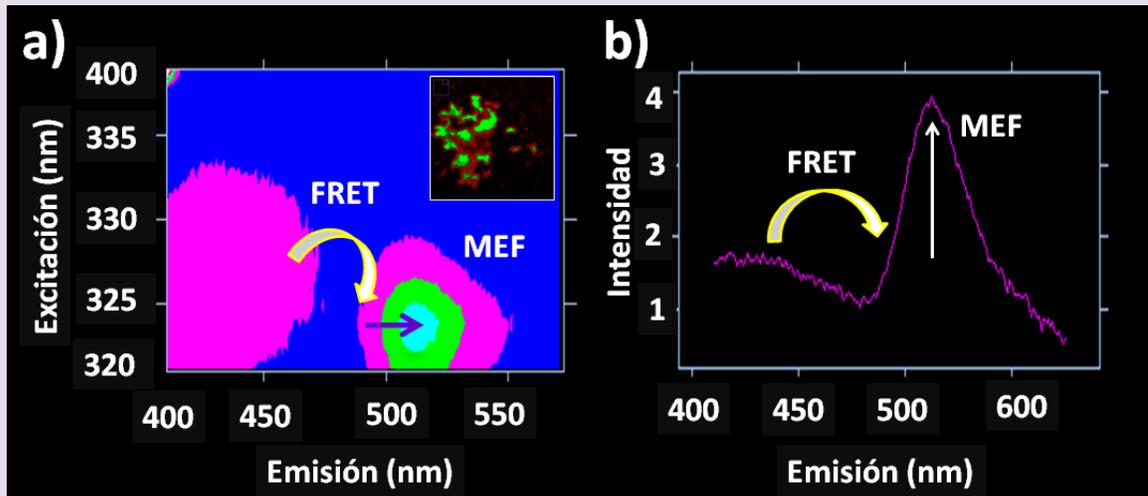
## 6. Proyecciones Futuras

La Biotecnología es un área de la ciencia la cual está en constante crecimiento y es muy amplia debido a la gran variedad de aplicaciones. Por nuestra parte estamos interesados en el control, amplificación y transducción de señales Luminiscentes, al igual que emisiones naturales Bioluminiscentes. Por otra parte, las señales celulares en diferentes procesos biológicos son de muy baja intensidad lo cual es un desafío realizar mediciones en vivo. Es allí en donde desarrollos en Nano-Biotecnología pueden incorporarse, según necesidad basados en Nanoestructuras Ultraluminiscentes de reducidas dimensiones. Estos desarrollos aplicados a Biotecnología poseen una base de Desarrollo e investigación en Nanotecnológica, tal como Nano y Microcircuitos los cuales sean componentes de sistemas de detección para afrontar mencionados desafíos. Para ello la síntesis de nuevos materiales y meta-materiales es imprescindible, al igual que de su incorporación en guías de ondas de Luz clásica y no-clásica sobre soportes de sílica.<sup>34</sup> Es por ello que nos encontramos realizando Investigación y desarrollo relacionado con Nanomateriales aplicados a dispositivos Luminiscentes, Ultraluminiscentes y Bioluminiscentes.

Una estrategia en actual desarrollo para la generación de Biomágenes de bacterias las cuales son intrínsecamente con propiedades fluorescentes débiles que mediante el marcado de su membrana con Nanopartículas con propiedades Ultraluminiscentes compuestas por una o más combinaciones de coberturas emisoras incrementadas por la presencia de un corazón metálico, se puede transferir la energía emitida por la estructura biológica (**Bio**) (ver Imagen 12.a) ) a las Nanoestructuras ubicadas sobre su superficie mediante el mecanismo de Reacciones de Transferencia de Energía de Förster (**FRET**) mecanismo denominado **Bio-FRET**. Esta energía luego puede ser incrementado por una segunda cobertura fluorescente interior aceptora con mayor rendimiento cuántico implícito; la cual re-emite y excita vía **FRET** a una cobertura **MEF** (ver Figura 12.b). En base a esta estrategia Bio-Imágenes Ultraluminiscentes mediante Microscopia Laser de Fluorescencia pudieron obtenerse mediante la deposición sobre Ciano-Bacterias las cuales poseen interés biológico y medioambiental por su toxicidad y rápido crecimiento en medios anóxicos (Imagen inserta 12.a).<sup>35</sup>

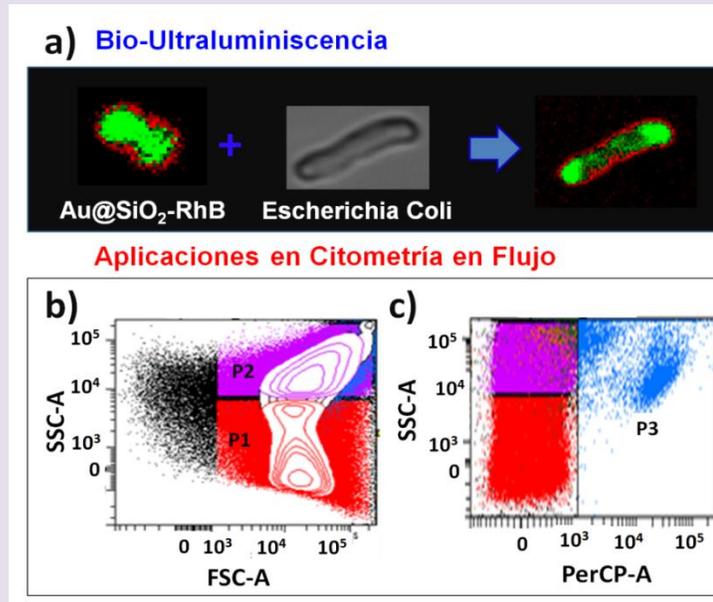
Mencionadas estrategias de incremento y transferencia Luminiscente, pueden ser proyectadas a la fabricación de Nano-dispositivos Multifuncionales con diversas aplicaciones que pueden ser desde PLEDs (dispositivos lumínicos emisores plasmónicos = Plasmonic Light Emitter devices) hasta dispositivos para determinaciones Ultrasensibles de moléculas individuales en base a la generación de Nanoláseres acoplados a emisiones **MEF**; hasta

aplicaciones comerciales actuales en el mercado en instrumentación disponible en Laboratorios de Análisis Clínicos.



**Figura 12.** Detección incrementada de Bio-estructuras mediante Transferencia de Energía de Förster (FRET) acoplada a Fluorescencia Incrementada por el Metal (MEF) mediante el diseño de Nanopartículas multifluorescentes. a) Fluorescencia 3D. Emisión de Bacteria a 420 nm y energía transferida mediante FRET acoplado a MEF a (490-550) nm. Imagen de incorporada de reducida dimensión muestra una Biomágen obtenida mediante Microscopía de Fluorescencia; b) Espectro de fluorescencia de la Nano-Bioestructura Ultraluminiscente Publicado con permiso de los autores cita [35]. Bracamonte et al. 2018, Labroots Conferences.

Por ejemplo, es de nuestro interés la detección de microestructuras biológicas individuales en sistemas flujo con detección y diagnóstico por imágenes, tal como citometría en flujo debido al reducido volumen de muestra y tiempos de análisis. Por nuestra parte podemos aportar a las metodologías existentes diversas Nanoestructuras obtenidas como agentes marcadores fluorescentes debido a su versatilidad para la bioconjugación y control de propiedades Luminiscentes según el nivel de información buscado. Para ello, por nuestra parte hemos utilizado Nanoestructuras Ultraluminiscentes con dimensiones menores a los 100 nm para la generación de Biomágenes de bacterias de Escherichia Coli (Figura 13.a),<sup>36</sup> las cuales han permitido mediante Citometría en flujo con detección Fluorescente y excitación Laser su detección y cuantificación (Figura 13.b). Como se puede observar en la Figura 13.a, mediante la deposición de mencionadas partículas se logró una buena calidad de Imagen, de la cual dependiendo de las propiedades luminiscentes de los Nanomarcadores fue la información obtenida. Mencionadas Nanopartículas poseen un alto valor agregado, debido a su versatilidad sintética, superficie bioconjugable, y propiedades Luminiscentes controladas en todo el espectro electromagnético.



**Figura 13.** a) Esquema de marcado Ultraluminiscente de Bacterias Escherichia Coli mediante Au@SiO<sub>2</sub>-RhB, b) Gráficos de Citometría en flujo: SSC (Side-scattered light = proporcional a la granularidad o complejidad estructural) vs FSC (Forward-scattered light= proporcional a la superficie de la célula), c) Gráfico SSC vs Per-RCP (Per-CP=filtro de emisión de fluorescencia de 650 nm). **P1 (región roja)** and **P2 (región violeta)** corresponden a bacterias no-marcadas y marcadas Ultraluminiscentemente con filtro de emisión a 530 nm. **P3 (región azul)** distribución de bacterias marcadas Ultraluminiscentemente s colectando la emisión con filtro a 650 nm. El Laser de excitación fue de 488 nm. Publicado con permiso de los autores cita [36]. Bracamonte et al. 2018, SPIE Conferences.

Por ultimo proyectamos utilizar Nanoarquitecturas aplicadas a desafíos y necesidades actuales tales como genotipage, detección molecular individual en muestras reales con y sin tratamiento previo, al igual que la detección en tejidos de organismos vivos (“In vivo”) de eventos biológicos. Para ello será necesario realizar tareas de Investigación y Desarrollo en áreas multidisciplinarias, tales como Nanomateriales, Metamateriales, Nanofotónica y Biofotónica para lo cual incorporarán conceptos e ideas de evolución y Origen de la Vida.

### 3 Conclusiones

El origen de la Vida ha sido basado en interacciones favorables constructivas entre los distintos componentes de los sistemas vivos. Es por ello que a partir de interacciones entre los diferentes elementos se formaron las primeras moléculas que luego formaron los primeros compartimentos, llamados proto-células, en los cuales se continuaron produciéndose interacciones y reacciones químicas generándose ciclos iterativos y concatenados auto-sustentables, los cuales pasaron por un proceso evolutivo para la generación de Vida. Este

proceso evolutivo continúa vigente, y a partir del conocimiento en áreas de Ciencias de la Vida se han producido además de Biomateriales con diferentes aplicaciones una construcción de lógica la cual ha permitido mimetizar a partir de los sistemas vivientes componentes con una determinada funcionalidad en base a materiales sintéticos.

## **4 Materiales y Métodos**

### **4.1 Sistemas vesiculares modificados como modelos de proto-células**

Para la síntesis de los sistemas Organizados, tal como vesículas, micelas y complejos de inclusión se preparan soluciones de cada uno de los componentes a diferentes niveles de concentraciones en diferentes solventes según la metodología de trabajo. Luego se realizan las mezclas correspondientes de manera de controlar las relaciones moleculares, la dinámica molecular, la dimensión, propiedades estructurales, etc. para finalmente obtener el sistema supramolecular deseado. La modificación superficial de las vesículas fueron realizadas mediante técnicas de Bioconjugación las cuales involucran reacciones de química orgánica, al igual que mediante interacciones no covalentes. Según la química de superficie de los diferentes materiales, se realizaron las modificaciones superficiales necesarias para favorecer la interacción deseada. De esta manera se logró obtener materiales híbridos a partir de materiales inorgánicos y orgánicos con nuevas propiedades confiriéndole de esta manera funcionalidades específicas. Mediante esta metodología fue posible la combinación de materiales inorgánicos naturales tales como minerales con diferentes propiedades con vesículas sintéticas conformadas por biomoléculas. Las mismas fueron utilizadas como Nanocontenedores para el estudio de estabilidad estructural, reacciones de transferencia de energía, el estudio de inserciones de biomoléculas tales como RNA y estudios de transferencia de materia a través de su membrana.

### **4.2 Síntesis de Nanopartículas metálicas modificadas con polímeros como plataformas Luminiscentes y de Bioconjugación**

Las Nanopartículas metálicas se sintetizan mediante reacciones de reducción las cuales involucran diferentes metodologías en medios heterogéneos de manera de inducir geometrías y dimensiones definidas. En general estas Nanopartículas quedan dispersas y estabilizadas en el medio de reacción, pero es conveniente dependiendo de la aplicación la modificación química superficial. Según el material constitutivo de la Nanopartícula será la estrategia sintética para lograr su cobertura. Pueden utilizarse enlaces no covalentes, interacciones de Van der Waals, interacciones iónicas, y enlaces covalentes, coberturas poliméricas. Luego mencionadas Nanopartículas modificadas pueden ser utilizadas como plataformas para el diseño y síntesis de Nanoestructuras Multifuncionales. Además Nanopartículas poliméricas orgánicas se sintetizan mediante reacciones de polimerización. Según la constitución monoméricas de los materiales poseerán variadas propiedades y una gran versatilidad sintética para su posterior modificación superficial según la aplicación final del Nanomaterial. Además, Nanocompositos de sílica con excelentes propiedades dieléctricas para el diseño de materiales Fotónicos se realizaron mediante métodos sol-gel.

Para el Biomarcado Ultraluminiscente de Bacteria de Escherichia Coli se realizó mediante la adición de Nanoestructuras Ultraluminiscentes conformadas de un corazón

metálico de oro de 40 nm modificado con cobertura de sílica de 6-9 nm modificada con Rhodamina B a una dispersión bacteriana de concentración intermedia. Siendo una dispersión coloidal bacteriana concentrada la que contiene aproximadamente  $1 \times 10^8$  bacteria con una Absorbancia a 625 nm = 0.2 según la escala de Mc Farland.

Para la síntesis de Estructuras con propiedades multi-Luminiscentes se realizaron combinaciones de pares fluoróforos complementarios para la inducción de la Transferencia de Energía de Förster (FRET) acoplado a rendimientos cuánticos crecientes y propiedades plasmónicas tales como Fluorescencia Incrementada por el Metal (MEF), MEF Espacialmente Direccionada y Dispersión de Luz Incrementada por la Superficie Metálica (SERS).

### 4.3 Síntesis de Nano-Biomarcadores Luminiscentes para la generación de Imágenes

La síntesis de los Nano-Biomarcadores Ultraluminiscentes fueron obtenidos según técnicas desarrolladas y publicadas. La superficie de las Nanopartículas fueron utilizadas como plataformas para su Bioconjugación según necesidad mediante procedimientos y técnicas de Bioconjugación según la microestructura biológica objetivo. De igual manera las propiedades Luminiscentes pudieron ser modificadas y controladas según aplicación e información deseada a obtener mediante la generación y diagnóstico de Biomágenes. Esta parte del proyecto aún continúa en progreso.

#### Agradecimientos

Se agradece por la estadía Post-doctoral a la Profesora Nita Sahai en su laboratorio en Departamento de Ciencias de los Polímeros, Centro de Investigación en Polímeros Good Year, e Instituto de Astrobiología de la NASA, Universidad de Akron, Ohio, Estados Unidos en el período 2013-2014. \*

Se agradece al Profesor Denis Boudreau, Centro de Óptica y Fotónica Laser y Departamento de Química, Universidad Laval, Quebec, Quebec, Canadá por el actual trabajo de Investigación y Desarrollo en colaboración.

De igual manera se agradece a la Profesora Dra. M. Valeria Amé, Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Argentina por el actual trabajo en colaboración relacionado con la generación de Biomágenes de estructuras biológicas de interés clínico y medioambiental.

\*Nota: Foto tomada en el Centro Espacial de NASA, Houston, Texas, USA (Sitio de donde partió la primera nave espacial con destino a la Luna).

<https://www.nasa.gov/centers/johnson/home/index.html>

<https://spacecenter.org/>



## Bibliografía

---

- 1 Joyce, G. F. Foreword. In *Origins of Life: The Central Concepts*; Deamer, D. W., Fleischacker, G. R., Eds.; Jones and Bartlett Publishers: Boston, 1994; pp xixii.
  - 2 Del Bianco, C.; Mansy, S. S.; *Acc of Chem Res* 2012, 45, 2125–2130.
  - 3 Hill HG, Nuth JA, *The catalytic potential of cosmic dust: implications for prebiotic chemistry in the solar nebula and other protoplanetary systems. Astrobiology.* 3, 2 (2003) 291–304.
  - 4 R. Courtin, R. Wagener, C. P. McKay., J. Caldwell, K. H. Fricke, F. Raulin, P. Bruston, *UV spectroscopy of Titan's atmosphere, planetary organic chemistry and prebiological synthesis. II. Interpretation of new IUE observations in the 220– 335 nm range, Icarus,* 90 (1991) 43–56
  - 5 S. Pizzarello, G. W. Cooper, G. J. Flynn, *The Nature and Distribution of the Organic Material in Carbonaceous Chondrites and Interplanetary Dust Particles, Meteorites and the Early Solar System II,* 1 (2006) 625-621.
  - 6 H. J. Cleaves, A. M. Scott, F. C. Hill, J. Leszczynski, Nita Sahai, R. Hazen, *Mineral–organic interfacial processes: potential roles in the origins of life, Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 5502–5525.
  - 7 *Free-Space Laser Communication and Atmospheric Propagation XXVII*, edited by Hamid Hemmati, Don M. Boroson *Proc. of SPIE Vol. 9354, 93540E* (2015) 1-6. doi: 10.1117/12.2087132
  - 8 *Labroots News webpage: <https://www.labroots.com/trending/space/3239/jupiter-s-moon-europa-earth-like-ocean-chemistry>*
  - 9 S. Vance, K. Hand, R. Papalardo, *Geophysical controls of chemical disequilibria in Europa, Geophys. Res. Lett.,* 43 (2016) 4871–4880.
  - 10 *Émission de la Radio Suiza RTS.ch del 30 de mayo, Le point sur la vie extraterrestre, CQFD* 30.05.2017,  
<https://www.rts.ch/play/radio/cqfd/audio/cqfd?id=8624726#?station=a9e7621504c6959e35c3ecbe7f6bed0446cdf8da>
  - 11 T. Namani, D. W. Deamer, *Stability of Model Membranes in Extreme Environments, Orig Life Evol Biosph* 38 (2008) 329–34.
  - 12 S. B. J. Kan, D. R. Lewis, K. Chen, F. H. Arnold, *Directed evolution of cytochrome c for carbon–silicon bond formation: Bringing silicon to life, Science,* 354 (2016) 1048-1051.
  - 13 I. A. Chen, P. Walde, *From Self-Assembled Vesicles to Protocells, Cold Spring Harb Perspect Biol,* 2, a002170 (2010) 1-13.
-

- 
- 14 A. G. Bracamonte, N. Sahai, *Trans-Membrane Electron Transfer (TM-ETR) promoted by Membrane-Associated Photocatalytic Minerals, SCOL (SCOL) 2014 Meeting, April 15-17, 2014, New York, USA.*
- 15 A. G. Bracamonte, N. Sahai, *Transmembrane Electron Transfer Reaction assisted by Semiconductor Nanoparticles". Gordon Research Conferences, January 12-17, 2014, Galveston Island, USA.*
- 16 A. G. Bracamonte, N. Sahai, *Trans-Membrane Electron Transfer promoted by Membrane-Associated Photocatalytic Semiconductor Nanoparticles, Ohio State University 2014 Material week, May 6-9, 2014, Columbus, USA.*
- 17 A. G. Bracamonte, N. Sahai, *Stability of Luminescent Vesicles, 6<sup>th</sup> International symposium on Polymer Science, Good Year Polymer Center and NASA Astrobiology Institute , University of Akron, Ohio, July 28-29, 2014, USA.*
- 18 J. G Tirrell, D. A Tirrell, *Synthesis of biopolymers: proteins, polyesters, polysaccharides and polynucleotides, Current Opinion in Solid State & Materials Science: Biomaterials, 40741, 1 (1996) 407-411.*
- 19 Vitor B. Pinheiro, Philipp Holliger, *Towards XNA nanotechnology: new materials from synthetic genetic polymers, Trends in Biotechnology, 32, 6 (2014) 321-328.*
- 20 A. I. Taylor, V. B. Pinheiro, M. J. Smola, A. S. Morgunov, S. Peak-Chew, C. Cozens, K. M. Weeks, P. Herdewijn, P. Holliger, *Catalysts from synthetic genetic polymers, Nature, 518 (2015) 427-430.*
- 21 H. Kaddour, H. P. Sathe, A. G. Bracamonte, N. Sahai , *Mineral- or lipid bilayer-assisted polymerization of RNA: Literature review and preliminary results, Ohio State University Materials Week, Columbus, OH, May 2014.*
- 22 S. Roy, P. Sathe, H. Kaddour, A. G. Bracamonte, N. Sahai, *Hydrodynamic approach to study thermal and ionic viability of single-chain amphiphile vesicles as a model protocell, Gordon Resereach Conference-Origins of Life, Galveston, TX, January 2014.*
- 23 P. Sathe P., H. Kaddour, A. G. Bracamonte, N. Sahai,, *The potential role of minerals in the selection and stabilization of protocell membranes, Ohio State University Materials Week, Columbus, OH, May 2014.*
- 24 J. C. Stern, J. E. Elsila, D. P. Glavin, J. P. Dworkin, A. S. Burton, *Understanding prebiotic chemistry through the analysis of extraterrestrial amino acids and nucleobases in meteorites, Chem. Soc. Rev., 4 (2012) 5459-5472.*
-

- 
- 25 B. Chen, M. Yusuf, T. Hashimoto, A. K. Estandarte, G. Thompson, I. Robinson, Three dimensional positioning and structure of chromosomes in a human prophase nucleus, *Science Advances, Biophysics*, 3, e1602231 (2017) 1-8.
- 26 Y. C. Hung, D. M. Bauer, I. Ahmed, L. Fruk, DNA from natural sources in design of functional devices, *Methods*, 67, 2, (2014) 105-115.
- 27 J. Asselin, M. L. Viger, D. Boudreau, Review: Article Metal-Enhanced Fluorescence and FRET in Multilayer Core-Shell Nanoparticles, *Advances in Chemistry*, Hindawi Publishing Corporation, 812313, (2014) 1-16.
- 28 M. Lunza, D. de Boera, G. Lozano, S. R K Rodriguez, J. Gomez Rivas, M. A Verschuurena, Plasmonic LED device, *Proc. of SPIE*, 9127, 91270N (2014) 1-6.
- 29 D. Brouard, M. Lessard Viger, A. G. Bracamonte, D. Boudreau, Label-free biosensing based on multilayer fluorescent nanocomposites and a cationic polymeric transducer, *ACS Nano*, 5 (2011) 1888-1896.
- 30 D. Brouard, O. Ratelle, A. Guillermo Bracamonte, M. St-Louis, D. Boudreau, Direct molecular detection of SRY gene from unamplified genomic DNA by metal enhanced fluorescence and FRET, *Analytical Methods*, 5 (2013) 6896 - 6899.
- 31 C. Salinas, A. G. Bracamonte, Design of Advanced Smart Ultraluminiscent Multifunctional Nanoplatforms for Biophotonics and Nanomedicine applications”, *Frontiers in Drug, Chemistry and Clinical Research*, 1, 1 (2018) 1-8. DOI: 10.15761/FDCCR.1000101
- 32 M. Rioux, D. Gontero, A. V. Veglia, A. G. Bracamonte, D. Boudreau, Synthesis of Ultraluminiscent gold core-shell Nanoparticles as Nanomaging Platforms for Biosensing applications based on Metal enhanced fluorescence, *RSC Adv.*, 7 (2017) 10252-10258.
- 33 D. Gontero, A. V. Veglia, D. Boudreau, A. G. Bracamonte, Ultraluminiscent gold Core@shell nanoparticles applied to individual bacterial detection based on Metal-Enhanced Fluorescence Nanoimaging, *J. of Nanophotonics. Special issue Nanoplasmonics for Biosensing, Enhanced Light-Matter Interaction, and Spectral Engineering*, 12, 1, 012505 (2018) 1-12.
- 34 A. Grégoire, D. Boudreau, Metal-Enhanced Fluorescence in Plasmonic Waveguides, *Nano-Optics: Principles Enabling Basic Research and Applications*, NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics, Di Bartolo et al. (eds.), Springer Science+Business Media, Dordrecht, B (2017) Chapter 28, 447.
- 35 C. Salinas, A. V. Veglia, D. Boudreau, V. Ame, A. Guillermo Bracamonte, Synthesis of Enhanced Multi-coloured Luminescent Nanoparticles base on Fluorescence Resonance Energy
-

*Transfer (FRET) applied to Biodetection of Cyanobacteria, VIII Jornadas de Posgrado y II Jornadas de Ciencia y Tecnología, Facultad de Ciencias Químicas. UNC. 5, 6 y 7 de junio de 2018, Argentina.*

36 *D. Gontero, A. V. Veglia, A. G. Bracamonte, D. Boudreau. Individual Ultraluminescent Bacterial detection based on Metal-Enhanced Fluorescence Nanomaging, SPIE Photonics West, San Francisco, California, United States, 27 January - 1 February 2018.*