

Las moléculas de agua, la química y la vida

Julio Delgado-Martín

Resumen: El contacto de las moléculas de agua con superficies no-polares es común en sistemas biológicos y afecta a la evolución de procesos tales como el plegamiento de proteínas o la difusión en poros naturales. La presencia de moléculas de agua de forma permanente en poros no-naturales bajo las condiciones que se expresan en este artículo sugiere un mecanismo de conducción de las moléculas de agua en estructuras compactas de polímeros orgánicos.

Palabras clave: Química, agua, difusión, sistemas vivos, síntesis.

Abstract: The presence of water whether in contact or nearby to non-polar surfaces is a common issue in biological systems and it plays a crucial role in various important phenomena, including the functional dynamics and thermodynamics of natural pores and the folding and function of proteins. The permanent presence of water molecules in pores under the conditions reported in this article suggests a mechanism for water conduction in structures formed by organic polymers.

Keywords: Chemistry, water, diffusion, living systems, synthesis.

Introducción

¡El agua es vida! Esta es una afirmación comúnmente aceptada, aunque la relación causa/efecto que vincula la molécula de agua a la vida siga siendo un objetivo de investigación pendiente de resolver.^{1,2}

Conocer el comportamiento estructura/dinámica del agua a nivel molecular es esencial para profundizar en los entresijos de la biología y de las ciencias atmosféricas; sin embargo, la estructura del agua racionalizada por interpretación de datos, tanto teóricos como experimentales, que aportan físicos, químicos y biólogos, es un tema en constante revisión.²

A pesar de la simplicidad de la molécula, el agua forma líquidos, estructuras amorfas y sólidos muy complejos y hace que cualquier estructura constituida por agua pura, con independencia del número de moléculas que formen el agrupamiento, sea objeto de continua investigación.³ La razón de ello es que las moléculas de agua se agrupan en estructuras que se desvían, según las circunstancias, del modelo único universal de simetría tetraédrica.⁴ Este modelo es el que fija las estructuras polimorfas del estado sólido,



J. Delgado Martín

Instituto de Investigaciones Químicas US-CSIC.
Av. Américo Vespucio, 49, 41092 Sevilla.
C-e: jdmartin@iiq.csic.es

Recibido: 02/03/2012. Aceptado: 27/03/2012.

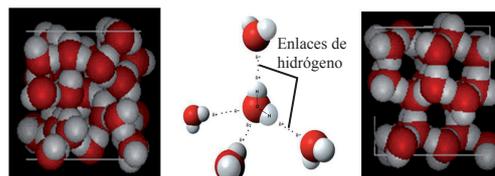


Figura 1. (Centro) geometría tetraédrica que estructura el agua. (Derecha) representación del agua en estado sólido. (Izquierda) simulación del agua en estado líquido.

donde cada molécula de agua se coordina a través de cuatro enlaces de hidrógeno con otras cuatro que se localizan en los vértices de un tetraedro, actuando el átomo de oxígeno de la molécula como doble aceptor de enlaces de hidrógeno y cada uno de los dos hidrógenos como dador de enlaces de hidrógeno (Figura 1).

Según este modelo, la mayor densidad del agua en estado líquido supone que coexisten moléculas de agua que interfieren en la esfera de coordinación de otras sin estar conectadas entre ellas por enlaces de hidrógeno. Algunos autores consideran que esta participación es compatible con el modelo tetraédrico si se considera las altas velocidades a las que las moléculas se mueven en el estado líquido con la consiguiente ruptura y formación de nuevos enlaces entre las moléculas.⁵⁻⁷ Otros interpretan que la coexistencia de dos modelos diferentes^{8,9} responde mejor para el estado líquido del agua. A esta segunda opción se llega desde evidencias estructurales¹⁰ y espectroscópicas¹¹⁻¹⁵ y son las circunstancias externas (concentración, temperatura, presión etc.) las responsables del intercambio entre los dos modelos. Uno de los modelos pone de manifiesto los fuertes enlaces de hidrógeno que cohesionan el ordenamiento tetraédrico. En el segundo modelo, los enlaces de hidrógeno no existen o son débiles y no asociados a un ordenamiento molecular determinado. Si analizamos al detalle molecular la interfase entre el agua líquida y un disolvente no polar, observamos que son las circunstancias las que hacen operativo uno u

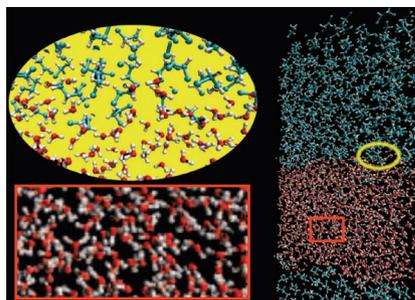


Figura 2. Instantánea de un estudio de dinámica molecular entre el agua y un disolvente no polar. Se resaltan zonas de la interfase donde se observa en detalle la dispersión de las moléculas de agua entre las moléculas del disolvente y de la fase acuosa donde las moléculas de agua se rodean sólo por otras moléculas de agua.

otro modelo para el agua (Figura 2).¹⁶ Así, en el entorno de la interfase, las moléculas de agua se encuentran alejadas entre sí y rodeadas por moléculas del disolvente no-polar que mantienen entre ellas contactos deficientes debido a enlaces de hidrógeno muy débiles. Sin embargo, en la zona donde las moléculas de agua se rodean por otras moléculas de agua, la cohesión entre ellas es muy alta debido a que los contactos de enlaces de hidrógeno son muy fuertes. Lo que distingue a ambas estructuras es que los enlaces de hidrógeno son fuertes entre las moléculas de agua cuando en el modelo coexisten organizaciones supramoleculares diferentes (modelo *unlike*) y son inexistentes o muy débiles entre moléculas de la misma organización supra-molecular (modelo *like*) (Figura 3). Como resultado de la intercalación de organizaciones supramoleculares, las moléculas de agua pueden formar parte de la esfera de coordinación de otras sin necesidad de estar entre sí unidas por enlaces de hidrógeno.

En modelos abiertos, la mayor o menor concentración de moléculas de agua en la estructura será el factor que determine la naturaleza *unlike/like* del agua que la constituye. Es por tanto posible atendiendo a este factor definir escenarios donde experimentar sobre cualquiera de los dos modelos de agua. El modelo-*like* es el preferente cuando las

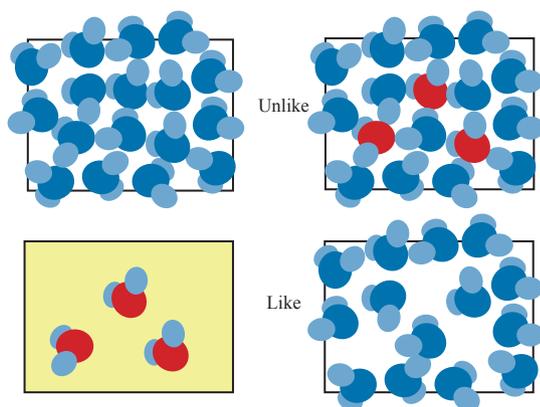
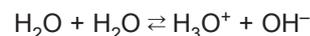


Figura 3. Representación esquemática de los modelos *unlike* y *like* de agrupamientos de moléculas de agua. En el modelo *unlike* coexisten organizaciones de simetría tetraédrica (las moléculas en rojo son centros de tetracoordinación) con otras moléculas en aparente desorden. En los modelos *like* los contactos por enlaces de hidrógeno son débiles y no presentan simetría tetraédrica.

moléculas de agua se encuentran rodeadas por moléculas no polares. El agua en estado de vapor debe responder a las características de este modelo. Es corresponsable de fenómenos tales como el plegamiento de proteínas y el reconocimiento molecular, entre otros; y es causa de efectos definidos como hidrofóbico, de hidratación hidrofóbica, etc. Este tipo de agua se observa a 0,5–2,0 ppm en el espectro de ¹H-RMN cuando gotas de agua líquida se suspenden en un disolvente no-polar.¹⁷ Los enlaces de hidrógeno no existen o son débiles y las moléculas tienen baja movilidad en una geometría que se desvía de la simetría tetraédrica. Los agregados o agrupaciones de moléculas orgánicas que denominamos compactos, resultan permeables al agua de modelo *like* por lo que no es canalizable y difunde en cualquier dirección en entornos no polares sin coste energético.

El modelo *unlike* se produce cuando las moléculas de agua se rodean por otras moléculas de agua. Se identifica en el espectro de ¹H-RMN por la señal estrecha a ~ 4,8 ppm que se observa cuando se usa D₂O como disolvente. Los enlaces de hidrógeno son fuertes como consecuencia de la simetría tetraédrica, y se rompen y forman a muy alta velocidad, lo que implica movimientos moleculares muy grandes. Las moléculas de agua en el modelo *unlike* se conducen en canales o poros a muy altas velocidades y no pueden difundirse, sin coste energético, a través de compactos de moléculas orgánicas. Un enlace de hidrógeno muy fuerte minimiza la energía del “estado de transición” que conduce a la disociación de la molécula del agua.¹⁸ Es el modelo anfótero del agua que desde hace más de un siglo proporciona el marco teórico donde se explica la autoionización en iones hidronio e hidróxido en bajas concentraciones por disociación espontánea del agua (Esquema 1).¹⁹



Esquema 1. Disociación espontánea del agua.

La estabilidad de las especies iónicas que por disociación se generan en el modelo *unlike* de agua responde a geometrías que se ordenan mediante enlaces de hidrógeno.²⁰ A través de cálculos mecanocuánticos se ha establecido que el ión hidronio H(H₂O)_n⁺ se estabiliza en agua según la estructura altamente simétrica que se dibuja en la Figura 4, con un ordenamiento centrosimétrico que permite la máxima deslocalización de la carga positiva y solvatación en una segunda esfera de coordinación con ocho moléculas de agua.²¹

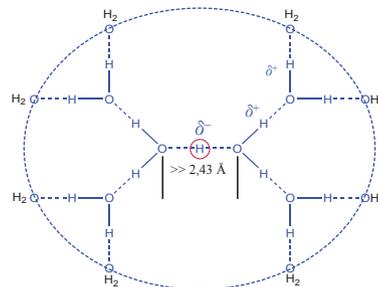


Figura 4. Estructura calculada como más favorable para el ión hidronio H(H₂O)_n⁺ en agua líquida.²¹ La deslocalización de la carga global +1 entre todos los átomos de hidrógeno de forma radial se expresa en la figura a través del tamaño del signo Δ⁺.

El agua en las ciencias atmosféricas

La interpenetración de modelos altamente estructurados con organizaciones desordenadas de agua, permite asociar la estabilidad de las especies iónicas que se generan por disociación en estructuras simétricas coordinadas por enlaces de hidrógeno. Se calcula que el equilibrio de la disolución de CO_2 en agua se desplaza hacia la formación del anión bicarbonato que se estabiliza por coordinación con cuatro moléculas de agua que ocupan los vértices de un rectángulo que se unen por un enlace de hidrógeno con los oxígenos donde se deslocaliza la carga negativa del anión bicarbonato²² (Figura 5).

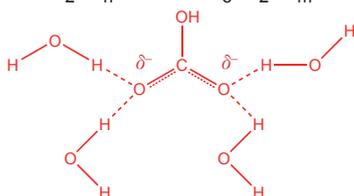
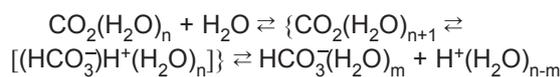


Figura 5. Ecuación química que muestra la disolución del CO_2 en el agua del mar y la estructura del anión bicarbonato solvatado con cuatro moléculas de agua (en rojo). La carga global -1 , distribuida por igual en los dos O, se expresa en la figura a través de un signo Δ en cada uno de ellos.

De las especies existentes en la atmósfera terrestre, el ión NO^+ resulta ser el catión primario más abundante en las capas altas de la atmósfera. La hidratación de este ión e inserción formal de una molécula de agua para generar la molécula neutra de ácido nitroso ocurre por la disociación espontánea del agua de solvatación y estabilización del ión hidronio resultante²³ (Figura 6).

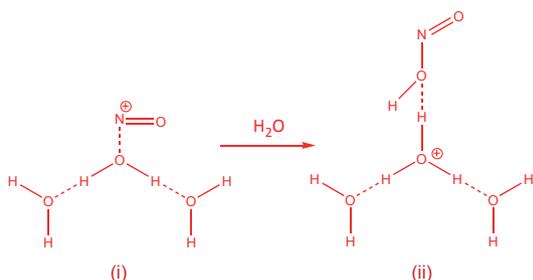
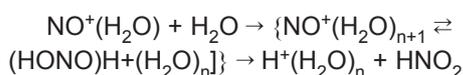


Figura 6. Disociación e inserción formal del anión hidróxido en la especie iónica NO^+ en la atmósfera. En rojo se dibujan los intermedios que conducen a la formación de la especie neutra HNO_2 .

Estos dos ejemplos de disociación natural del agua ocurren sobre modelos de agua distintos y se han de explicar también de forma diferente. En el primer caso la ionización ocurre por disociación de una especie neutra, en el segundo caso implica transferencia de ionización de una especie iónica.

La solvatación del CO_2 tiene lugar en agua líquida (*unlike*) donde la disociación del agua es un proceso permitido. La solvatación de la especie iónica NO^+ tiene lugar en agua en estado de vapor (*like*) y ocurre por exaltación del carácter dipolar de la molécula de agua por esta especie iónica seguido de inserción formal de hidróxido y transferencia de protón al agua de solvatación.

Otro ejemplo natural que demuestra que la estructura del agua en los modelos *like* se desvía de la estructura tetracoordinada pero mantiene una ordenación estructural que depende de las condiciones ambientales en que se encuentra, es el de la formación y evolución de los copos de nieve.²⁴ La fase inicial consiste en la cristalización de una pequeña gota de agua y formación de un diminuto cristal hexagonal. El crecimiento ocurre por incorporación de moléculas de agua mediante choques con el cristal. La presión, temperatura y concentración del vapor de agua conforman en cada instante la estructura del agua que rodea el cristal y es lo que permite que el crecimiento transcurra de forma simétrica desde los vértices, donde la probabilidad de choque con las moléculas de agua es mayor. La simetría del minicristal y la uniformidad en la estructura de las moléculas de agua que en cada instante lo rodean, hacen que el crecimiento se produzca como si fuera “simétrico” (Figura 7).

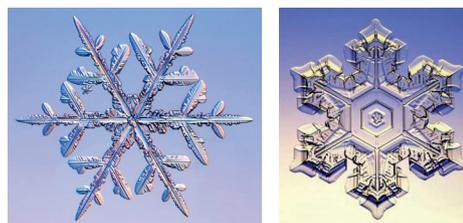


Figura 7. Simetría hexagonal característica de los copos de nieve.

El agua entre la biología y la química

La participación del agua en la evolución de los fenómenos biológicos es incuestionable. Sin embargo, asociar el progreso del proceso biológico con cambios estructurales del agua es un problema de enorme complejidad. Así, por ejemplo, es perfectamente conocido que el agua juega un papel muy importante en el ensamblaje de proteínas.²⁵ En cambio, los efectos que las variables estructurales del agua inducen en la agregación de proteínas son desconocidos. Tan desconocidos como los efectos que los cambios en la estructura del agua que rodea el mini cristal de agua puedan inducir en el crecimiento de un copo de nieve.

A pesar de ser ampliamente reconocida la importancia del agua en el desarrollo de los esquemas biológicos, es muy común que su participación se minimice, incluso cuando la descripción del fenómeno se hace a nivel molecular. La razón bien puede ser que los resultados que la biología determina son sólo los *efectos* sin atender a las *causas* que los producen. *La química es una ciencia que relaciona causas con efectos y se sustenta en la “reversibilidad microscópica”*. Desde la química no es concebible describir los efectos sin la intervención de las causas que los originan, de ahí la incoherencia de relatar a nivel molecular el curso de los fenómenos biológicos utilizando el mismo lenguaje con el que la química se expresa.

Por ejemplo, la biología puede observar que en los escenarios donde las proteínas se pliegan o agregan sucede la difusión simultánea de moléculas de agua. Sin embargo, la causa que hace que estos efectos se manifiesten se explican desde conceptos de definición ambigua (“efecto hidrofóbico”, “hidratación hidrofóbica”, etc.) que no son comprendidos en profundidad. En consecuencia, no es posible conocer a nivel molecular un proceso biológico si no se modela e investiga como un proceso químico y definen los condicionantes cinético/termodinámico que lo delimitan. Sólo así se podrá entender con rigor la razón *causa/efecto* que concurre en el fenómeno que se observa.

La agregación de biopolímeros, el plegamiento de proteínas, la formación de bicapas lipídicas, la asociación proteína/ligando y, en general, los fenómenos de reconocimiento molecular que determina la biología, ocurren a nivel celular y necesitan del medio acuoso (Figura 8). Son fenómenos emergentes *causa/efecto* que se correlacionan con los cambios en la dinámica de los agregados moleculares del agua en el interior de la célula.

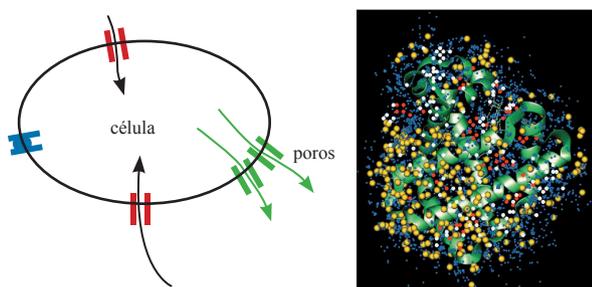


Figura 8. (Izda.) Representación esquemática del escenario donde ocurren los procesos biológicos. El agua, especies iónicas y pequeñas moléculas pueden entrar y salir a través de los poros y canales presentes en la membrana celular. (Dcha.) Imagen de un biopolímero inespecífico rodeado por moléculas de agua. Las distintas estructuras de los agrupamientos moleculares de agua se representan por círculos de colores y tamaños diferentes.

En el proceso termodinámico que conduce a la agregación de biopolímeros debe haber correspondencia estructural con el agua que los rodea y si es reversible podrá ser representado por una ecuación que relacione la estructura y estequiometría del proceso.

Se comprueba que los iones y las moléculas de agua se transportan a través de canales y poros naturales a muy alta velocidad.²⁶ ¿Cómo compatibilizar estas altas dinámicas con las estructuras del agua del interior celular? ¿Serían las moléculas de agua canalizadas si no se movieran a tal alta velocidad?

El compromiso $(\text{H}_2\text{O})(\text{U}) \rightleftharpoons (\text{H}_2\text{O})(\text{L})$, donde (U) se refiere a *unlike* y (L) a *like*,²⁷ se establece como un balance energético en el que se compensa la ganancia en entalpía (reforzamiento de los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua) y la ganancia en entropía (liberación de las moléculas de agua de restricciones configuracionales). Este compromiso es el que activa conceptos como “efecto hidrofóbico” según la consecuencia: $(\text{H}_2\text{O})(\text{L}) \rightleftharpoons (\text{H}_2\text{O})(\text{U})$ o permite identificar la “hidratación hidrofóbica” como una secuencia estequiométrica que explicita el compromiso entre el agregado molecular (M_n) y el agua atrapada por la cavidad que se genere, $\text{M}_n(\text{H}_2\text{O})_m(\text{L})$, en el siguiente proceso termodinámico (Esquema 2).



Esquema 2. Equilibrio termodinámico entre un agregado molecular y el agua.

Durante la agregación molecular, $(\text{H}_2\text{O})_m(\text{L})$ representa un número discreto de moléculas que se mantienen confinadas y son parte de la estructura molecular.²⁸

La Figura 9 muestra la reversibilidad de los equilibrios con expresión de la incertidumbre que tal análisis genera. En el proceso de agregación que se muestra en el esquema, las moléculas de agua $(\text{H}_2\text{O})_m$ que rellenan las cavidades pueden jugar papeles diferentes según intervengan en el ensamblaje molecular ($\text{A} \rightleftharpoons \text{B} \rightleftharpoons \text{C}$) o simplemente rellenen el hueco resultado de la agregación ($\text{A} \rightleftharpoons \text{C} \rightleftharpoons \text{B}$). El principio de reversibilidad microscópica²⁹ resuelve esta incertidumbre y permite diseñar modelos moleculares en los que la incorporación del agua y agregación molecular son causa del mismo proceso termodinámico; esto es, priorizar $\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$ frente a $\text{A} \rightleftharpoons \text{C}$.³⁰

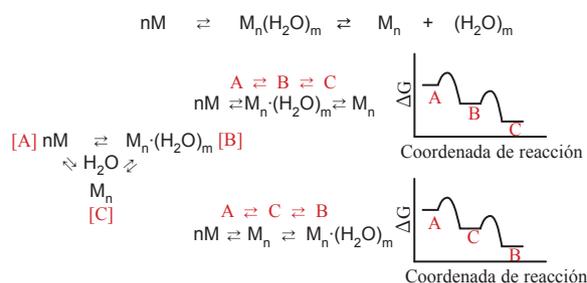


Figura 9. Expresiones que manifiestan la incertidumbre en los equilibrios que afectan a la ocupación por agua en cavidades.

El plegamiento de moléculas modelo ordenadas en la interfase entre el agua y un disolvente no polar conduce, de acuerdo a lo que expresa el Esquema 2, a la formación de estructuras porosas con participación de las moléculas de agua de la interfase.^{30,31} Si el diámetro del poro es suficiente para albergar las moléculas del componente no polar ocurre el desplazamiento de las moléculas de agua del interior del poro a la fase acuosa, $(\text{H}_2\text{O})(\text{L}) \rightarrow (\text{H}_2\text{O})(\text{U})$, siendo el poro ocupado por las moléculas del disolvente no polar³² (Figura 10).

En la Figura 11, el dibujo de la izquierda se corresponde con la estructura determinada por difracción de rayos X de un

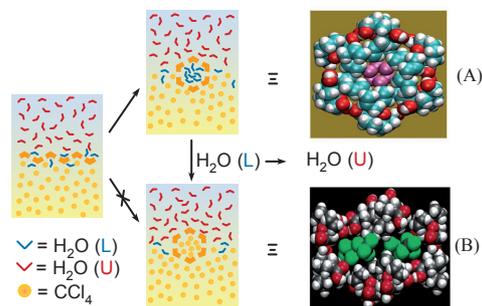


Figura 10. Desarrollo representativo del proceso del Esquema 2. Estructuras de difracción de rayos X de un modelo sintético de poro relleno de agua (A)³¹ y otro relleno de tetracloruro de carbono (B).³² Las moléculas de agua se dibujan en color magenta (A), las de tetracloruro de carbono en verde (B).

poro natural de agua (aquaporina). El dibujo de la derecha es la estructura determinada por difracción de rayos X de un poro de diseño sintetizado según el marco del proceso termodinámico que se refiere en las Figuras 9 y 10.³¹ En ambos tipos de poros el diámetro es variable y de rango similar, 4 ~ 10 Å.

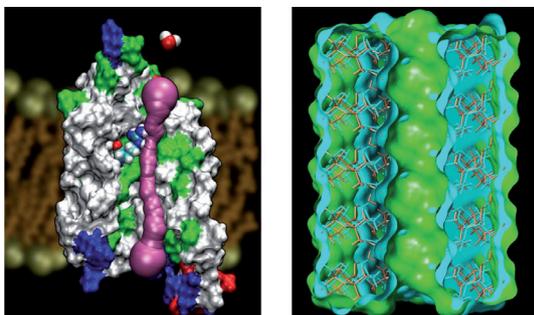


Figura 11. (Izda.) Estructura de un poro natural de agua. La cavidad del poro se dibuja en color magenta. Para su observación se elimina la sección frontal del compacto proteínico que completa el poro. (Dcha.) Estructura de un poro no natural de agua. Para su mejor observación se elimina la sección frontal del agregado molecular que define el poro. En modelo de varillas se muestra en el corte que la estructura del poro resulta de la agregación de monómeros de moléculas pequeñas.

La posibilidad de disponer de agregados de moléculas de agua en cavidades similares a la de los poros naturales permite investigar en los modelos de diseño las particularidades estructurales del agua presente en los sistemas biológicos y confirmar de forma experimental resultados sólo accesibles por cálculos teóricos.³³ Así, en poros de diferente diámetro pero de igual contenido de agua se comprueba que la dinámica del agua aumenta con el diámetro del poro. La razón es que en los poros de mayor diámetro (6,0–10,0 Å) las moléculas de agua sólo contactan con otras moléculas de agua por lo que es del tipo definida como H_2O (U) y tienen una dinámica próxima al agua líquida. Cuando el poro es estrecho (4,0–6,5 Å) el contacto con la superficie interna del poro ralentiza la dinámica del agua que se manifiesta como H_2O (L).³⁴ En agua confinada se ha determinado que los contactos con las paredes no polares de los poros hace que la dinámica del agua sea diez veces menor que cuando el contacto es exclusivo entre moléculas de agua.³⁵

La Figura 12 esquematiza estas dos posibilidades y los dos “tipos” de agua se remarcan en colores diferentes: rojo para H_2O (U) y azul para H_2O (L). Esta observación explica la necesidad de que en ciertas partes de los poros naturales el diámetro sea de 10 Å o más con el fin de albergar moléculas de agua que se muevan a la alta velocidad con que se transportan a través del poro. La eliminación térmica del agua del interior en el poro modelo³⁶ pone de manifiesto los dos tipos de agua y la pérdida, en primer lugar, de las moléculas asociadas a la estructura de mayor dinámica.

En poros de diámetro estrecho, el agua contenida en su interior es del tipo H_2O (L), por lo que el cauce del agua se interrumpe y las moléculas se pierden lentamente por las paredes de los poros.³⁷ Este fenómeno se pone de manifiesto cuando se sintetizan poros de diámetro estrecho donde se observa que, a diferencia de los poros de mayor diámetro, el agua se pierde con el tiempo.³⁸ La Figura 12 esquematiza las propiedades que se observan en poros de síntesis de diferentes diámetros:

la transformación $A \rightarrow B$, conversión de H_2O (U) \rightarrow H_2O (L), tiene lugar aumentado la temperatura con lo que el poro se contrae al perder parte del agua. La estructura B se puede también alcanzar por síntesis de poros de menor diámetro.³⁸ La conversión térmica de A y/o B a C se manifiesta en el estado sólido como un cambio de fase sólido \rightarrow sólido.³⁶ Siguiendo un modelo similar se ha investigado recientemente el papel del agua en procesos de agregación de proteínas.³⁹ Simulaciones de mecánica molecular han permitido establecer que por efecto del agua ocurre el ordenamiento y ensamblaje de los oligómeros y que la consiguiente pérdida del agua es la causa que define la estructura de los empaquetamientos anhidros.

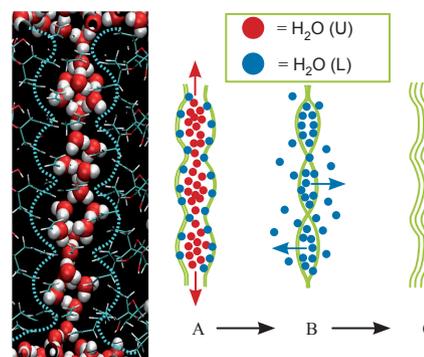


Figura 12. La estructura de rayos X de la izquierda se corresponde con el modelo de síntesis de poro de agua cuyas propiedades se esquematizan en la derecha de la figura. El agua que se mueve libremente en el interior del poro se remarca y dibuja en modelo espacial. El monómero orgánico y el agua estructural se dibuja en modelo de varillas. Esquema de la derecha: A, Poro ancho de diámetro (6,0 – 10,0 Å), el agua sale y entra en la dirección del cauce del poro. B, Poro de diámetro estrecho (4,0 – 6,5 Å), el agua se pierde muy lentamente y de forma irreversible por las paredes del poro. C, La pérdida total del agua conduce a cadenas anhidras. Conversión térmica $A \rightarrow B \rightarrow C$.

Conclusiones y perspectivas

Una alta variedad de enfermedades neurodegenerativas se asocian con placas de amiloides que comienzan siendo proteínas solubles y terminan en agregados fibrilares insolubles. Es indudable que para un completo conocimiento de estas enfermedades es necesario descifrar los principios que gobiernan los estados de agregación de las proteínas y su dependencia con las diferentes estructuras del agua que las envuelve.⁴⁰ Será necesario comprender y fundamentar el proceso (H_2O) (L) \rightarrow (H_2O) (U) que permite que las agregaciones del proceso biológico sigan una secuencia $A \rightarrow B \rightarrow C$ similar a la mostrada en la Figura 12 para las moléculas de diseño. En otros ejemplos, son organizaciones asimétricas de moléculas de agua las que actúan transfiriendo quiralidad desde el material orgánico y conducen a la generación de estructura asimétrica de calcita en algunas especies calcáreas del fitoplancton marino.⁴¹ El estado de vida latente de las esporas se conserva por millones de años aún cuando la dinámica del agua contenida en su interior no llega a perderse, lo que exige pensar en restricciones conformacionales sufridos por enzimas relevantes de los procesos metabólicos.⁴² Estos son ejemplos que demuestran que no es posible comprender la biología a nivel químico-molecular si se obvia el papel del agua en el escenario donde ocurre el proceso

biológico. Hacer buena en biología la observación del premio Nóbel de Física Prof. Richard Feynman: “What I cannot create, I do not understand,” significa que, a pesar de los avances conseguidos, se está lejos aún del conocimiento real de cómo una célula funciona. *Estos progresos sólo vienen a demostrar que para hacer “síntesis en biología”;*⁴³ *ni siquiera eso, para simplemente considerar la biología como un “proceso sintético”, es necesario profundizar más en ciencia básica y adquirir un conocimiento más profundo en la “química de la vida”.*

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los colaboradores e investigadores que se han interesado y hecho posible este trabajo y cuyos nombres aparecen recogidos en las correspondientes referencias de este artículo, así como a la financiación recibida en sucesivos proyectos concedidos por la Dirección General de Política Científica (MEC), Junta de Andalucía y fondos FEDER durante los últimos doce años. Quiero agradecer a dos evaluadores anónimos sus acertados comentarios.

Bibliografía

- D. Eisenberg, W. Kauzmann, *The Structure and Properties of Water*, Clarendon Press: Oxford, U.K., 1969.
- P. Ball, *Chem. Rev.* **2008**, 74–108.
- C. Johnston, N. Kastelowitz, V. Molinero, *J. Chem. Phys.* **2010**, 133, 154516.
- R. Kumar, J. R. Schmidt, J. L. Skinner *J. Chem. Phys.* **2007**, 126, 204107.
- P. Geissler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14930–14935.
- J. D. Smith, C. D. Cappa, K. R. Wilson, R. C. Cohen, P. L. Geissler, R. J. Saykally, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 14171–14174.
- A. K. Soper, *Mol. Phys.* **2008**, 106, 2053–2076.
- E. B. Moore, V. Molinero, *J. Chem. Phys.* **2009**, 130, 244505.
- A. K. Soper, *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 14014–14022.
- G. W. Robinson, C. H. Cho, J. Urquidí, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 698–702.
- G. Walrafen, *J. Chem. Phys.* **1968**, 48, 244–251.
- S. Woutersen, U. Emmerichs, H. J. Bakker, *Science* **1997**, 278, 658–660.
- F. Rull, *Pure. Appl. Chem.* **2002**, 74, 1859–1870.
- P. Wernet, D. Nordlund, U. Bergmann, M. Cavalleri, M. Odelius, H. Ogasawara, L. Naslund, T. Hirsch, L. Ojamae, P. Glatzel, L. Pettersson, A. Nilsson, *Science*, **2004**, 304, 995–999.
- C. Huang, K. T. Wikfeldt, T. Tokushima, D. Nordlund, Y. Harada, U. Bergmann, M. Niebuhr, T. M. Weiss, Y. Horikawa, M. Leetmaa, M. P. L. Jungberg, O. Takahashi, A. Lenz, L. Ojamae, A. P. Lyubartsev, S. Shin, L. G. M. Pettersson, A. Nilsson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, 162, 15214–15218.
- F. G. Moore, G. L. Richmond, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 739–748.
- Por ejemplo, el valor del desplazamiento químico para moléculas de H₂O diluidas en tetracloruro de carbono es de 0,59 ppm: J. A. Goodnough, L. Goodrich, T. C. Farrar, *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 6146–6150.
- El enlace de hidrógeno se corresponde con “la estructura del estado de transición” que conduce a la autoionización de la molécula de agua en iones hidrónico e hidróxido.
- P. L. Geissler, C. Dellago, D. Chandler, J. Hutter, M. Parrinello, *Science* **2001**, 291, 2121–2124.
- A. Hassanali, M. K. Prakash, M. Parrinello, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 20410–20415.
- E. S. Stoyanov, I. V. Stoyanova, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1484–1485.
- E. Garand, T. Wende, D. J. Goebbert, R. Bergmann, G. Meijer, D. M. Neumark, K. R. Asmis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 849–856.
- R. A. Relph, T. L. Guasco, B. M. Elliot, M. Z. Kamrath, A. B. McCoy, R. P. Steele, D. P. Scofield, K. D. Jordan, A. A. Viggiano, E. E. Ferguson, M. A. Johnson, *Science* **2010**, 327, 308–312.
- K. G. Libbrecht, *Rep. Prog. Phys.* **2005**, 68, 855–895.
- K. Dill, *Biochemistry* **1990**, 29, 7133–7155.
- P. Agre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4278–4290.
- En biología es preferible definir como agua *unlike* (U) en lugar de “agua con características de agua líquida” y agua *like* (L) en lugar de características de agua en “estado de vapor”; esto es, sin hacer referencia a conceptos aplicables sólo al mundo macroscópico.
- Esta aproximación permite simplificar el “efecto hidrofóbico”, “hidratación hidrofóbica” y, en general, los procesos que ocurren por cambios estructurales en las moléculas de agua en ecuaciones químicas que así lo expresen.
- En un sistema en equilibrio, la “coordenada de reacción” que conduce de una a otra situación del equilibrio ha de ser en cada detalle idéntica con independencia de la dirección que consideremos. Este análisis permite la aproximación a la “estructura del estado de transición” en una transformación química, o al concepto de “análisis retrosintético” cuando nos referimos a la dirección antitética de una secuencia de pasos de síntesis.
- H. Carrasco, C. Foces-Foces, C. Pérez, M. L. Rodríguez, J. D. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11970–11981.
- M. Febles, N. Pérez-Hernández, C. Pérez, M. L. Rodríguez, C. Foces Foces, M. V. Roux, E. Q. Morales, G. Buntkowsky, H. H. Limbach, J. D. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 218, 10008–10009.
- M. Febles, C. Pérez, C. Foces-Foces, M. L. Rodríguez, N. Pérez Hernández, E. Q. Morales, J. D. Martín, *Org. Lett.* **2004**, 6, 877–880.
- L. Xu, V. Molinero, *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 14210–14216.
- N. Pérez-Hernández, T. Q. Luong, C. Pérez, J. D. Martín, M. Havenith, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 6928–6932.
- T. Yamada, R. Yonamine, T. Yamada, H. Kitagawa, M. Tyagi, M. Nagao, O. Yamamuro, *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 13563–13569.
- N. Pérez-Hernández, E. H. L. Falcao, C. Pérez, D. Fort, J. D. Martín, J. Eckert, *J. Phys. Chem. B* **2010**, 114, 5694–5699.
- N. Pérez-Hernández, M. Febles, C. Pérez, J. Spandl, J. D. Martín, H. H. Limbach, *J. Phys. Chem. C* **2011**, 115, 9393–940.
- N. Pérez-Hernández, T. Q. Luong, M. Febles, C. Marco, H. H. Limbach, M. Havenith, C. Pérez, M. V. Roux, R. Pérez, J. D. Martín, *J. Phys. Chem. C* **2012**, 116, 9616–9630.
- D. Thirumalai, G. Reddy, J. E. Straub, *Acc. Chem. Soc.* **2012**, 45, 83–92.
- G. M. Shankar, S. Li, T. H. Mehta, A. García-Muñoz, N. E. Sheppardson, I. Smith, F. M. Brett, M. A. Farrel, M. J. Rowan, C. A. Lemere, C. M. Regan, D. M. Walsh, B. L. Sabatini, D. J. Selkoe, *Nat. Med.* **2008**, 14, 837–842.
- L. Addadi, R. W. Gurney, *Nature* **2001**, 411, 753–755.
- E. P. Sunde, P. Setlow, L. Hederstedt, B. Halle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, 106, 19334–19339.
- C. P. Barnes, D. Silk, X. Sheng, M. P. H. Stumpf, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 15190–15195.